1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Instanyl 50 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung
Instanyl 100 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung
Instanyl 200 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Instanyl 50 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung
Jeder ml Lösung enthält Fentanylcitrat entsprechend 500 Mikrogramm Fentanyl.
1 Dosis (100 Mikroliter) enthält 50 Mikrogramm Fentanyl.

Instanyl 100 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung
Jeder ml Lösung enthält Fentanylcitrat entsprechend 1000 Mikrogramm Fentanyl.
1 Dosis (100 Mikroliter) enthält 100 Mikrogramm Fentanyl.

Instanyl 200 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung
Jeder ml Lösung enthält Fentanylcitrat entsprechend 2000 Mikrogramm Fentanyl.
1 Dosis (100 Mikroliter) enthält 200 Mikrogramm Fentanyl.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Nasenspray, Lösung (Nasenspray). DoseGuard
Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Instanyl ist für die Behandlung von Durchbruchschmerzen bei Erwachsenen bestimmt, die bereits eine Opioid-Basistherapie gegen ihre chronischen Tumorschmerzen erhalten. Durchbruchschmerzen sind eine vorübergehende Exazerbation von Schmerzen, die vor dem Hintergrund anderweitig kontrollierter Dauerschmerzen auftritt.
Zu den Patienten, die eine Opioid-Basistherapie erhalten, werden diejenigen gezählt, die mindestens 60 mg orales Morphium täglich, mindestens 25 Mikrogramm transdermales Fentanyl pro Stunde, mindestens 30 mg Oxycodon täglich, mindestens 8 mg orales Hydromorphon täglich oder eine äquianalgetische Dosis eines anderen Opioids über eine Woche oder länger erhalten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist von einem Arzt einzuleiten und zu überwachen, der Erfahrung mit einer Opioid-Therapie bei Tumorpatienten hat. Der Arzt muss das Missbrauchspotenzial, das Risiko des nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs, das Suchtpotenzial und die Gefahr der Überdosierung von Fentanyl bedenken (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Patienten sollten auf eine individuell wirksame Dosis eingestellt werden, die eine ausreichende Schmerzlinderung bei tolerablen Nebenwirkungen bietet. Die Patienten sollten während dieser Dosiseinstellung sorgfältig überwacht werden.
Zur Einstellung auf eine höhere Dosis sollte Kontakt mit medizinischem Fachpersonal aufgenommen werden. Beim Ausbleiben einer adäquaten Schmerzkontrolle ist die Möglichkeit von Hyperalgesie, Toleranz und Fortschreiten der Grunderkrankung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

In klinischen Studien war die wirksame Dosis von Instanyl zur Therapie von Durchbruchschmerzen unabhängig von der Tagesdosis der Opioid-Basistherapie (siehe Abschnitt 5.1).

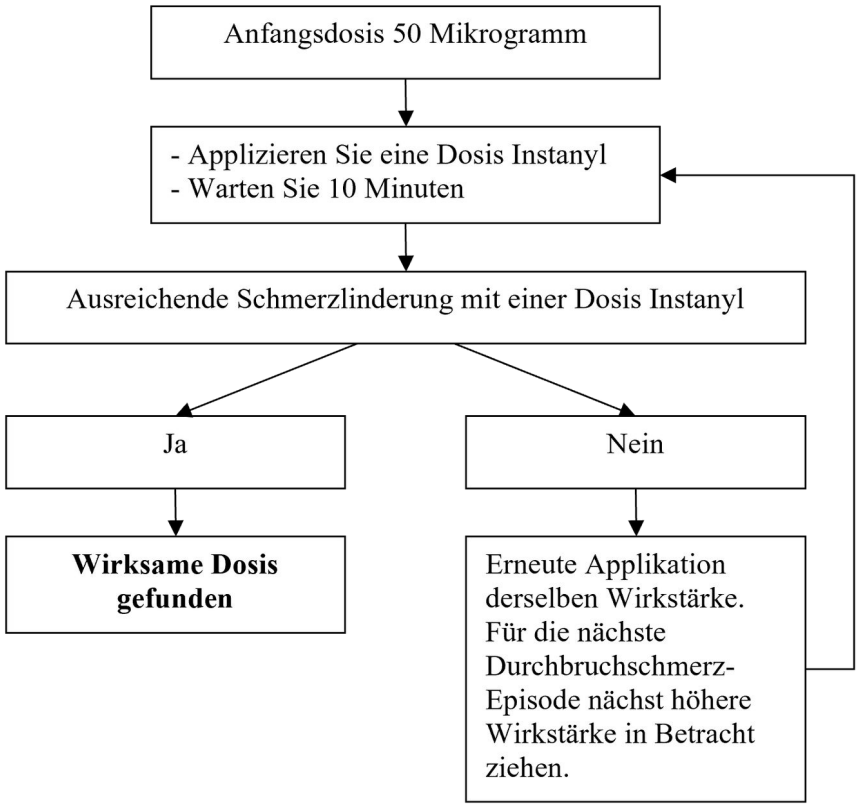
Maximale Tagesdosis: Behandlung von bis zu vier Durchbruchschmerz-Episoden, jeweils mit nicht mehr als 2 Dosen in einem Abstand von mindestens 10 Minuten.

Der Patient sollte während der Dosiseinstellung und auch während der Erhaltungstherapie 4 Stunden warten, bevor eine weitere Durchbruchschmerz-Episode mit Instanyl behandelt wird. In Ausnahmefällen, in denen eine erneute Schmerz-Episode früher auftritt, können Patienten diese Episode mit Instanyl behandeln, müssen aber mindestens 2 Stunden warten. Eine Dosisanpassung der Opioid-Basistherapie nach Neubewertung der Schmerzen kann erforderlich sein, wenn der Patient häufige Durchbruchschmerz-Episoden zeigt, die weniger als 4 Stunden auseinanderliegen oder bei mehr als 4 Durchbruchschmerz-Episoden innerhalb von 24 Stunden.

Dosistitration
Bevor der Patient auf Instanyl eingestellt wird, sollte sichergestellt sein, dass die vorbestehenden chronischen Schmerzen durch eine adäquate Opioid-Basistherapie kontrolliert sind und dass nicht mehr als vier Durchbruchschmerz-Episoden pro Tag auftreten.

Titrationsschritte
Die Anfangsdosis von Instanyl sollte 50 Mikrogramm, appliziert in ein Nasenloch, betragen. Diese wird nach Bedarf schrittweise durch eine der verfügbaren Wirkstärken (50, 100 und 200 Mikrogramm) auftitriert. Wenn nach dem ersten Sprühstoß keine hinrei-

chende Analgesie erreicht wird, kann frühestens nach 10 Minuten eine zweite Dosis derselben Wirkstärke appliziert werden. Jeder Titrationsschritt (Dosis einer Wirkstärke) sollte üblicherweise über mehrere Durchbruchschmerz-Episoden bewertet werden.



Erhaltungstherapie
Sobald die individuelle Dosis gemäß den oben beschriebenen Titrationsschritten ermittelt worden ist, sollte diese Wirkstärke von Instanyl vom Patienten beibehalten werden. Wenn die Schmerzen nur unzureichend gelindert werden, kann der Patient frühestens nach 10 Minuten eine zusätzliche Dosis der gleichen Stärke applizieren.

Dosisanpassung
Generell gilt, dass die Erhaltungsdosis von Instanyl dann erhöht werden sollte, wenn ein Patient über mehrere aufeinanderfolgende Durchbruchschmerz-Episoden hinweg mehr als eine Dosis pro Episode benötigt.
Wenn bei einem Patienten häufig Durchbruchschmerz-Episoden, die weniger als 4 Stunden auseinanderliegen, oder mehr als vier Durchbruchschmerz-Episoden pro 24 Stunden auftreten, sollte nach der Neubewertung der Schmerzen eine Dosisanpassung der Opioid-Basistherapie in Betracht gezogen werden.
Wenn intolerable oder persistierende Nebenwirkungen auftreten, sollte die Wirkstärke reduziert oder die Behandlung mit Instanyl durch andere Analgetika ersetzt werden.

Behandlungsdauer und -ziele
Vor Beginn der Behandlung mit Instanyl sollte in Übereinstimmung mit den Leitlinien für die Schmerzbehandlung mit dem Patienten eine Behandlungsstrategie vereinbart werden, die die Behandlungsdauer und die Behandlungsziele sowie einen Plan zur Beendigung der Behandlung umfasst. Während der Behandlung sollte es einen häufigen Kontakt zwischen dem Arzt und dem Patienten geben, um die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen, ein Absetzen des Arzneimittels in Erwägung zu ziehen und gegebenenfalls die Dosierungen anzupassen. Bei unzureichender Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Gewöhnung (Toleranz) und eines Fortschreitens der Grunderkrankung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Instanyl sollte nicht länger als notwendig angewendet werden.

Therapiebeendigung
Instanyl sollte sofort abgesetzt werden, wenn der Patient nicht mehr unter Durchbruchschmerz-Episoden leidet. Die Opioid-Basistherapie zur Behandlung der chronischen Schmerzen sollte entsprechend der Verordnung beibehalten werden.
Wenn bei einem Patienten das vollständige Absetzen der Opioid-Therapie erforderlich ist, sollten die Opioide unter engmaschiger ärztlicher Kontrolle schrittweise reduziert werden, um mögliche Entzugserscheinungen zu vermeiden.

Besondere Patientengruppen

Ältere und kachektische Patienten
Zur Anwendung von Instanyl liegen für Patienten über 65 Jahren nur begrenzte Daten zur Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Si-

cherheit vor. Ältere Patienten können eine reduzierte Clearance, eine verlängerte Halbwertzeit und eine höhere Empfindlichkeit gegenüber Fentanyl aufweisen als jüngere Patienten. Zur Anwendung von Fentanyl bei kachektischen (geschwächten) Patienten liegen nur begrenzte Daten zur Pharmakokinetik vor. Kachektische Patienten können eine verminderte Fentanyl-Clearance aufweisen. Die Behandlung von älteren, kachektischen oder geschwächten Patienten ist daher mit erhöhter Vorsicht vorzunehmen.
In klinischen Studien war die individuell wirksame Dosis für ältere Patienten tendenziell niedriger als für Patienten unter 65 Jahren.
Die Einstellung von älteren Patienten auf Instanyl sollte mit besonderer Vorsicht erfolgen.

Eingeschränkte Leberfunktion
Instanyl sollte bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Instanyl sollte bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Instanyl bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.
Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Instanyl ist ausschließlich zur nasalen Anwendung bestimmt.
Es wird empfohlen, dass der Patient während der Anwendung von Instanyl in aufrechter Haltung steht oder sitzt.
Die Reinigung des Nasensprayaufsatzes ist nach jeder Anwendung erforderlich.

Instanyl beinhaltet einen elektronischen Dosiszähler und eine Sperrfrist zwischen den Dosen, um das Risiko einer versehentlichen Überdosierung, eines Fehlgebrauchs und eines Missbrauchs zu minimieren und den Patienten hinsichtlich dieser Risiken Sicherheit zu geben. Nach der Verabreichung von zwei Dosen innerhalb von 60 Minuten bleibt Instanyl für 2 Stunden ab der ersten Dosis gesperrt. Erst danach kann eine weitere Dosis verabreicht werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels
Vor der ersten Anwendung von Instanyl muss das Nasenspray in die Luft gesprüht werden. Hierzu sind 5 Sprühstöße mit dem Nasensprayбehälter erforderlich, die auf dem Display als „P5“, „P4“, „P3“, „P2“ und „P1“ angezeigt werden.

Wenn das Arzneimittel länger als 7 Tage nicht angewendet wurde, muss das Nasenspray einmalig in die Luft gesprüht werden, bevor die nächste Dosis appliziert wird. Dazu wird auf dem Display „P“ angezeigt.

Während der Vorbereitung wird eine kleine Menge von dem Produkt ausgestoßen. Der Patient sollte deshalb angewiesen werden, die Vorbereitung nur in einem gut belüfteten Bereich durchzuführen und dabei den Sprühstoß nicht auf sich selbst, andere Menschen sowie auf Oberflächen und Gegenstände zu richten, die mit anderen Menschen, insbesondere mit Kindern, in Kontakt kommen könnten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Patienten ohne Opioid-Basistherapie, da ein erhöhtes Risiko für eine Atemdepression besteht.
Behandlung akuter Schmerzen, welche keine Durchbruchschmerzen darstellen.
Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die Natriumoxybat enthalten.
Schwere Atemdepression oder schwere obstruktive Lungenerkrankungen.
Vorausgegangene Strahlentherapie im Gesichtsbereich.
Wiederholte Episoden von Epistaxis (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aufgrund der Risiken, einschließlich tödlicher Verläufe, im Zusammenhang mit unbeabsichtigter Anwendung, Falschanwendung und Missbrauch, müssen Patienten und ihre Betreuungspersonen angewiesen werden, Instanyl an einem sicheren und geschützten Ort aufzubewahren, der für Dritte unzugänglich ist.

Atemdepression

Unter Fentanyl kann es zu einer klinisch relevanten Atemdepression kommen. Daher müssen die Patienten auf solche Reaktionen hin beobachtet werden.
Schmerzpatienten, die eine regelmäßige Opioid-Therapie erhalten, entwickeln eine Toleranz gegenüber Atemdepression. Daher kann das Risiko einer Atemdepression bei diesen Patienten reduziert sein. Die gleichzeitige Anwendung von ZNS-dämpfenden Arzneimitteln kann das Risiko einer Atemdepression erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Chronische Lungenerkrankungen

Bei Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen kann Fentanyl häufiger schwere Nebenwirkungen hervorrufen. Bei solchen Patienten können Opioide den Atemantrieb vermindern.

Gefahr bei gleichzeitiger Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen und ähnlichen Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Instanyl mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder ähnlichen Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Gefahr sollte die gleichzeitige Verschreibung von Instanyl mit diesen sedierenden Arzneimitteln Patienten vorbehalten bleiben, für die keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Wird eine gleichzeitige Verschreibung von Instanyl mit sedierenden Arzneimitteln beschlossen, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden, und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In dieser Hinsicht wird dringend empfohlen, die Patienten und ihre Betreuer über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

Fentanyl sollte bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung der Leber- oder Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden. Der Einfluss einer eingeschränkten Leber- und Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Instanyl wurde nicht untersucht. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Clearance von Fentanyl nach intravenöser Anwendung bei Vorliegen einer beeinträchtigten Leber- und Nierenfunktion aufgrund der Veränderungen von metabolischer Clearance und Plasmaproteinen anders verläuft.

Erhöhter intrakranieller Druck

Fentanyl sollte bei Patienten mit Anzeichen von erhöhtem intrakraniellem Druck, Bewusstseinsstörungen oder Koma mit Vorsicht angewendet werden.
Instanyl sollte bei Patienten mit Hirntumor oder einer Kopfverletzung mit Vorsicht angewendet werden.

Herzerkrankungen

Die Anwendung von Fentanyl kann mit einer Bradykardie verbunden sein. Bei der Anwendung von Fentanyl bei Patienten mit früherer oder vorbestehender Bradyarrhythmie ist Vorsicht geboten. Opioide können Hypotonie verursachen, besonders bei Patienten mit Hypovolämie. Daher sollte Instanyl bei Patienten mit Hypotonie und/oder Hypovolämie mit Vorsicht angewendet werden.

Serotonin-Syndrom

Vorsicht ist geboten, wenn Instanyl gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht wird, die das serotonerge Neurotransmitter-System beeinflussen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von serotonergen Arzneimitteln wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRIs) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmern (SNRIs) sowie von Arzneimitteln, die den Serotoninstoffwechsel beeinträchtigen [einschließlich Monoaminooxidase (MAO)-Hemmern], kann sich ein möglicherweise lebensbedrohliches Serotonin-Syndrom ausbilden. Dieses kann auch innerhalb der empfohlenen Dosierung auftreten.

Das Serotonin-Syndrom kann Veränderungen der psychischen Verfassung (z. B. Agitiertheit, Halluzinationen, Koma), autonome Instabilität (z. B. Tachykardie, labiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Auffälligkeiten (z. B. Hyperreflexie, Koordinationsmangel, Rigidität) und/oder gastrointestinale Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö) einschließen.

Bei Verdacht auf ein Serotonin-Syndrom ist die Behandlung mit Instanyl abzubrechen.

Hyperalgesie

Wie bei anderen Opioiden sollte im Falle einer unzureichenden Schmerzkontrolle als Reaktion auf eine Erhöhung der Fentanyldosis die Möglichkeit einer opioidinduzierten Hyperalgesie in Betracht gezogen werden. Eventuell können eine Verminderung der Fentanyldosis, ein Abbruch der Fentanylbehandlung oder eine Überprüfung der Behandlung angezeigt sein.

Nasale Beschwerden

Wenn der Patient unter der Anwendung von Instanyl unter wiederholten Episoden von Epistaxis oder nasalen Beschwerden leidet, sollte eine alternative Darreichungsform zur Behandlung des Durchbruchschmerzes in Betracht gezogen werden.

Erkältung

Unter der Voraussetzung, dass zuvor keine Behandlung mit nasalen vasokonstriktorischen Mitteln erfolgt ist, ist die Aufnahme von Fentanyl bei erkälteten Patienten vergleichbar mit der bei gesunden Probanden. Für die gleichzeitige Anwendung von nasalen vasokonstriktorischen Mitteln siehe Abschnitt 4.5.

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Unter der wiederholten Anwendung von Opioiden wie Fentanyl kann sich eine Toleranz und physische und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln.

Die wiederholte Anwendung von Instanyl kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Eine höhere Dosis und eine längere Behandlung mit Opioiden können das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Instanyl kann Überdosierung und/oder Tod zur Folge haben. Das Risiko für die Entwicklung einer Opioidgebrauchsstörung ist erhöht bei Patienten mit Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären (Eltern oder Geschwister) Vorgeschichte, bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) in der Anamnese.

Vor Beginn einer Behandlung mit Instanyl und während der Behandlung sollten mit dem Patienten Behandlungsziele und ein Plan zur Beendigung der Behandlung vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte der Patient au-

ßerdem über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, sich an ihren Arzt zu wenden, wenn diese Anzeichen auftreten.

Die Patienten müssen auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühe Nachfrage nach Folgerezepten). Dazu gehört auch die Überprüfung von gleichzeitig angewendeten Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Entzugserscheinungen

Durch die Anwendung von Substanzen mit opioid-antagonistischer Wirkung (z. B. Naloxon) oder von partiellen Opioid-Agonisten/ Antagonisten (z. B. Pentazocin, Butorphanol, Buprenorphin, Nalbuphin) können Entzugserscheinungen ausgelöst werden.

Schlafbezogene Atemstörungen

Opioide können schlafbezogene Atemstörungen einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schlafapnoe einher. Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Verringerung der Opioidgesamtdosis in Betracht gezogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die Natriumoxybat oder Fentanyl enthalten, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Verabreichung von Fentanyl zusammen mit einem serotonergen Arzneimittel wie einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), einem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI) oder einem Monoaminooxidase (MAO)-Hemmer kann das Risiko für ein möglicherweise lebensbedrohliches Serotonin-Syndrom erhöhen.

Die Anwendung von Instanyl wird bei Patienten, die in den letzten 14 Tagen Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer erhalten haben, nicht empfohlen, da für Opioid-Analgetika eine starke und unvorhersehbare Potenzierung der Wirkstärke durch MAO-Hemmer berichtet wurde.

Fentanyl wird hauptsächlich über das humane Cytochrom P450 3A4 Isoenzym-System (CYP3A4) metabolisiert. Daher können potenziell Wechselwirkungen auftreten, wenn Instanyl zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die die Aktivität von CYP3A4 beeinflussen. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die CYP3A4-Aktivität induzieren, kann die Wirksamkeit von Instanyl herabsetzen. Die gleichzeitige Anwendung von Instanyl mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Ketoconazol, Itraconazol, Troleandomycin, Clarithromycin und Nelfinavir) oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Amprenavir, Aprepitant, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Fosamprenavir und Verapamil) kann erhöhte Plasmakonzentrationen von Fentanyl zur Folge haben, was möglicherweise zu schweren Arzneimittelnebenwirkungen einschließlich einer tödlichen Atemdepression führen kann. Patienten, die Instanyl zusammen mit moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren erhalten, sollten über einen längeren Zeitraum sorgfältig überwacht werden. Eine Dosiserhöhung sollte mit Vorsicht vorgenommen werden.

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie zeigte sich, dass die maximale Plasmakonzentration von nasal angewendetem Fentanyl bei gleichzeitiger Anwendung von Oxymetazolin um ca. 50% reduziert wurde, während sich die Zeitspanne zur Erreichung von C_{max} (T_{max}) verdoppelte. Dies kann die Wirksamkeit von Instanyl verringern. Es wird empfohlen, die gleichzeitige Behandlung mit nasal anzuwendenden Arzneimitteln mit abschwellender Wirkung zu vermeiden (siehe Abschnitt 5.2).

Die gleichzeitige Anwendung von Instanyl mit anderen ZNS-dämpfenden Arzneimitteln (einschließlich Opioiden, Sedativa, Hypnotika, Allgemeinanästhetika, Phenothiazinen, Tranquilizern, sedierenden Antihistaminika und Alkohol), Skelettmuskelrelaxanzien sowie Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) kann zusätzlich sedierende Wirkungen hervorrufen: Hypoventilation, Hypotonie, tiefe Sedierung, Atemdepression, Koma oder Tod können auftreten. Daher erfordert die gleichzeitige Anwendung eines dieser Arzneimittel mit Instanyl eine besondere Betreuung und Beobachtung des betroffenen Patienten.

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder ähnlichen Arzneimitteln erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund der additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und die Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von partiellen Opioid-Agonisten/Antagonisten (z. B. Buprenorphin, Nalbuphin, Pentazocin) wird nicht empfohlen. Diese weisen eine hohe Affinität zu Opioid-Rezeptoren mit relativ niedriger intrinsischer Aktivität auf. Daher antagonisieren sie die analgetische Wirkung von Fentanyl teilweise und können Entzugserscheinungen bei opioidabhängigen Patienten auslösen.

Die gleichzeitige Anwendung von Instanyl mit anderen nasal verabreichten Arzneimitteln (andere als Oxymetazolin) ist in klinischen Studien nicht untersucht worden. Es wird empfohlen, für die gleichzeitige Behandlung anderer Erkrankungen, die durch nasale Anwendung behandelt werden können, alternative Darreichungsformen in Betracht zu ziehen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Fentanyl bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Instanyl darf wäh-

rend der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich und der Nutzen überwiegt die Risiken.

Nach einer Langzeitbehandlung kann Fentanyl beim Neugeborenen Entzugserscheinungen hervorrufen.
Es wird empfohlen, Fentanyl nicht während der Wehen und Geburt (einschließlich Kaiserschnitt) anzuwenden, da Fentanyl die Plazenta passiert und beim Neugeborenen eine Atemdepression hervorrufen kann. Wenn Instanyl dennoch angewendet wurde, sollte ein Antidot für das Kind unmittelbar bereitgehalten werden.

Stillzeit

Fentanyl geht in die Muttermilch über und kann beim gestillten Kind eine Sedierung und Atemdepression hervorrufen.
Fentanyl soll von stillenden Frauen nicht angewendet werden. Mit dem Stillen soll erst wieder begonnen werden, wenn die letzte Anwendung von Fentanyl mindestens 5 Tage zurückliegt.

Fertilität

Für den Menschen liegen keine Daten bezüglich Fertilität vor. In Tierstudien wurde die männliche und weibliche Fertilität durch sedative Dosen beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings ist bekannt, dass Opioid-Analgetika die geistigen und/oder körperlichen Fähigkeiten, die zum Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen notwendig sind, beeinträchtigen. Patienten, die mit Instanyl behandelt werden, sollten angewiesen werden, keine Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen. Instanyl kann Schläfrigkeit, Schwindel, Sehstörungen oder andere Nebenwirkungen hervorrufen, die ihre Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unter der Anwendung von Instanyl sind die für Opioide typischen Nebenwirkungen zu erwarten. Häufig verschwinden bei fortgesetzter Anwendung des Arzneimittels die meisten dieser Nebenwirkungen oder nehmen an Intensität ab. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen sind Atemdepression (die möglicherweise zu einer Apnoe oder einem Atemstillstand führen kann), Kreislaufabfall, Hypotonie und Schock. Alle Patienten müssen engmaschig auf diese Nebenwirkungen hin überwacht werden.

Die Nebenwirkungen, für die zumindest ein möglicher Zusammenhang zur Behandlung mit Instanyl im Rahmen der klinischen Studien angenommen wird, sind in der unten stehenden Tabelle aufgeführt.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.
Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei der Therapie mit Instanyl und/oder anderen Fentanyl-haltigen Präparaten während klinischer Studien und seit der Markteinführung beobachtet:

Systemorganklassen	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeit
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Halluzinationen, Delirium, Arzneimittelabhängigkeit (Sucht) Arzneimittelmissbrauch
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen	Sedierung, Myoklonien, Parästhesie, Dysästhesie, Geschmacksstörung	Konvulsionen, Bewusstseinsverlust
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Schwindel	Reisekrankheit	
Herzerkrankungen		Hypotonie	
Gefäßerkrankungen	Flush, Hitzewallungen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Rachenreizung	Atemdepression, Epistaxis, nasales Ulcus, Rhinorrhö	Perforation der Nasenscheidewand, Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen	Obstipation, Stomatitis, Mundtrockenheit	Diarrhoe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hyperhidrose	Hautschmerzen, Pruritus	

Systemorganklassen	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Pyrexie	Fatigue, Unwohlsein, periphere Ödeme, Entzugssyndrom*, neonatales Entzugssyndrom, Arzneimitteltoleranz
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Sturz

*Bei transmukosalem Fentanyl wurden Opiatentzugserscheinungen wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Angstzustände, Schüttelfrost, Tremor und Schwitzen beobachtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Toleranz
Bei wiederholter Anwendung kann sich eine Gewöhnung (Toleranz) einstellen.

Arzneimittelabhängigkeit
Die wiederholte Anwendung von Instanyl kann auch in therapeutischer Dosierung zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko einer Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Es ist zu erwarten, dass die Anzeichen und Symptome einer Fentanyl-Überdosierung eine Verstärkung seiner pharmakologischen Wirkungen darstellen, wie z. B. Lethargie, Koma und schwere Atemdepression. Andere Anzeichen können Hypothermie, verminderter Muskeltonus, Bradykardie und Hypotonie sein. Anzeichen von Toxizität sind tiefe Sedierung, Ataxie, Miosis, Krämpfe und Atemdepression, die das Hauptsymptom darstellt. Im Zusammenhang mit einer Fentanylüberdosierung wurde auch eine toxische Leukenzephalopathie beobachtet.

Bei Fentanylüberdosierung wurden Fälle von Cheynes-Stokes-Atmung beobachtet, insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte.

Behandlung

Die Behandlung einer Atemdepression erfordert sofortige Gegenmaßnahmen einschließlich einer physischen oder verbalen Stimulierung des Patienten. Im Anschluss an diese Maßnahmen kann ein Opioid-Antagonist wie z. B. Naloxon verabreicht werden. Eine Atemdepression in Folge einer Überdosierung kann länger anhalten als die Wirkungsdauer des Opioid-Antagonisten. Die Halbwertszeit des Antagonisten kann kurz sein. Daher kann eine wiederholte Gabe oder eine kontinuierliche Infusion erforderlich sein. Die Aufhebung der narkotischen Wirkung kann akute Schmerzen und die vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen zur Folge haben.

Wenn der klinische Zustand es erfordert, sollte ein Atemwegszugang angelegt und aufrecht erhalten werden, beispielsweise mit einem oropharyngalen oder einem endotrachealen Tubus. Wenn notwendig, sollte Sauerstoff verabreicht und eine assistierte oder kontrollierte Beatmung durchgeführt werden. Eine adäquate Körpertemperatur und eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sollten sichergestellt sein.

Wenn schwere oder anhaltende Hypotonie auftritt, sollte eine Hypovolämie in Betracht gezogen und mit einer geeigneten parenteralen Flüssigkeitstherapie behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Opioide, ATC-Code: N02AB03

Wirkmechanismus

Fentanyl ist ein Opioid-Analgetikum, das als reiner Agonist vorwiegend mit dem μ-Opioid-Rezeptor interagiert bei niedriger Affinität zu den δ- und κ-Opioid-Rezeptoren. Seine primäre therapeutische Wirkung ist die Analgesie. Die sekundären pharmakologischen Wirkungen sind Atemdepression, Bradykardie, Hypothermie, Obstipation, Miosis, physische Abhängigkeit und Euphorie.

Klinische Sicherheit und Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Instanyl (50, 100 und 200 Mikrogramm) wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, cross-over, placebokontrollierten pivotalen Studien an 279 opioid-toleranten erwachsenen Tumorpatienten (Alter zwischen 32 und

86 Jahren) mit Durchbruchschmerzen untersucht. Die Patienten hatten unter ihrer Opioid-Basistherapie im Durchschnitt 1-4 Durchbruchschmerz-Episoden täglich. Die Patienten, die in die zweite pivotale Studie eingeschlossen waren, hatten zuvor bereits an der pharmakokinetischen Studie mit Instanyl oder an der ersten pivotalen Studie teilgenommen.

Die klinischen Studien belegen die Wirksamkeit und Sicherheit von Instanyl. Es konnte keine klare Korrelation zwischen der Höhe der Opioid-Basismedikation und den Instanyl Dosierungen nachgewiesen werden. Allerdings haben in der zweiten pivotalen Studie die Patienten, die eine niedrige Opioid-Basismedikation erhielten, mit einer niedrigeren Stärke von Instanyl tendenziell eine wirksamere Schmerzlinderung erreicht als Patienten mit einer höheren Opioid-Basismedikation. Diese Beobachtung zeigte sich am deutlichsten bei Patienten, die Instanyl 50 Mikrogramm erhielten.
In klinischen Studien mit Tumorpatienten waren die am häufigsten verwendeten Wirkstärken 100 und 200 Mikrogramm, jedoch sollten Patienten auf die optimale Dosis von Instanyl zur Behandlung von Durchbruchschmerz-Episoden bei einer Krebserkrankung eingestellt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Alle drei Wirkstärken von Instanyl zeigten nach 10 Minuten eine statistisch signifikant ($p < 0,001$) höhere Differenz in der Schmerzintensität (PID_{10}) im Vergleich zu Placebo. Außerdem war Instanyl 10, 20, 40 und 60 Minuten nach Applikation dem Placebo hinsichtlich der Linderung von Durchbruchschmerzen signifikant überlegen. Die Ergebnisse der Summe der Schmerzintensitätsdifferenzen nach 60 Minuten ($SPID_{0-60}$) zeigten, dass alle Wirkstärken von Instanyl signifikant höhere mittlere $SPID_{0-60}$-Werte im Vergleich zum Placebo aufwies
en ($p < 0,001$), was eine bessere Schmerzlinderung durch Instanyl über 60 Minuten im Vergleich zu Placebo zeigt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Instanyl wurde bei Patienten, die das Arzneimittel beim Auftreten einer Durchbruchschmerz-Episode eingenommen haben, untersucht. Instanyl sollte nicht präventiv angewendet werden.

Die klinische Erfahrung mit Instanyl bei Patienten mit einer Opioid-Basistherapie äquivalent zu ≥ 500 mg/Tag Morphin oder ≥ 200 Mikrogramm/Stunde transdermales Fentanyl ist begrenzt.

Die Anwendung von Instanyl in einer Dosierung über 400 Mikrogramm wurde in klinischen Studien nicht untersucht.

Opioide können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse beeinflussen. Zu den Veränderungen, die auftreten können gehören ein Anstieg von Prolaktin im Serum und ein Rückgang von Cortisol und Testosteron im Plasma. Diese hormonellen Veränderungen können sich in klinischen Zeichen und Symptomen äußern.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Fentanyl ist stark lipophil. Fentanyl weist eine 3-Kompartiment-Verteilungskinetik auf. Tierexperimentelle Daten zeigen, dass Fentanyl nach Resorption schnell in Hirn, Herz, Lungen, Nieren und Milz verteilt und dann langsam in Muskeln und Fett umverteilt wird. Die Plasmaproteinbindung von Fentanyl beträgt ca. 80%. Die absolute Bioverfügbarkeit von Instanyl liegt bei ca. 89%.
Klinische Daten zeigen, dass Fentanyl sehr schnell durch die Nasenschleimhaut resorbiert wird. Nach Applikation von Instanyl in Einzeldosen von 50 bis 200 Mikrogramm Fentanyl pro Dosis wird bei opioidtoleranten Tumorpatienten die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von 0,35 bis 1,2 ng/ml schnell erreicht. Die korrelierende mittlere T_{max} beträgt 12 - 15 Minuten. In einer Studie zur Untersuchung der Dosisproportionalität wurden jedoch auch höhere T_{max}-Werte bei gesunden Probanden beobachtet.

Verteilung

Nach intravenöser Anwendung von Fentanyl beträgt die initiale Verteilungshalbwertszeit ca. 6 Minuten, eine vergleichbare Halbwertszeit wird nach nasaler Applikation von Instanyl beobachtet. Bei Tumorpatienten beträgt die Eliminationshalbwertszeit für Instanyl nach nasaler Anwendung ca. 3 - 4 Stunden.

Biotransformation

Fentanyl wird hauptsächlich in der Leber über CYP3A4 metabolisiert. Der Hauptmetabolit Norfentanyl ist inaktiv.

Elimination

Etwa 75% des Fentanyls werden, meist in Form von inaktiven Metaboliten, über den Urin ausgeschieden. Weniger als 10% werden unverändert als aktive Substanz ausgeschieden. Ungefähr 9% der Dosis werden primär als Metaboliten in den Fäzes gefunden.

Linearität

Fentanyl weist eine lineare Kinetik auf. Dosislinearität von 50 Mikrogramm bis 400 Mikrogramm Instanyl konnte bei gesunden Probanden gezeigt werden.
Eine Interaktionsstudie wurde mit einem nasalen Vasokonstriktor (Oxymetazolin) durchgeführt. Patienten mit allergischer Rhinitis erhielten ein oxymetazolinhaltiges Nasenspray 1 Stunde vor Instanylgabe. Mit und ohne Oxymetazolin wurden vergleichbare Bioverfügbarkeiten (AUC) von Fentanyl erzielt. Nach Anwendung von Oxymetazolin nahm die C_{max} von Fentanyl ab und die T_{max} stieg um den Faktor 2 an. Unter der Voraussetzung, dass zuvor keine Behandlung mit nasalen vasokonstriktorischen Mitteln erfolgt ist, ist die Aufnahme von Fentanyl bei Patienten mit allergischer Rhinitis vergleichbar mit der bei gesunden Probanden. Die gleichzeitige Anwendung von nasalen vasokonstriktorischen Mitteln sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bioäquivalenz

Eine pharmakokinetische Studie hat gezeigt, dass Instanyl Einzeldosis- und Mehrfachdosis-Nasenspray bioäquivalent sind.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Kanzerogenität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In einer Studie zur Fertilität und frühen embryonalen Entwicklung an Ratten wurde bei hohen Dosierungen (300 µg/kg/Tag, s.c.) eine Auswirkung auf die männlichen Tiere beobachtet, die konsistent mit der sedierenden Wirkung von Fentanyl in Tierversuchen ist. Des Weiteren ergaben Studien an weiblichen Ratten eine reduzierte Fertilität und gesteigerte embryonale Mortalität. Neuere Studien zeigten, dass die embryotoxischen Effekte indirekt auf eine maternale Toxizität und nicht auf direkte Effekte der Wirksubstanz auf den sich entwickelnden Embryo zurückzuführen sind. In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung wurde die Überlebensrate der Nachkommen bei Dosen, die das mütterliche Gewicht geringfügig herabsetzten, signifikant reduziert. Dieser Effekt könnte entweder auf ein verändertes mütterliches Pflegeverhalten oder einen direkten Effekt von Fentanyl auf die Jungtiere zurückzuführen sein. Wirkungen auf die körperliche Entwicklung und das Verhalten der Nachkommen wurden nicht beobachtet. Teratogene Wirkungen wurden nicht gezeigt.

Studien zur lokalen Verträglichkeit von Instanyl an Minischweinen haben gezeigt, dass die Anwendung von Instanyl gut vertragen wird.

Kanzerogenitätsstudien mit Fentanyl ergaben keine Hinweise auf ein krebsauslösendes Potential (26-wöchiger alternativer Haut-Bioassay an transgenen Tg.AC Mäusen; 2-jährige Studie an Ratten mit subkutaner Applikation). Bei der Untersuchung von Hirnschnitten aus der Kanzerogenitätsstudie an Ratten wurden bei Tieren, die hohe Dosen Fentanylcitrat erhalten hatten, Hirnläsionen festgestellt. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph. Eur.)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
Nicht einfrieren.
Aufrecht lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ein Polypropylen (PP)-Nasenspray-Behältnis, bestehend aus einer Glasflasche (Braunglas, Typ 1) mit Dosierpumpe. Das Nasenspray-Behältnis besitzt ein elektronisches Display, einen Dosiszähler, einen Sperrmechanismus und eine kindergesicherte Kappe.

Erhältlich in folgenden Aufmachungen:

Instanyl 50 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung. DoseGuard
3,2 ml enthalten 1,60 mg Fentanyl entsprechend 20 Dosen mit 50 Mikrogramm
4,3 ml enthalten 2,15 mg Fentanyl entsprechend 30 Dosen mit 50 Mikrogramm
5,3 ml enthalten 2,65 mg Fentanyl entsprechend 40 Dosen mit 50 Mikrogramm

Instanyl 100 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung. DoseGuard
3,2 ml enthalten 3,20 mg Fentanyl entsprechend 20 Dosen mit 100 Mikrogramm
4,3 ml enthalten 4,30 mg Fentanyl entsprechend 30 Dosen mit 100 Mikrogramm
5,3 ml enthalten 5,30 mg Fentanyl entsprechend 40 Dosen mit 100 Mikrogramm

Instanyl 200 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung. DoseGuard
3,2 ml enthalten 6,40 mg Fentanyl entsprechend 20 Dosen mit 200 Mikrogramm
4,3 ml enthalten 8,60 mg Fentanyl entsprechend 30 Dosen mit 200 Mikrogramm
5,3 ml enthalten 10,60 mg Fentanyl entsprechend 40 Dosen mit 200 Mikrogramm

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Wegen des möglichen Missbrauchs von Fentanyl und der möglichen Restmenge an Lösung müssen verwendete und nicht verwendete Nasenspray-Lösungen systematisch und auf geeignete Weise entsprechend den nationalen Anforderungen beseitigt oder in der Apotheke zurückgegeben werden.

Der Nasenspraybehälter enthält Batterien. Die Batterien können nicht ersetzt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Istituto Gentili S.r.l.
Via San Giuseppe Cottolengo 15
20143 Milano
Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Instanyl 50 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung.
EU/1/09/531/023-025

Instanyl 100 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung.
EU/1/09/531/027-029

Instanyl 200 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung.
EU/1/09/531/031-033

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Juli 2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01. Juli 2019

10. STAND DER INFORMATION

08/2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig