

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Instanyl 50 microgram/dosis neusspray, oplossing
Instanyl 100 microgram/dosis neusspray, oplossing
Instanyl 200 microgram/dosis neusspray, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Instanyl 50 microgram/dosis neusspray, oplossing

1 ml oplossing bevat fentanylcitraat equivalent aan 500 microgram fentanyl.
1 dosis (100 microliter) bevat 50 microgram fentanyl.

Instanyl 100 microgram/dosis neusspray, oplossing

1 ml oplossing bevat fentanylcitraat equivalent aan 1000 microgram fentanyl.
1 dosis (100 microliter) bevat 100 microgram fentanyl.

Instanyl 200 microgram/dosis neusspray, oplossing

1 ml oplossing bevat fentanylcitraat equivalent aan 2000 microgram fentanyl.
1 dosis (100 microliter) bevat 200 microgram fentanyl.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Neusspray, oplossing (neusspray).
Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Instanyl is geïndiceerd voor de behandeling van doorbraakpijn bij volwassenen die al een onderhoudsbehandeling met opioïden ontvangen tegen chronische kankerpijn. Doorbraakpijn is een tijdelijke exacerbatie van pijn die optreedt bovenop een bestaande, aanhoudende pijn die reeds onder controle is.

Patiënten die een onderhoudsbehandeling met opioïden ontvangen, gebruiken minstens 60 mg orale morfine per dag, minstens 25 microgram transdermale fentanyl per uur, minstens 30 mg oxycodon per dag, minstens 8 mg orale hydromorfon per dag of een equianalgetische dosis van een ander opioïd gedurende één week of langer.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden ingesteld door en onder toezicht te blijven van een arts met ervaring in de behandeling van kankerpatiënten met opioïden. Artsen dienen rekening te houden met de mogelijkheid van misbruik van fentanyl.

Dosering

Patiënten dienen individueel getitreerd te worden naar de dosis die voor adequate analgesie zorgt met aanvaardbare bijwerkingen. Patiënten dienen tijdens het titratieproces zorgvuldig gevolgd te worden. Bij titratie naar een hogere dosis moet contact opgenomen worden met een medisch deskundige.

De dosis Instanyl voor de behandeling van doorbraakpijn was bij de klinische studies onafhankelijk van de dagelijkse opioïde onderhoudsdosis (zie rubriek 5.1).

Maximale dagelijkse dosis: behandeling van maximaal vier doorbraakpijn-episodes, elk met niet meer dan twee doses die minstens tien minuten van elkaar gescheiden zijn.

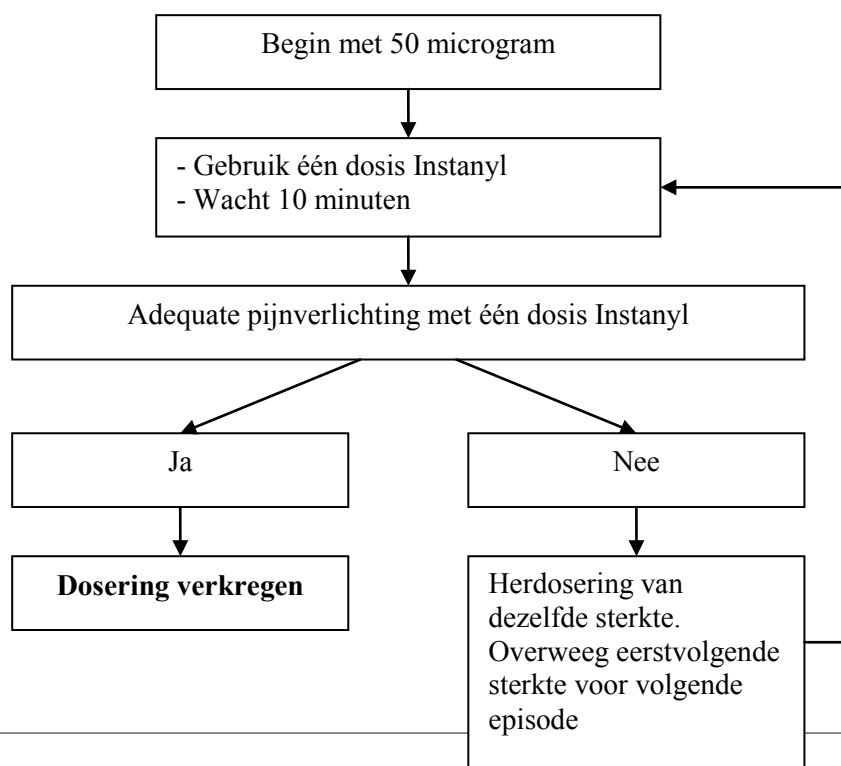
Patiënten dienen 4 uur te wachten voordat een volgende doorbraakpijn-episode met Instanyl behandeld kan worden, zowel tijdens titratie als onderhoudsbehandeling. Bij uitzonderingsgevallen waarbij een nieuwe episode eerder optreedt, kunnen patiënten Instanyl gebruiken om deze te behandelen, maar er moet ten minste 2 uur verstreken zijn. Een dosisaanpassing van de opioïde achtergrondbehandeling aan de hand van herbeoordeling van de pijn moet overwogen worden indien de patiënt regelmatig doorbraakpijn-episodes heeft waar minder dan 4 uur tussen zit of meer dan vier doorbraakpijn-episodes per 24 uur ervaart.

Dosistitratie

Voordat patiënten getitreerd worden met Instanyl, verwacht men dat hun aanhoudende achtergrondpijn onder controle is met behulp van opioïden en dat ze niet meer dan vier doorbraakpijn-episodes per dag ervaren.

Titratiemethode

De initiële sterkte dient één dosis van 50 microgram in één neusgat te zijn. Indien nodig kan dit opgehoogd worden via de reeks beschikbare sterktes (50, 100 en 200 microgram). Indien geen adequate analgesie verkregen wordt, kan na minimaal 10 minuten een herdosering van dezelfde sterkte worden toegediend. Elke titratiestap (dosissterkte) dient tijdens meerdere episodes geëvalueerd te worden.



Onderhoudsbehandeling

Zodra de dosering is verkregen volgens de bovenstaande stappen, dient de patiënt deze sterkte van Instanyl aan te houden. Als de patiënt onvoldoende pijnverlichting heeft, kan na minimaal 10 minuten een herdosering van dezelfde sterkte worden toegediend.

Dosisaanpassing

Over het algemeen dient de onderhoudssterkte van Instanyl verhoogd te worden wanneer een patiënt bij verschillende opeenvolgende episodes meer dan één dosis per doorbraakpijn-episode nodig heeft.

Een dosisaanpassing van de opioïde achtergrondbehandeling aan de hand van herbeoordeling van de pijn moet overwogen worden indien de patiënt regelmatig doorbraakpijn-episodes heeft waar minder dan 4 uur tussen zit of meer dan vier doorbraakpijn-episodes per 24 uur ervaart. Indien bijwerkingen ondraaglijk zijn of aanhouden, dient de sterkte te worden verminderd of de behandeling met Instanyl te worden vervangen door andere analgetica.

Stopzetten van de behandeling

De behandeling met Instanyl dient onmiddellijk te worden stopgezet zodra de patiënt geen doorbraakpijn-episodes meer ervaart. De behandeling van de aanhoudende achtergrondpijn moet worden voortgezet zoals voorgeschreven.

Indien stopzetting van alle opioïdbehandeling vereist is, moet de patiënt nauwkeurig door de arts gevolgd worden, aangezien geleidelijke afbouw van opioïden noodzakelijk is om mogelijke abrupte ontwenningsverschijnselen te voorkomen.

Speciale populaties:

Ouderen

De beschikbare informatie over de farmacokinetiek, werkzaamheid en veiligheid van het gebruik van Instanyl bij patiënten ouder dan 65 jaar, is beperkt. Oudere patiënten kunnen een verminderde klaring, een verlengde halfwaardetijd en een hogere gevoeligheid voor fentanyl hebben dan jongere patiënten. Daarom dienen oudere, cachectische of verzwakte patiënten met zorg behandeld te worden.

Bij klinische studies neigen oudere patiënten bij titratie vaak naar een lagere werkzame sterkte dan patiënten jonger dan 65 jaar. De titratie van Instanyl bij oudere patiënten dient uiterst voorzichtig te gebeuren.

Leverfunctiestoornissen

Instanyl dient met zorg toegediend te worden aan patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornissen

Instanyl dient met zorg toegediend te worden aan patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Instanyl bij kinderen onder de 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Instanyl is bedoeld voor nasaal gebruik.

Het wordt aanbevolen dat de patiënt rechtop zit of staat tijdens de toediening van Instanyl.

Het schoonmaken van de spraytop is noodzakelijk na elk gebruik.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voordat het geneesmiddel gebruikt of toegediend wordt

Voordat Instanyl voor de eerste maal gebruikt wordt, dient de doseerpomp van de neusspray enkele malen ingedrukt te worden totdat een fijne nevel verschijnt; meestal is 3 tot 4 x indrukken van de neusspray nodig.

Als het product langer dan zeven dagen niet gebruikt werd, moet de neusspray eenmaal ingedrukt worden voordat de volgende dosis wordt gebruikt.

Tijdens het indrukken komt het product vrij. Daarom moet de patiënt geïnstrueerd worden die handeling uit te voeren in een goed geventileerde ruimte. Hierbij mag niet op de patiënt en andere mensen gericht worden, en niet op oppervlakken en voorwerpen waarmee andere mensen, met name kinderen, in contact kunnen komen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Patiënten zonder opioïdenonderhoudstherapie omdat er een verhoogd risico is van een ademhalingsdepressie.

Behandeling van acute pijn anders dan een doorbraakpijn.

Ernstige respiratoire depressie of ernstige obstructieve longaandoeningen.

Eerdere faciale radiotherapie.

Terugkerende epistaxisaanvallen (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Respiratoire depressie

Klinisch significante respiratoire depressie kan optreden bij gebruik van fentanyl en patiënten moeten geobserveerd worden op deze effecten. Patiënten met pijn die een chronische opioïdbehandeling ontvangen, ontwikkelen een tolerantie voor respiratoire depressie en dus is het risico op respiratoire depressie bij deze patiënten lager. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken kan het risico op respiratoire depressie verhogen (zie rubriek 4.5).

Chronische longaandoeningen

Bij patiënten met chronische obstructieve longaandoeningen kan fentanyl ernstigere bijwerkingen hebben. Bij deze patiënten kunnen opioïden de ademhalingsprikkel onderdrukken en de weerstand van de luchtwegen verhogen.

Nier- of leverfunctiestoornissen

Fentanyl dient met zorg te worden toegediend aan patiënten met matige tot ernstige lever- of nierfunctiestoornissen. De invloed van lever- en nierfunctiestoornissen op de farmacokinetiek van Instanyl is niet geëvalueerd; wanneer fentanyl echter intraveneus wordt toegediend, is de klaring gewijzigd als gevolg van lever- en nierfunctiestoornissen, veroorzaakt door veranderingen in metabole klaring en plasma-eiwitten.

Verhoogde intracraniale druk

Fentanyl dient met zorg te worden gebruikt bij patiënten met tekenen van een verhoogde intracraniale druk, een verminderd bewustzijn of coma.

Instanyl dient met zorg te worden gebruikt bij patiënten met een hersentumor of hoofdletsel.

Hartaandoeningen

Fentanyl kan bradycardie veroorzaken. Fentanyl dient daarom voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met eerder opgetreden of bestaand bradyaritmieën. Opioïden kunnen hypotensie veroorzaken, vooral bij patiënten met hypovolemie. Instanyl dient daarom met zorg te worden gebruikt bij patiënten met hypotensie en/of hypovolemie.

Serotoninesyndroom

Voorzichtigheid is geboden wanneer Instanyl gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die de serotonerge neurotransmittersystemen beïnvloeden.

Ontwikkeling van een in potentie levensbedreigend serotoninesyndroom kan optreden bij gelijktijdig gebruik van serotonerge geneesmiddelen, zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI's), en geneesmiddelen die de metabolisatie van serotonine verstoren (waaronder monoamineoxidaseremmers [MAOI's]). Dit kan optreden binnen de aanbevolen dosering.

Serotoninesyndroom kan zich manifesteren in de vorm van veranderingen van de gemoedstoestand (bijv. agitatie, hallucinaties, coma), autonome instabiliteit (bijv. tachycardie, labiele bloeddruk, hyperthermie), neuromusculaire afwijkingen (bijv. hyperreflexie, ongecoördineerdheid, rigiditeit) en/of gastro-intestinale symptomen (bijv. nausea, braken, diarree).

Indien serotoninesyndroom wordt vermoed, dient behandeling met Instanyl te worden gestaakt.

Neusproblemen

Als de patiënt herhaalde episodes van epistaxis of nasaal ongemak ervaart bij het gebruik van Instanyl, dient een andere toedieningsvorm voor de behandeling van doorbraakpijn overwogen te worden.

Verkoudheid

De totale blootstelling aan fentanyl bij personen met een verkoudheid, zonder eerdere behandeling met een nasale vasoconstrictor, is vergelijkbaar met die bij gezonde personen. Voor gelijktijdig gebruik van nasale vasoconstrictoren, zie rubriek 4.5.

Mogelijk misbruik en afhankelijkheid

Tolerantie en lichamelijke en/of psychische afhankelijkheid kan optreden na herhaald gebruik van opioïden zoals fentanyl. Iatrogene verslaving na therapeutisch gebruik van opioïden komt echter zelden voor bij de behandeling van kankergerelateerde pijn.

Ontwenningverschijnselen

Ontwenningverschijnselen kunnen optreden door de toediening van stoffen met opioïd-antagonistische activiteit, bijv. naloxon, of door analgetica met een gecombineerde agonistische en antagonistische werking (bijv. pentazocine, butorfanol, buprenorfine, nalbufine).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van fentanyl en een serotonerg middel, zoals een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) of een serotonine-norepinefrineheropnameremmer (SNRI) of een monoamineoxidaseremmer (MAOI) kan het risico van serotoninesyndroom, een in potentie levensbedreigende aandoening, verhogen.

Instanyl wordt afgeraden voor gebruik bij patiënten die in de voorgaande 14 dagen monoamineoxidaseremmers (MAOI's) hebben ingenomen, omdat gevallen bekend zijn waarbij MAOI's opioïde analgetica ernstig en onvoorspelbaar potentiëren.

Fentanyl wordt voornamelijk gemetaboliseerd via het humaan cytochroom-P450-3A4 iso-enzymstelsel (CYP3A4). Hierdoor kunnen mogelijke interacties ontstaan wanneer Instanyl gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die de activiteit van CYP3A4 beïnvloeden. Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die 3A4-activiteit induceren, kan de werkzaamheid van Instanyl verminderen. Gelijktijdig gebruik van Instanyl met sterke CYP3A4-remmers (bijv. ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomycine, claritromycine en nelfinavir) of matige CYP3A4-remmers (bijv. amprenavir, aprepitant, diltiazem, erytromycine, fluconazol, fosamprenavir en verapamil) kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van fentanyl, wat ernstige bijwerkingen kan veroorzaken, waaronder fatale respiratoire depressie.

Patiënten die Instanyl gelijktijdig met matige of sterke CYP3A4-remmers gebruiken, dienen gedurende langere tijd zorgvuldig geobserveerd te worden. Verhoging van de dosering dient met zorg te gebeuren.

Uit een farmacokinetische interactiestudie bleek dat de maximale plasmaconcentratie van nasaal toegediende fentanyl was afgenomen met ongeveer 50% door gelijktijdig gebruik van oxymetazoline, terwijl de tijd tot het behalen van C_{max} (T_{max}) was verdubbeld. Dit kan de werkzaamheid van Instanyl verminderen. Het wordt aanbevolen het gelijktijdig gebruik van nasale decongestantia te vermijden (zie rubriek 5.2).

Gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, zoals andere opioïden, sedatieven of hypnotica, algemene anesthetica, fenothiazines, kalmeringsmiddelen, skeletspierverlappers, sederende antihistaminica en alcohol kan een additionele onderdrukkende werking hebben.

Gelijktijdig gebruik van partiële opioïd-agonisten/-antagonisten (bijv. buprenorfine, nalbufine, pentazocine) wordt afgeraden. Zij hebben een hoge affiniteit met opioïdreceptoren met een relatief lage intrinsieke activiteit en daardoor wordt het analgetisch effect van fentanyl deels geneutraliseerd en kunnen ontwenningssverschijnselen geïnduceerd worden bij opioïd-afhankelijke patiënten.

Gelijktijdig gebruik van Instanyl met andere geneesmiddelen (andere dan oxymetazoline) die via de neus worden toegediend, werd niet geëvalueerd tijdens de klinische studies. Het wordt aanbevolen om andere toedieningsvormen te overwegen bij een gelijktijdige behandeling van samenlopende ziektes die via nasale toediening kunnen worden behandeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van fentanyl bij zwangere vrouwen. Gegevens uit dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Instanyl dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt tenzij strikt noodzakelijk.

Na langdurige behandeling kan fentanyl ontwenning veroorzaken bij het pasgeboren kind. Geadviseerd wordt om fentanyl niet te gebruiken tijdens de weeën en de bevalling (inclusief keizersnede), omdat fentanyl de placenta passeert en respiratoire depressie bij de foetus kan veroorzaken. Indien Instanyl wordt toegediend, moet een tegengif voor het kind voorhanden zijn.

Borstvoeding

Fentanyl komt in de moedermelk terecht en kan bij het kind dat borstvoeding krijgt sedatie en een ademhalingsdepressie veroorzaken. Fentanyl mag niet door vrouwen die borstvoeding geven, worden gebruikt en borstvoeding mag niet opnieuw gestart worden tot minimaal 5 dagen na de laatste toediening van fentanyl.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen data over vruchtbaarheid bij de mens beschikbaar. In dierstudies was de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid afgenomen bij sedatieve doses (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Opioïde analgetica kunnen echter het geestelijk en/of lichamelijk vermogen dat vereist is om een voertuig te besturen of machines te bedienen verminderen. Patiënten dient geadviseerd te worden geen voertuig te besturen en geen machines te bedienen als ze slaperig zijn, zich duizelig voelen of visuele stoornissen of andere bijwerkingen ervaren waardoor ze mogelijk niet meer in staat zijn om een voertuig te besturen of om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Met het gebruik van Instanyl kunnen typische opioïd-gerelateerde bijwerkingen worden verwacht. Vaak zullen na voortgezet gebruik van het geneesmiddel de meeste van deze bijwerkingen verdwijnen of in intensiteit afnemen. De meest ernstige bijwerkingen zijn respiratoire depressie (mogelijk leidend tot apneu of ademstilstand), circulatoire depressie, hypotensie en shock. Alle patiënten dienen nauwlettend te worden geobserveerd op deze bijwerkingen.

De klinische studies van Instanyl zijn ontworpen om de veiligheid en werkzaamheid bij de behandeling van doorbraakpijn te beoordelen. Alle patiënten namen ook gelijktijdig opioïden, zoals morfine met verlengde afgifte of transdermale fentanyl, voor de behandeling van hun aanhoudende pijn. Het is daarom niet mogelijk om de bijwerkingen van alleen Instanyl met zekerheid te onderscheiden.

De bijwerkingen die beschouwd worden als tenminste mogelijk gerelateerd aan de behandeling met Instanyl in de klinische studies, zijn weergegeven in onderstaande tabel.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende categorieën worden gebruikt om de bijwerkingen volgens frequentie van voorkomen te rangschikken: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($> 1/100$ en $< 1/10$); soms ($> 1/1.000$ en $< 1/100$); zelden ($> 1/10.000$ en $< 1/1.000$); en zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor Instanyl en/of andere fentanylbevattende verbindingen gedurende klinische onderzoeken en bij ervaringen na het op de markt brengen:

Systeem/orgaanklassen	Vaak	Soms	Niet bekend
Psychische stoornissen		Afhankelijkheid, insomnia	Hallucinatie
Zenuwstelselaandoeningen	Somnolentie, duizeligheid, hoofdpijn	Sedatie, myoclonus, paresthesie, dysesthesie, dysgeusie	Convulsie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo	Kinetosis	
Hartaandoeningen		Hypotensie	
Bloedvataandoeningen	Blozen, opvliegers		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Keelirritatie	Respiratoire depressie, epistaxis, neuszweer, rhinorrhea	Perforatie van het neustussenschot
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid, braken	Constipatie, stomatitis, droge mond	Diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen	Hyperhidrose	Pijnlijke huid, pruritus	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pyrexie	Vermoeidheid, malaise, perifeer oedeem, onttrekkingsyndroom*
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Vallen

*ontwenningssymptomen als gevolg van opioïden, zoals misselijkheid, braken, diarree, angst, koude rillingen, beven en zweten, zijn waargenomen met transmucosaal fentanyl

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden **via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

Symptomen

De symptomen van overdosering met fentanyl lopen naar verwachting in het verlengde van de farmacologische werking van fentanyl, bijv. lethargie, coma en ernstige respiratoire depressie. Andere mogelijke symptomen zijn hypothermie, verminderde spiertonus, bradycardie en hypotensie. Tekenen van toxiciteit zijn diepe sedatie, ataxie, miose, convulsies en respiratoire depressie, wat het meest voorkomende symptoom is.

Behandeling

Voor de behandeling van respiratoire depressie dienen onmiddellijk tegenmaatregelen genomen te worden inclusief lichamelijke of verbale stimulatie van de patiënt. Deze acties kunnen gevolgd worden door toediening van een bepaalde opioïd-antagonist zoals naloxon. Respiratoire depressie na een overdosering kan langer duren dan de werking van de opioïd-antagonist. De halfwaardetijd van de antagonist kan kort zijn en daarom kan herhaalde toediening of een continu infuus noodzakelijk zijn. Omkeren van het narcotische effect kan resulteren in acute pijnaanvallen en afgifte van catecholaminen.

Als de klinische situatie het toelaat, moeten de luchtwegen worden vrijgemaakt en vrijgehouden, mogelijk via een orofaryngeale of endotracheale beademingsbuis, en dient zuurstof te worden toegediend en de ademhaling te worden ondersteund of onder controle te worden gehouden, indien aangewezen. Lichaamstemperatuur en vochtinname moeten op peil worden gehouden.

Bij ernstige of aanhoudende hypotensie dient rekening te worden gehouden met hypovolemie en dient deze toestand met een geschikte parenterale vochttherapie te worden behandeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Analgetica, opioïden, ATC-code: N02AB03

Werkingsmechanisme

Fentanyl is een opioïde analgeticum dat voornamelijk interacties aangaat met de μ -opioïdreceptor als pure agonist met een lage affiniteit voor de δ - en κ -opioïdreceptoren. Het belangrijkste therapeutische effect is analgesie. De secundaire farmacologische effecten zijn respiratoire depressie, bradycardie, hypothermie, constipatie, miose, lichamelijke afhankelijkheid en euforie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van Instanyl (50, 100 en 200 microgram) werden beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, cross-over pivotale studies bij 279 opioïd-tolerante, volwassen kankerpatiënten (leeftijd 32-86 jaar) met doorbraakpijn. De patiënten hadden gemiddeld 1 tot 4 aanvallen per dag bij een onderhoudsbehandeling met opioïden. Patiënten uit de tweede pivotale studie hadden al eerder deelgenomen aan de farmacokinetische studie van Instanyl of aan de eerste pivotale studie.

De klinische studies toonden de werkzaamheid en veiligheid van Instanyl aan. Er werd geen duidelijke correlatie aangetoond tussen de opioïde onderhoudsdosis en de dosis Instanyl. In de tweede pivotale studie bleek echter dat patiënten met een lage opioïde onderhoudsdosis een effectieve pijnverlichting bereikten met een corresponderende lagere sterkte van Instanyl in vergelijking met patiënten die een hogere opioïde onderhoudsdosis innamen. Dit was het duidelijkst bij patiënten die met 50 microgram Instanyl eindigden.

In klinische studies bij kankerpatiënten waren de meest gebruikte sterktes 100 en 200 microgram; patiënten dienen echter getitreerd te worden naar de optimale dosis Instanyl voor het behandelen van doorbraakpijn bij kanker (zie rubriek 4.2).

Alle drie de sterktes van Instanyl toonden na 10 minuten (PID_{10}) een statistisch significant ($p < 0,001$) groter verschil in pijnintensiteit vergeleken met placebo. Bovendien was Instanyl 10, 20, 40 en 60 minuten na toediening significant superieur in het verlichten van doorbraakpijn aan placebo. De resultaten van de samenvatting van PID na 60 minuten ($SPID_{0-60}$) toonden aan dat alle sterktes van Instanyl significant hoger gemiddelde $SPID_{0-60}$ -scores haalden vergeleken met placebo ($p < 0,001$), hetgeen aantoont dat Instanyl de pijn gedurende 60 minuten beter verlichtte dan placebo.

De veiligheid en werkzaamheid van Instanyl werd geëvalueerd bij patiënten die het geneesmiddel innamen bij aanvang van een doorbraakpijn-episode. Instanyl dient niet preventief gebruikt te worden.

De klinische ervaring met Instanyl bij patiënten met een opioïde achtergrondbehandeling equivalent aan ≥ 500 mg morfine per dag of ≥ 200 microgram transdermale fentanyl per uur, is beperkt.

Instanyl in doses van meer dan 400 microgram werd niet onderzocht in klinische studies.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Fentanyl is sterk lipofiel. Fentanyl vertoont een driecompartimenten-distributiekinetiek. Dierproeven tonen aan dat fentanyl na absorptie snel gedistribueerd wordt naar hersenen, hart, longen, nieren en milt, gevolgd door een tragere redistributie naar spieren en vet. Fentanyl wordt voor ongeveer 80% door plasma-eiwitten gebonden. De absolute biologische beschikbaarheid van Instanyl bedraagt ongeveer 89%.

Klinische gegevens tonen aan dat fentanyl zeer snel geabsorbeerd wordt door het neusslijmvlies. Toediening van Instanyl in enkele dosis van 50 tot 200 microgram fentanyl per dosis bij opioïd-tolerante kankerpatiënten zorgt voor een snelle C_{\max} van 0,35 tot 1,2 ng/ml. De overeenkomstige gemiddelde T_{\max} is 12-15 minuten. Hogere waarden voor T_{\max} werden echter geobserveerd in een dosis-proportionaliteitsstudie bij gezonde vrijwilligers.

Distributie

Na intraveneuze toediening van fentanyl is de initiële distributiehelfwaardetijd ongeveer 6 minuten en na nasale toediening van Instanyl wordt er een vergelijkbare helfwaardetijd waargenomen. De eliminatie helfwaardetijd van Instanyl bij kankerpatiënten bedraagt ongeveer 3-4 uur.

Biotransformatie

Fentanyl wordt vooral in de lever gemetaboliseerd via CYP3A4. De belangrijkste metaboliet, norfentanyl, is niet actief.

Eliminatie

Ongeveer 75% van fentanyl wordt in de urine uitgescheiden, grotendeels als inactieve metabolieten, waarvan minder dan 10% als onveranderd werkzaam bestanddeel. Ongeveer 9% van de dosis komt in de feces terecht, voornamelijk als metabolieten.

Lineariteit

Instanyl vertoont een lineaire kinetiek. De dosislineariteit van 50 microgram tot 400 microgram Instanyl werd aangetoond bij gezonde personen.

Een interactiestudie tussen geneesmiddelen werd uitgevoerd met een nasale vasoconstrictor (oxymetazoline). Personen met allergische rhinitis kregen oxymetazoline neusspray één uur voor toediening van Instanyl. Een vergelijkbare biologische beschikbaarheid (AUC) van fentanyl werd bereikt met en zonder oxymetazoline, terwijl de C_{\max} van fentanyl daalde en T_{\max} toenam met een factor twee wanneer oxymetazoline toegediend werd. De totale blootstelling aan fentanyl bij personen met allergische rhinitis zonder eerdere behandeling met een nasale vasoconstrictor is vergelijkbaar met die bij gezonde personen. Gelijktijdig gebruik van een nasale vasoconstrictor dient vermeden te worden (zie rubriek 4.5).

Bio-equivalentie

Een farmacokinetische studie heeft aangetoond dat de Instanyl neusspray voor éénmalig gebruik bio-equivalent is aan de neusspray voor meervoudig gebruik.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens tonen geen speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde doseringen, genotoxiciteit en carcinogeniciteit.

In een onderzoek naar fertiliteit en vroegembryonale ontwikkeling bij ratten werd een door mannetjes gemedieerd effect waargenomen bij hoge doses (300 mcg/kg/dag, s.c.) en dit is consistent met het sedatieve effect van fentanyl in experimenteel onderzoek bij dieren. Bovendien werden in studies bij vrouwelijke ratten verminderde vruchtbaarheid en toegenomen embryonale mortaliteit waargenomen. Uit recentere studies bleek dat de effecten op het embryo te wijten waren aan maternale toxiciteit en niet aan rechtstreekse effecten van de bestanddelen op het zich ontwikkelende embryo. In een studie over pre- en postnatale ontwikkeling was het overlevingspercentage van nakomelingen significant verminderd bij doseringen die het maternale gewicht lichtelijk deden afnemen. Dit effect kan te wijten zijn aan veranderingen in de maternale zorg of aan een rechtstreeks effect van fentanyl op de jongen. Er zijn geen effecten op de somatische ontwikkeling en het gedrag van de nakomelingen waargenomen. Er deden zich geen teratogene effecten voor.

Lokale tolerantiestudies met Instanyl bij mini-varkens hebben aangetoond dat de toediening van Instanyl goed getolereerd werd.

Carcinogeniciteitsstudies (26 weken dermale alternatieve bioassay in Tg.AC-transgene muizen; 2-jaars studie in ratten naar subcutane carcinogeniciteit) met fentanyl hebben niet geleid tot bevindingen die wijzen op een mogelijk oncogene werking. Evaluatie van coupes van de hersenen uit de carcinogeniciteitsstudie bij ratten bracht hersenlaesies aan het licht bij dieren die hoge doses fentanylcitraat hadden gekregen. De relevantie van deze bevindingen voor de mens is onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat
Dinatriumfosfaatdihydraat
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Instanyl 50 microgram/dosis neusspray, oplossing
3 jaar.

Instanyl 100 microgram/dosis neusspray, oplossing
42 maanden.

Instanyl 200 microgram/dosis neusspray, oplossing
4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar de fles rechtop.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles (bruin glas Type 1) met doseerpomp en stofdopje in een kindveilige buitenverpakking.

Verkrijgbaar in de volgende verpakkingsgrootten:

Instanyl 50 microgram/dosis neusspray, oplossing

1,8 ml bevat 0,90 mg fentanyl en verzekert een afname van 10 doses van 50 microgram.

2,9 ml bevat 1,45 mg fentanyl en verzekert een afname van 20 doses van 50 microgram.

5,0 ml bevat 2,50 mg fentanyl en verzekert een afname van 40 doses van 50 microgram.

Instanyl 100 microgram/dosis neusspray, oplossing

1,8 ml bevat 1,80 mg fentanyl en verzekert een afname van 10 doses van 100 microgram.

2,9 ml bevat 2,90 mg fentanyl en verzekert een afname van 20 doses van 100 microgram.

5,0 ml bevat 5,00 mg fentanyl en verzekert een afname van 40 doses van 100 microgram.

Instanyl 200 microgram/dosis neusspray, oplossing

1,8 ml bevat 3,60 mg fentanyl en verzekert een afname van 10 doses van 200 microgram.

2,9 ml bevat 5,80 mg fentanyl en verzekert een afname van 20 doses van 200 microgram.

5,0 ml bevat 10,00 mg fentanyl en verzekert een afname van 40 doses van 200 microgram.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Wegens het mogelijke misbruik van fentanyl en omdat er mogelijk oplossing over is, moet gebruikte en ongebruikte neusspray systematisch en op de juiste manier worden teruggebracht in de kindveilige buitenverpakking en worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften of worden teruggebracht naar de apotheker.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Instanyl 50 microgram/dosis neusspray, oplossing

EU/1/09/531/001-003

Instanyl 100 microgram/dosis neusspray, oplossing

EU/1/09/531/004-006

Instanyl 200 microgram/dosis neusspray, oplossing

EU/1/09/531/007-009

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juli 2009

Datum van laatste verlenging: 23 april 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelen bureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Instanyl 50 microgram neusspray, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik
Instanyl 100 microgram neusspray, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik
Instanyl 200 microgram neusspray, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Instanyl 50 microgram neusspray, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik

Elke verpakking voor éénmalig gebruik bevat één dosis (100 microliter) fentanylcitraat overeenkomend met 50 microgram fentanyl.

Instanyl 100 microgram neusspray, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik

Elke verpakking voor éénmalig gebruik bevat één dosis (100 microliter) fentanylcitraat overeenkomend met 100 microgram fentanyl.

Instanyl 200 microgram neusspray, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik

Elke verpakking voor éénmalig gebruik bevat één dosis (100 microliter) fentanylcitraat overeenkomend met 200 microgram fentanyl.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Neusspray, oplossing (neusspray).
Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Instanyl is geïndiceerd voor de behandeling van doorbraakpijn bij volwassenen die al een onderhoudsbehandeling met opioïden ontvangen tegen chronische kankerpijn. Doorbraakpijn is een tijdelijke exacerbatie van pijn die optreedt bovenop een bestaande, aanhoudende pijn die reeds onder controle is.

Patiënten die een onderhoudsbehandeling met opioïden ontvangen, gebruiken minstens 60 mg orale morfine per dag, minstens 25 microgram transdermale fentanyl per uur, minstens 30 mg oxycodon per dag, minstens 8 mg orale hydromorfon per dag of een equianalgetische dosis van een ander opioïd gedurende één week of langer.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden ingesteld door en onder toezicht te blijven van een arts met ervaring in de behandeling van kankerpatiënten met opioïden. Artsen dienen rekening te houden met de mogelijkheid van misbruik van fentanyl.

Dosering

Patiënten dienen individueel getitreerd te worden naar de dosis die voor adequate analgesie zorgt met aanvaardbare bijwerkingen. Patiënten dienen tijdens het titratieproces zorgvuldig gevolgd te worden. Bij titratie naar een hogere dosis moet contact opgenomen worden met een medisch deskundige.

De dosis Instanyl voor de behandeling van doorbraakpijn was bij de klinische studies onafhankelijk van de dagelijkse opioïde onderhoudsdosis (zie rubriek 5.1).

Maximale dagelijkse dosis: behandeling van maximaal vier doorbraakpijn-episodes , elk met niet meer dan twee doses die minstens tien minuten van elkaar gescheiden zijn.

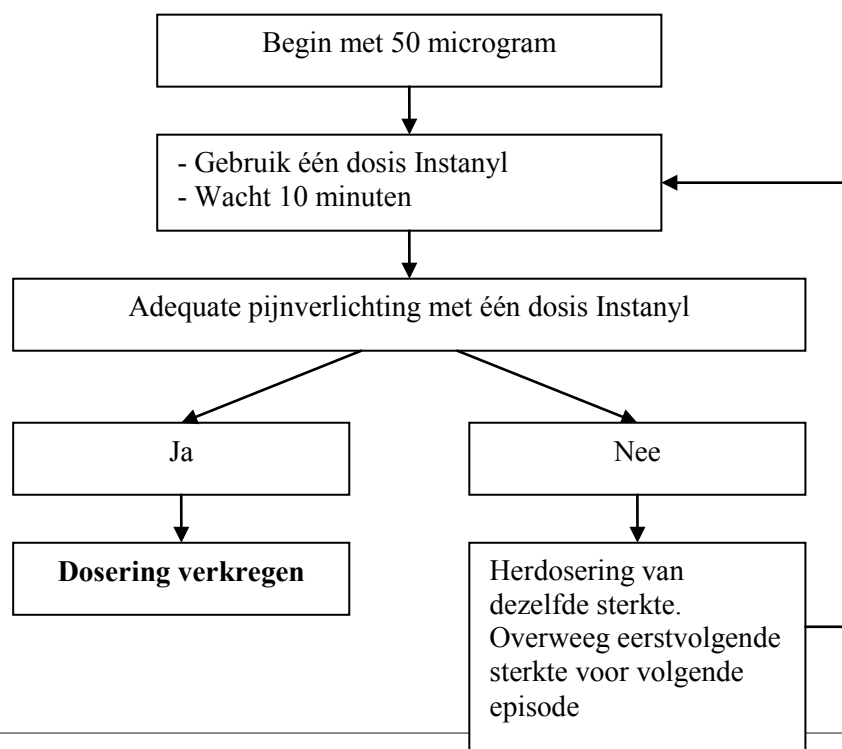
Patiënten dienen 4 uur te wachten voordat een volgende doorbraakpijn-episode met Instanyl behandeld kan worden, zowel tijdens titratie als onderhoudsbehandeling. Bij uitzonderingsgevallen waarbij een nieuwe episode eerder optreedt, kunnen patiënten Instanyl gebruiken om deze te behandelen, maar er moet ten minste 2 uur verstreken zijn. Een dosisaanpassing van de opioïde achtergrondbehandeling aan de hand van herbeoordeling van de pijn moet overwogen worden indien de patiënt regelmatig doorbraakpijn-episodes heeft waar minder dan 4 uur tussen zit of meer dan vier doorbraakpijn-episodes per 24 uur ervaart.

Dosistitratie

Voordat patiënten getitreerd worden met Instanyl, verwacht men dat hun aanhoudende achtergrondpijn onder controle is met behulp van opioïden en dat ze niet meer dan vier doorbraakpijn-episodes per dag ervaren.

Titratiemethode

De initiële sterkte dient één dosis van 50 microgram in één neusgat te zijn. Indien nodig kan dit opgehoogd worden via de reeks beschikbare sterktes (50, 100 en 200 microgram). Indien geen adequate analgesie verkregen wordt, kan na minimaal 10 minuten een herdosering van dezelfde sterkte worden toegediend. Elke titratiestap (dosissterkte) dient tijdens meerdere episodes geëvalueerd te worden.



Onderhoudsbehandeling

Zodra de dosering is verkregen volgens de bovenstaande stappen, dient de patiënt deze sterkte van Instanyl aan te houden. Als de patiënt onvoldoende pijnverlichting heeft, kan na minimaal 10 minuten een herdosering van dezelfde sterkte worden toegediend.

Dosisaanpassing

Over het algemeen dient de onderhoudssterkte van Instanyl verhoogd te worden wanneer een patiënt bij verschillende opeenvolgende episodes meer dan één dosis per doorbraakpijn-episode nodig heeft.

Een dosisaanpassing van de opioïde achtergrondbehandeling aan de hand van herbeoordeling van de pijn moet overwogen worden indien de patiënt regelmatig doorbraakpijn-episodes heeft waar minder dan 4 uur tussen zit of meer dan vier doorbraakpijn-episodes per 24 uur ervaart. Indien bijwerkingen ondraaglijk zijn of aanhouden, dient de sterkte te worden verminderd of de behandeling met Instanyl te worden vervangen door andere analgetica.

Stopzetten van de behandeling

De behandeling met Instanyl dient onmiddellijk te worden stopgezet zodra de patiënt geen doorbraakpijn-episodes meer ervaart. De behandeling van de aanhoudende achtergrondpijn moet worden voortgezet zoals voorgeschreven.

Indien stopzetting van alle opioïdbehandeling vereist is, moet de patiënt nauwkeurig door de arts gevolgd worden, aangezien geleidelijke afbouw van opioïden noodzakelijk is om mogelijke abrupte ontwenningsverschijnselen te voorkomen.

Speciale populaties:

Ouderen

De beschikbare informatie over de farmacokinetiek, werkzaamheid en veiligheid van het gebruik van Instanyl bij patiënten ouder dan 65 jaar, is beperkt. Oudere patiënten kunnen een verminderde klaring, een verlengde halfwaardetijd en een hogere gevoeligheid voor fentanyl hebben dan jongere patiënten. Daarom dienen oudere, cachectische of verzwakte patiënten met zorg behandeld te worden.

Bij klinische studies neigen oudere patiënten bij titratie vaak naar een lagere werkzame sterkte dan patiënten jonger dan 65 jaar. De titratie van Instanyl bij oudere patiënten dient uiterst voorzichtig te gebeuren.

Leverfunctiestoornissen

Instanyl dient met zorg toegediend te worden aan patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornissen

Instanyl dient met zorg toegediend te worden aan patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Instanyl bij kinderen onder de 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Instanyl is bedoeld voor nasaal gebruik.

Het wordt aanbevolen dat de patiënt het hoofd rechtop houdt tijdens de toediening van Instanyl.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Patiënten zonder opioïdenonderhoudstherapie omdat er een verhoogd risico is van een ademhalingsdepressie.

Behandeling van acute pijn anders dan een doorbraakpijn.

Ernstige respiratoire depressie of ernstige obstructieve longaandoeningen.

Eerdere faciale radiotherapie.

Terugkerende epistaxisaanvallen (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Respiratoire depressie

Klinisch significante respiratoire depressie kan optreden bij gebruik van fentanyl en patiënten moeten geobserveerd worden op deze effecten. Patiënten met pijn die een chronische opioïdbehandeling ontvangen, ontwikkelen een tolerantie voor respiratoire depressie en dus is het risico op respiratoire

depressie bij deze patiënten lager. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken kan het risico op respiratoire depressie verhogen (zie rubriek 4.5).

Chronische longaandoeningen

Bij patiënten met chronische obstructieve longaandoeningen kan fentanyl ernstigere bijwerkingen hebben. Bij deze patiënten kunnen opioïden de ademhalingsprikkel onderdrukken en de weerstand van de luchtwegen verhogen.

Nier- of leverfunctiestoornissen

Fentanyl dient met zorg te worden toegediend aan patiënten met matige tot ernstige lever- of nierfunctiestoornissen. De invloed van lever- en nierfunctiestoornissen op de farmacokinetiek van Instanyl is niet geëvalueerd; wanneer fentanyl echter intraveneus wordt toegediend, is de klaring gewijzigd als gevolg van lever- en nierfunctiestoornissen, veroorzaakt door veranderingen in metabole klaring en plasma-eiwitten.

Verhoogde intracraniale druk

Fentanyl dient met zorg te worden gebruikt bij patiënten met tekenen van een verhoogde intracraniale druk, een verminderd bewustzijn of coma.

Instanyl dient met zorg te worden gebruikt bij patiënten met een hersentumor of hoofdletsel.

Hartaandoeningen

Fentanyl kan bradycardie veroorzaken. Fentanyl dient daarom voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met eerder opgetreden of bestaande bradyaritmieën. Opioïden kunnen hypotensie veroorzaken, vooral bij patiënten met hypovolemie. Instanyl dient daarom met zorg te worden gebruikt bij patiënten met hypotensie en/of hypovolemie.

Serotoninesyndroom

Voorzichtigheid is geboden wanneer Instanyl gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die de serotonerge neurotransmittersystemen beïnvloeden.

Ontwikkeling van een in potentie levensbedreigend serotoninesyndroom kan optreden bij gelijktijdig gebruik van serotonerge geneesmiddelen, zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI's), en geneesmiddelen die de metabolisatie van serotonine verstoren (waaronder monoamineoxidaseremmers [MAOI's]). Dit kan optreden binnen de aanbevolen dosering.

Serotoninesyndroom kan zich manifesteren in de vorm van veranderingen van de gemoedstoestand (bijv. agitatie, hallucinaties, coma), autonome instabiliteit (bijv. tachycardie, labiele bloeddruk, hyperthermie), neuromusculaire afwijkingen (bijv. hyperreflexie, ongecoördineerdheid, rigiditeit) en/of gastro-intestinale symptomen (bijv. nausea, braken, diarree).

Indien serotoninesyndroom wordt vermoed, dient behandeling met Instanyl te worden gestaakt.

Neusproblemen

Als de patiënt herhaalde episodes van epistaxis of nasaal ongemak ervaart bij het gebruik van Instanyl, dient een andere toedieningsvorm voor de behandeling van doorbraakpijn overwogen te worden.

Verkoudheid

De totale blootstelling aan fentanyl bij personen met een verkoudheid, zonder eerdere behandeling met een nasale vasoconstrictor, is vergelijkbaar met die bij gezonde personen. Voor gelijktijdig gebruik van nasale vasoconstrictoren, zie rubriek 4.5.

Mogelijk misbruik en afhankelijkheid

Tolerantie en lichamelijke en/of psychische afhankelijkheid kan optreden na herhaald gebruik van opioïden zoals fentanyl. Iatrogene verslaving na therapeutisch gebruik van opioïden komt echter zelden voor bij de behandeling van kankergerelateerde pijn.

Ontweningsverschijnselen

Ontweningsverschijnselen kunnen optreden door de toediening van stoffen met opioïd-antagonistische activiteit, bijv. naloxon, of door analgetica met een gecombineerde agonistische en antagonistische werking (bijv. pentazocine, butorfanol, buprenorfine, nalbufine).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van fentanyl en een serotonerg middel, zoals een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) of een serotonine-norepinefrineheropnameremmer (SNRI) of een monoamineoxidaseremmer (MAOI) kan het risico van serotoninesyndroom, een in potentie levensbedreigende aandoening, verhogen.

Instanyl wordt afgeraden voor gebruik bij patiënten die in de voorgaande 14 dagen monoamineoxidaseremmers (MAOI's) hebben ingenomen, omdat gevallen bekend zijn waarbij MAOI's opioïde analgetica ernstig en onvoorspelbaar potentiëren.

Fentanyl wordt voornamelijk gemetaboliseerd via het humaan cytochroom-P450-3A4 iso-enzymstelsel (CYP3A4). Hierdoor kunnen mogelijke interacties ontstaan wanneer Instanyl gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die de activiteit van CYP3A4 beïnvloeden. Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die 3A4-activiteit induceren, kan de werkzaamheid van Instanyl verminderen. Gelijktijdig gebruik van Instanyl met sterke CYP3A4-remmers (bijv. ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomycine, claritromycine en nelfinavir) of matige CYP3A4-remmers (bijv. amprenavir, aprepitant, diltiazem, erytromycine, fluconazol, fosamprenavir en verapamil) kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van fentanyl, wat ernstige bijwerkingen kan veroorzaken, waaronder fatale respiratoire depressie.

Patiënten die Instanyl gelijktijdig met matige of sterke CYP3A4-remmers gebruiken, dienen gedurende langere tijd zorgvuldig geobserveerd te worden. Verhoging van de dosering dient met zorg te gebeuren.

Uit een farmacokinetische interactiestudie bleek dat de maximale plasmaconcentratie van nasaal toegediende fentanyl was afgenomen met ongeveer 50% door gelijktijdig gebruik van oxymetazoline, terwijl de tijd tot het behalen van C_{max} (T_{max}) was verdubbeld. Dit kan de werkzaamheid van Instanyl verminderen. Het wordt aanbevolen het gelijktijdig gebruik van nasale decongestantia te vermijden (zie rubriek 5.2).

Gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, zoals andere opioïden, sedatieven of hypnotica, algemene anesthetica, fenothiazines, kalmeringsmiddelen, skeletspierslappers, sederende antihistaminica en alcohol kan een additionele onderdrukkende werking hebben.

Gelijktijdig gebruik van partiële opioïd-agonisten/-antagonisten (bijv. buprenorfine, nalbufine, pentazocine) wordt afgeraden. Zij hebben een hoge affiniteit met opioïdreceptoren met een relatief lage intrinsieke activiteit en daardoor wordt het analgetisch effect van fentanyl deels geneutraliseerd en kunnen ontweningsverschijnselen geïnduceerd worden bij opioïd-afhankelijke patiënten.

Gelijktijdig gebruik van Instanyl met andere geneesmiddelen (andere dan oxymetazoline) die via de neus worden toegediend, werd niet geëvalueerd tijdens de klinische studies. Het wordt aanbevolen om andere toedieningsvormen te overwegen bij een gelijktijdige behandeling van samenlopende ziektes die via nasale toediening kunnen worden behandeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van fentanyl bij zwangere vrouwen. Gegevens uit dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Instanyl dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt tenzij strikt noodzakelijk.

Na langdurige behandeling kan fentanyl ontwenning veroorzaken bij het pasgeboren kind. Geadviseerd wordt om fentanyl niet te gebruiken tijdens de weeën en de bevalling (inclusief keizersnede), omdat fentanyl de placenta passeert en respiratoire depressie bij de foetus kan veroorzaken. Indien Instanyl wordt toegediend, moet een tegengif voor het kind voorhanden zijn.

Borstvoeding

Fentanyl komt in de moedermelk terecht en kan bij het kind dat borstvoeding krijgt sedatie en een ademhalingsdepressie veroorzaken. Fentanyl mag niet door vrouwen die borstvoeding geven, worden gebruikt en borstvoeding mag niet opnieuw gestart worden tot minimaal 5 dagen na de laatste toediening van fentanyl.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen data over vruchtbaarheid bij de mens beschikbaar. In dierstudies was de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid afgenomen bij sedatieve doses (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Opioid analgetica kunnen echter het geestelijk en/of lichamelijk vermogen dat vereist is om een voertuig te besturen of machines te bedienen verminderen. Patiënten dient geadviseerd te worden geen voertuig te besturen en geen machines te bedienen als ze slaperig zijn, zich duizelig voelen of visuele stoornissen of andere bijwerkingen ervaren waardoor ze mogelijk niet meer in staat zijn om een voertuig te besturen of om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Met het gebruik van Instanyl kunnen typische opioid-gerelateerde bijwerkingen worden verwacht. Vaak zullen na voortgezet gebruik van het geneesmiddel de meeste van deze bijwerkingen verdwijnen of in intensiteit afnemen. De meest ernstige bijwerkingen zijn respiratoire depressie (mogelijk leidend tot apneu of ademstilstand), circulatoire depressie, hypotensie en shock. Alle patiënten dienen nauwlettend te worden geobserveerd op deze bijwerkingen.

De klinische studies van Instanyl zijn ontworpen om de veiligheid en werkzaamheid bij de behandeling van doorbraakpijn te beoordelen. Alle patiënten namen ook gelijktijdig opioïden, zoals morfine met verlengde afgifte of transdermale fentanyl, voor de behandeling van hun aanhoudende pijn. Het is daarom niet mogelijk om de bijwerkingen van alleen Instanyl met zekerheid te onderscheiden.

De bijwerkingen die beschouwd worden als tenminste mogelijk gerelateerd aan de behandeling met Instanyl in de klinische studies, zijn weergegeven in onderstaande tabel.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende categorieën worden gebruikt om de bijwerkingen volgens frequentie van voorkomen te rangschikken: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($> 1/100$ en $< 1/10$); soms ($> 1/1.000$ en $< 1/100$); zelden ($> 1/10.000$ en $< 1/1.000$); en zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor Instanyl en/of andere fentanylbevattende verbindingen gedurende klinische onderzoeken en bij ervaringen na het op de markt brengen:

Systeem/orgaanklassen	Vaak	Soms	Niet bekend
Psychische stoornissen		Afhankelijkheid, insomnia	Hallucinatie
Zenuwstelselaandoeningen	Somnolentie, duizeligheid, hoofdpijn	Sedatie, myoclonus, paresthesie, dysesthesie, dysgeusie	Convulsie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo	Kinetosis	
Hartaandoeningen		Hypotensie	
Bloedvataandoeningen	Blozen, opvliegers		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Keelirritatie	Respiratoire depressie, epistaxis, neuszweer, rhinorrea	Perforatie van het neustussenschot
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid, braken	Constipatie, stomatitis, droge mond	Diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen	Hyperhidrose	Pijnlijke huid, pruritus	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pyrexie	Vermoeidheid, malaise, perifeer oedeem, onttrekkingssyndroom*
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Vallen

*ontwenningssymptomen als gevolg van opioïden, zoals misselijkheid, braken, diarree, angst, koude rillingen, beven en zweten, zijn waargenomen met transmucosaal fentanyl

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

De symptomen van overdosering met fentanyl lopen naar verwachting in het verlengde van de farmacologische werking van fentanyl, bijv. lethargie, coma en ernstige respiratoire depressie. Andere mogelijke symptomen zijn hypothermie, verminderde spiertonus, bradycardie en hypotensie. Tekenen van toxiciteit zijn diepe sedatie, ataxie, miose, convulsies en respiratoire depressie, wat het meest voorkomende symptoom is.

Behandeling

Voor de behandeling van respiratoire depressie dienen onmiddellijk tegenmaatregelen genomen te worden inclusief lichamelijke of verbale stimulatie van de patiënt. Deze acties kunnen gevolgd worden door toediening van een bepaalde opioïd-antagonist zoals naloxon. Respiratoire depressie na een overdosering kan langer duren dan de werking van de opioïd-antagonist. De halfwaardetijd van de antagonist kan kort zijn en daarom kan herhaalde toediening of een continu infuus noodzakelijk zijn. Omkeren van het narcotische effect kan resulteren in acute pijnaanvallen en afgifte van catecholaminen.

Als de klinische situatie het toelaat, moeten de luchtwegen worden vrijgemaakt en vrijgehouden, mogelijk via een orofaryngeale of endotracheale beademingsbuis, en dient zuurstof te worden

toegediend en de ademhaling te worden ondersteund of onder controle te worden gehouden, indien aangewezen. Lichaamstemperatuur en vochtinname moeten op peil worden gehouden.

Bij ernstige of aanhoudende hypotensie dient rekening te worden gehouden met hypovolemie en dient deze toestand met een geschikte parenterale vochttherapie te worden behandeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Analgetica, opioïden, ATC-code: N02AB03

Werkingsmechanisme

Fentanyl is een opioïde analgeticum dat voornamelijk interacties aangaat met de μ -opioïdreceptor als pure agonist met een lage affiniteit voor de δ - en κ -opioïdreceptoren. Het belangrijkste therapeutische effect is analgesie. De secundaire farmacologische effecten zijn respiratoire depressie, bradycardie, hypothermie, constipatie, miose, lichamelijke afhankelijkheid en euforie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van Instanyl (50, 100 en 200 microgram) werden beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, cross-over pivotale studies bij 279 opioïd-tolerante, volwassen kankerpatiënten (leeftijd 32-86 jaar) met doorbraakpijn. De patiënten hadden gemiddeld 1 tot 4 aanvallen per dag bij een onderhoudsbehandeling met opioïden. Patiënten uit de tweede pivotale studie hadden al eerder deelgenomen aan de farmacokinetische studie van Instanyl of aan de eerste pivotale studie.

De klinische studies toonden de werkzaamheid en veiligheid van Instanyl aan. Er werd geen duidelijke correlatie aangetoond tussen de opioïde onderhoudsdosis en de dosis Instanyl. In de tweede pivotale studie bleek echter dat patiënten met een lage opioïde onderhoudsdosis een effectieve pijnverlichting bereikten met een corresponderende lagere sterkte van Instanyl in vergelijking met patiënten die een hogere opioïde onderhoudsdosis innamen. Dit was het duidelijkst bij patiënten die met 50 microgram Instanyl eindigden.

In klinische studies bij kankerpatiënten waren de meest gebruikte sterktes 100 en 200 microgram; patiënten dienen echter getitreerd te worden naar de optimale dosis Instanyl voor het behandelen van doorbraakpijn bij kanker (zie rubriek 4.2).

Alle drie de sterktes van Instanyl toonden na 10 minuten (PID_{10}) een statistisch significant ($p < 0,001$) groter verschil in pijnintensiteit vergeleken met placebo. Bovendien was Instanyl 10, 20, 40 en 60 minuten na toediening significant superieur in het verlichten van doorbraakpijn aan placebo. De resultaten van de samenvatting van PID na 60 minuten ($SPID_{0-60}$) toonden aan dat alle sterktes van Instanyl significant hoger gemiddelde $SPID_{0-60}$ -scores haalden vergeleken met placebo ($p < 0,001$), hetgeen aantoont dat Instanyl de pijn gedurende 60 minuten beter verlichtte dan placebo.

De veiligheid en werkzaamheid van Instanyl werd geëvalueerd bij patiënten die het geneesmiddel innamen bij aanvang van een doorbraakpijn-episode. Instanyl dient niet preventief gebruikt te worden.

De klinische ervaring met Instanyl bij patiënten met een opioïde achtergrondbehandeling equivalent aan ≥ 500 mg morfine per dag of ≥ 200 microgram transdermale fentanyl per uur, is beperkt.

Instanyl in doses van meer dan 400 microgram werd niet onderzocht in klinische studies.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Fentanyl is sterk lipofiel. Fentanyl vertoont een driecompartimenten-distributiekinetiek. Dierproeven tonen aan dat fentanyl na absorptie snel gedistribueerd wordt naar hersenen, hart, longen, nieren en

milt, gevolgd door een tragere redistributie naar spieren en vet. Fentanyl wordt voor ongeveer 80% door plasma-eiwitten gebonden. De absolute biologische beschikbaarheid van Instanyl bedraagt ongeveer 89%.

Klinische gegevens tonen aan dat fentanyl zeer snel geabsorbeerd wordt door het neusslijmvlies. Toediening van Instanyl in enkele dosis van 50 tot 200 microgram fentanyl per dosis bij opioïd-tolerante kankerpatiënten zorgt voor een snelle C_{\max} van 0,35 tot 1,2 ng/ml. De overeenkomstige gemiddelde T_{\max} is 12-15 minuten. Hogere waarden voor T_{\max} werden echter geobserveerd in een dosis-proportionaliteitsstudie bij gezonde vrijwilligers.

Distributie

Na intraveneuze toediening van fentanyl is de initiële distributiehelfwaardetijd ongeveer 6 minuten en na nasale toediening van Instanyl wordt er een vergelijkbare helfwaardetijd waargenomen. De eliminatie helfwaardetijd van Instanyl bij kankerpatiënten bedraagt ongeveer 3-4 uur.

Biotransformatie

Fentanyl wordt vooral in de lever gemetaboliseerd via CYP3A4. De belangrijkste metaboliet, norfentanyl, is niet actief.

Eliminatie

Ongeveer 75% van fentanyl wordt in de urine uitgescheiden, grotendeels als inactieve metabolieten, waarvan minder dan 10% als onveranderd werkzaam bestanddeel. Ongeveer 9% van de dosis komt in de feces terecht, voornamelijk als metabolieten.

Lineariteit

Instanyl vertoont een lineaire kinetiek. De dosislineariteit van 50 microgram tot 400 microgram Instanyl werd aangetoond bij gezonde personen.

Een interactiestudie tussen geneesmiddelen werd uitgevoerd met een nasale vasoconstrictor (oxymetazoline). Personen met allergische rhinitis kregen oxymetazoline neusspray één uur voor toediening van Instanyl. Een vergelijkbare biologische beschikbaarheid (AUC) van fentanyl werd bereikt met en zonder oxymetazoline, terwijl de C_{\max} van fentanyl daalde en T_{\max} toenam met een factor twee wanneer oxymetazoline toegediend werd. De totale blootstelling aan fentanyl bij personen met allergische rhinitis zonder eerdere behandeling met een nasale vasoconstrictor is vergelijkbaar met die bij gezonde personen. Gelijktijdig gebruik van een nasale vasoconstrictor dient vermeden te worden (zie rubriek 4.5).

Bio-equivalentie

Een farmacokinetische studie heeft aangetoond dat de Instanyl neusspray voor éénmalig gebruik bio-equivalent is aan de neusspray voor meervoudig gebruik.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens tonen geen speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde doseringen, genotoxiciteit en carcinogeniciteit.

In een onderzoek naar fertiliteit en vroegembryonale ontwikkeling bij ratten, werd een door mannetjes gemedieerd effect waargenomen bij hoge doses (300 µg/kg/dag, s.c.) en dit is consistent met het sedatieve effect van fentanyl in experimenteel onderzoek bij dieren. Bovendien werden in studies bij vrouwelijke ratten verminderde vruchtbaarheid en toegenomen embryonale mortaliteit waargenomen. Uit recentere studies bleek dat de effecten op het embryo te wijten waren aan maternale toxiciteit en niet aan rechtstreekse effecten van de bestanddelen op het zich ontwikkelende embryo. In een studie over pre- en postnatale ontwikkeling was het overlevingspercentage van nakomelingen significant verminderd bij doseringen die het maternale gewicht lichtelijk deden afnemen. Dit effect kan te wijten zijn aan veranderingen in de maternale zorg of aan een rechtstreeks effect van fentanyl op de jongen. Er zijn geen effecten op de somatische ontwikkeling en het gedrag van de nakomelingen waargenomen. Er deden zich geen teratogene effecten voor.

Lokale tolerantiestudies met Instanyl bij mini-varkens hebben aangetoond dat de toediening van Instanyl goed getolereerd werd.

Carcinogeniciteitsstudies (26 weken dermale alternatieve bioassay in Tg.AC-transgene muizen; 2-jaars studie in ratten naar subcutane carcinogeniciteit) met fentanyl hebben niet geleid tot bevindingen die wijzen op een mogelijk oncogene werking. Evaluatie van coupes van de hersenen uit de carcinogeniciteitsstudie bij ratten bracht hersenlaesies aan het licht bij dieren die hoge doses fentanylcitraat hadden gekregen. De relevantie van deze bevindingen voor de mens is onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat
Dinatriumfosfaatdihydraat
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Instanyl 50 microgram neusspray, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik
23 maanden.

Instanyl 100 microgram neusspray, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik
36 maanden.

Instanyl 200 microgram neusspray, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik
42 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Bewaar de blister in de buitenverpakking. Rechtopstaand bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De verpakking voor éénmalig gebruik bestaat uit een flacon (helder type I glas) die geïntegreerd is in een polypropyleen doseerspray, verpakt in een kindveilige blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten: 2, 6, 8 en 10 verpakkingen voor éénmalig gebruik.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Elke verpakking voor éénmalig gebruik bevat slechts één dosis. De verpakking voor éénmalig gebruik mag niet worden getest vóór gebruik.

Wegens het mogelijke misbruik van fentanyl, moeten ongebruikte neussprays in verpakkingen voor éénmalig gebruik systematisch en op de juiste manier in de kindveilige blisterverpakking worden teruggebracht en vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften of worden teruggebracht naar de apotheker.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Instanyl 50 microgram neusspray, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik
EU/1/09/531/010-013

Instanyl 100 microgram neusspray, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik
EU/1/09/531/014-017

Instanyl 200 microgram neusspray, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik
EU/1/09/531/018-021

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juli 2009
Datum van laatste verlenging: 23 april 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelen bureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Instanyl 50 microgram/dosis neusspray, oplossing
Instanyl 100 microgram/dosis neusspray, oplossing
Instanyl 200 microgram/dosis neusspray, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Instanyl 50 microgram/dosis neusspray, oplossing

1 ml oplossing bevat fentanylcitraat equivalent aan 500 microgram fentanyl.
1 dosis (100 microliter) bevat 50 microgram fentanyl.

Instanyl 100 microgram/dosis neusspray, oplossing

1 ml oplossing bevat fentanylcitraat equivalent aan 1000 microgram fentanyl.
1 dosis (100 microliter) bevat 100 microgram fentanyl.

Instanyl 200 microgram/dosis neusspray, oplossing

1 ml oplossing bevat fentanylcitraat equivalent aan 2000 microgram fentanyl.
1 dosis (100 microliter) bevat 200 microgram fentanyl.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Neusspray, oplossing (neusspray). DoseGuard
Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Instanyl is geïndiceerd voor de behandeling van doorbraakpijn bij volwassenen die al een onderhoudsbehandeling met opioïden ontvangen tegen chronische kankerpijn. Doorbraakpijn is een tijdelijke exacerbatie van pijn die optreedt bovenop een bestaande, aanhoudende pijn die reeds onder controle is.

Patiënten die een onderhoudsbehandeling met opioïden ontvangen, gebruiken minstens 60 mg orale morfine per dag, minstens 25 microgram transdermale fentanyl per uur, minstens 30 mg oxycodon per dag, minstens 8 mg orale hydromorfon per dag of een equianalgetische dosis van een ander opioïd gedurende één week of langer.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden ingesteld door en onder toezicht te blijven van een arts met ervaring in de behandeling van kankerpatiënten met opioïden. Artsen dienen rekening te houden met de mogelijkheid van misbruik van fentanyl.

Dosering

Patiënten dienen individueel getitreerd te worden naar de dosis die voor adequate analgesie zorgt met aanvaardbare bijwerkingen. Patiënten dienen tijdens het titratieproces zorgvuldig gevolgd te worden. Bij titratie naar een hogere dosis moet contact opgenomen worden met een medisch deskundige.

De dosis Instanyl voor de behandeling van doorbraakpijn was bij de klinische studies onafhankelijk van de dagelijkse opioïde onderhoudsdosis (zie rubriek 5.1).

Maximale dagelijkse dosis: behandeling van maximaal vier doorbraakpijn-episodes, elk met niet meer dan twee doses die minstens tien minuten van elkaar gescheiden zijn.

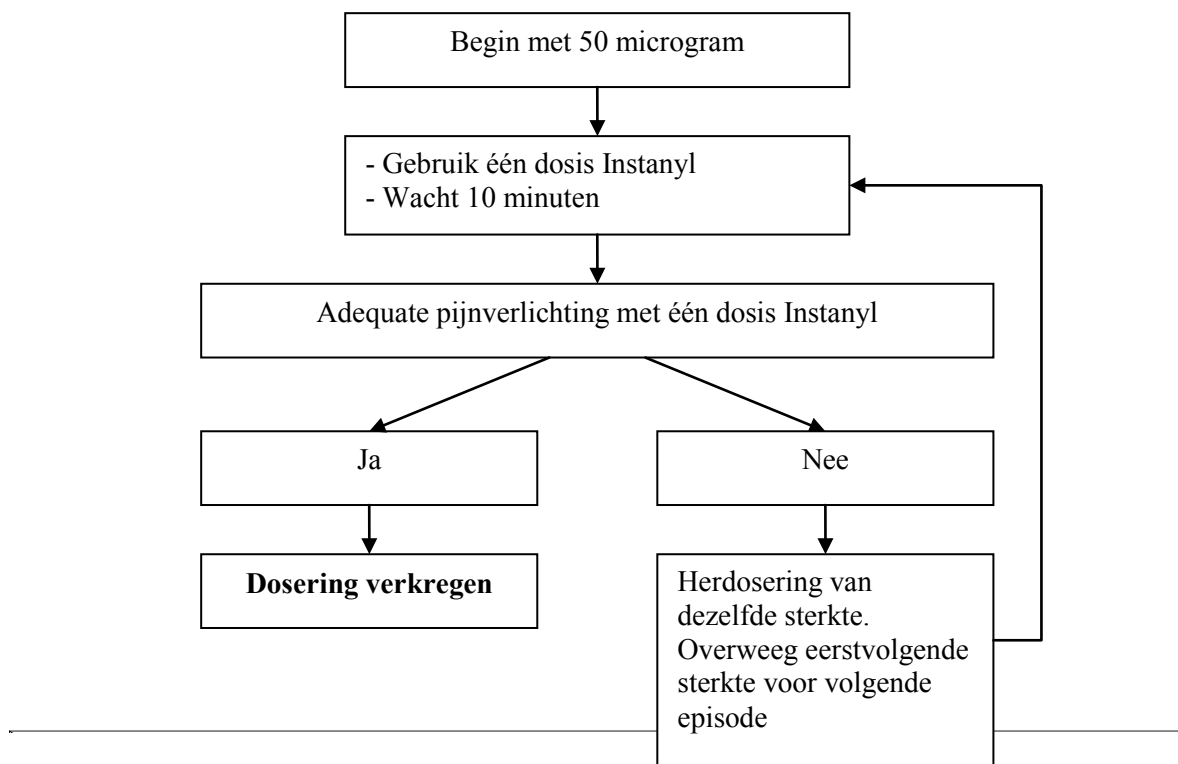
Patiënten dienen 4 uur te wachten voordat een volgende doorbraakpijn-episode met Instanyl behandeld kan worden, zowel tijdens titratie als onderhoudsbehandeling. Bij uitzonderingsgevallen waarbij een nieuwe episode eerder optreedt, kunnen patiënten Instanyl gebruiken om deze te behandelen, maar er moet ten minste 2 uur verstreken zijn. Een dosisaanpassing van de opioïde achtergrondbehandeling aan de hand van herbeoordeling van de pijn moet overwogen worden indien de patiënt regelmatig doorbraakpijn-episodes heeft waar minder dan 4 uur tussen zit of meer dan vier doorbraakpijn-episodes per 24 uur ervaart.

Dosistitratie

Voordat patiënten getitreerd worden met Instanyl, verwacht men dat hun aanhoudende achtergrondpijn onder controle is met behulp van opioïden en dat ze niet meer dan vier doorbraakpijn-episodes per dag ervaren.

Titratiemethode

De initiële sterkte dient één dosis van 50 microgram in één neusgat te zijn. Indien nodig kan dit opgehoogd worden via de reeks beschikbare sterktes (50, 100 en 200 microgram). Indien geen adequate analgesie verkregen wordt, kan na minimaal 10 minuten een herdosering van dezelfde sterkte worden toegediend. Elke titratiestap (dosissterkte) dient tijdens meerdere episodes geëvalueerd te worden.



Onderhoudsbehandeling

Zodra de dosering is verkregen volgens de bovenstaande stappen, dient de patiënt deze sterkte van Instanyl aan te houden. Als de patiënt onvoldoende pijnverlichting heeft, kan na minimaal 10 minuten een herdosering van dezelfde sterkte worden toegediend.

Dosisaanpassing

Over het algemeen dient de onderhoudssterkte van Instanyl verhoogd te worden wanneer een patiënt bij verschillende opeenvolgende episodes meer dan één dosis per doorbraakpijn-episode nodig heeft.

Een dosisaanpassing van de opioïde achtergrondbehandeling aan de hand van herbeoordeling van de pijn moet overwogen worden indien de patiënt regelmatig doorbraakpijn-episodes heeft waar minder dan 4 uur tussen zit of meer dan vier doorbraakpijn-episodes per 24 uur ervaart. Indien bijwerkingen ondraaglijk zijn of aanhouden, dient de sterkte te worden verminderd of de behandeling met Instanyl te worden vervangen door andere analgetica.

Stopzetten van de behandeling

De behandeling met Instanyl dient onmiddellijk te worden stopgezet zodra de patiënt geen doorbraakpijn-episodes meer ervaart. De behandeling van de aanhoudende achtergrondpijn moet worden voortgezet zoals voorgeschreven.

Indien stopzetting van alle opioïdbehandeling vereist is, moet de patiënt nauwkeurig door de arts gevolgd worden, aangezien geleidelijke afbouw van opioïden noodzakelijk is om mogelijke abrupte ontwenningsverschijnselen te voorkomen.

Speciale populaties:

Ouderen

De beschikbare informatie over de farmacokinetiek, werkzaamheid en veiligheid van het gebruik van Instanyl bij patiënten ouder dan 65 jaar, is beperkt. Oudere patiënten kunnen een verminderde klaring, een verlengde halfwaardetijd en een hogere gevoeligheid voor fentanyl hebben dan jongere patiënten. Daarom dienen oudere, cachectische of verzwakte patiënten met zorg behandeld te worden.

Bij klinische studies neigen oudere patiënten bij titratie vaak naar een lagere werkzame sterkte dan patiënten jonger dan 65 jaar. De titratie van Instanyl bij oudere patiënten dient uiterst voorzichtig te gebeuren.

Leverfunctiestoornissen

Instanyl dient met zorg toegediend te worden aan patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornissen

Instanyl dient met zorg toegediend te worden aan patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Instanyl bij kinderen onder de 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Instanyl is bedoeld voor nasaal gebruik.

Het wordt aanbevolen dat de patiënt rechtop zit of staat tijdens de toediening van Instanyl.

Het schoonmaken van de spraytop is noodzakelijk na elk gebruik.

Instanyl is uitgerust met een elektronische dosisteller en een blokkeringsfunctie tussen doses om het risico op een onbedoelde overdosis, verkeerd gebruik en misbruik te beperken, en patiënten enigszins gerust te stellen met betrekking tot deze risico's. Als er binnen 60 minuten twee doses toegediend zijn, blokkeert Instanyl gedurende twee uur vanaf het tijdstip waarop de eerste dosis genomen werd. In die periode kan geen nieuwe dosis toegediend worden.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voordat het geneesmiddel gebruikt of toegediend wordt

Voordat Instanyl voor de eerste maal gebruikt wordt, dient de doseerpomp van de neusspray dit ingedrukt te worden. Dat moet vijf keer achtereen gebeuren en wordt aangegeven door 'P5', 'P4', 'P3', 'P2' en 'P1' op de display.

Als het product langer dan zeven dagen niet gebruikt werd, moet de neusspray eenmaal ingedrukt worden voordat de volgende dosis wordt gebruikt. Indien dit nodig is, verschijnt een 'P' op de display.

Tijdens het indrukken komt het product vrij.

Daarom moet de patiënt geïnstrueerd worden die handeling uit te voeren in een goed geventileerde ruimte. Hierbij mag niet op de patiënt en andere mensen gericht worden, en niet op oppervlakken en voorwerpen waarmee andere mensen, met name kinderen, in contact kunnen komen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Patiënten zonder opioïdenonderhoudstherapie omdat er een verhoogd risico is van een ademhalingsdepressie.

Behandeling van acute pijn anders dan een doorbraakpijn.

Ernstige respiratoire depressie of ernstige obstructieve longaandoeningen.

Eerdere faciale radiotherapie.

Terugkerende epistaxisaanvallen (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Respiratoire depressie

Klinisch significante respiratoire depressie kan optreden bij gebruik van fentanyl en patiënten moeten geobserveerd worden op deze effecten. Patiënten met pijn die een chronische opioïdbehandeling ontvangen, ontwikkelen een tolerantie voor respiratoire depressie en dus is het risico op respiratoire depressie bij deze patiënten lager. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken kan het risico op respiratoire depressie verhogen (zie rubriek 4.5).

Chronische longaandoeningen

Bij patiënten met chronische obstructieve longaandoeningen kan fentanyl ernstigere bijwerkingen hebben. Bij deze patiënten kunnen opioïden de ademhalingsprikkel onderdrukken en de weerstand van de luchtwegen verhogen.

Nier- of leverfunctiestoornissen

Fentanyl dient met zorg te worden toegediend aan patiënten met matige tot ernstige lever- of nierfunctiestoornissen. De invloed van lever- en nierfunctiestoornissen op de farmacokinetiek van Instanyl is niet geëvalueerd; wanneer fentanyl echter intraveneus wordt toegediend, is de klaring gewijzigd als gevolg van lever- en nierfunctiestoornissen, veroorzaakt door veranderingen in metabole klaring en plasma-eiwitten.

Verhoogde intracraniale druk

Fentanyl dient met zorg te worden gebruikt bij patiënten met tekenen van een verhoogde intracraniale druk, een verminderd bewustzijn of coma.

Instanyl dient met zorg te worden gebruikt bij patiënten met een hersentumor of hoofdletsel.

Hartaandoeningen

Fentanyl kan bradycardie veroorzaken. Fentanyl dient daarom voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met eerder opgetreden of bestaand bradyaritmieën. Opioïden kunnen hypotensie veroorzaken, vooral bij patiënten met hypovolemie. Instanyl dient daarom met zorg te worden gebruikt bij patiënten met hypotensie en/of hypovolemie.

Serotoninesyndroom

Voorzichtigheid is geboden wanneer Instanyl gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die de serotonerge neurotransmittersystemen beïnvloeden.

Ontwikkeling van een in potentie levensbedreigend serotoninesyndroom kan optreden bij gelijktijdig gebruik van serotonerge geneesmiddelen, zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI's), en geneesmiddelen die de metabolisatie van serotonine verstoren (waaronder monoamineoxidaseremmers [MAOI's]). Dit kan optreden binnen de aanbevolen dosering.

Serotoninesyndroom kan zich manifesteren in de vorm van veranderingen van de gemoedstoestand (bijv. agitatie, hallucinaties, coma), autonome instabiliteit (bijv. tachycardie, labiele bloeddruk, hyperthermie), neuromusculaire afwijkingen (bijv. hyperreflexie, ongecoördineerdheid, rigiditeit) en/of gastro-intestinale symptomen (bijv. nausea, braken, diarree).

Indien serotoninesyndroom wordt vermoed, dient behandeling met Instanyl te worden gestaakt.

Neusproblemen

Als de patiënt herhaalde episodes van epistaxis of nasaal ongemak ervaart bij het gebruik van Instanyl, dient een andere toedieningsvorm voor de behandeling van doorbraakpijn overwogen te worden.

Verkoudheid

De totale blootstelling aan fentanyl bij personen met een verkoudheid, zonder eerdere behandeling met een nasale vasoconstrictor, is vergelijkbaar met die bij gezonde personen. Voor gelijktijdig gebruik van nasale vasoconstrictoren, zie rubriek 4.5.

Mogelijk misbruik en afhankelijkheid

Tolerantie en lichamelijke en/of psychische afhankelijkheid kan optreden na herhaald gebruik van opioïden zoals fentanyl. Iatrogene verslaving na therapeutisch gebruik van opioïden komt echter zelden voor bij de behandeling van kankergerelateerde pijn.

Ontwenningverschijnselen

Ontwenningverschijnselen kunnen optreden door de toediening van stoffen met opioïd-antagonistische activiteit, bijv. naloxon, of door analgetica met een gecombineerde agonistische en antagonistische werking (bijv. pentazocine, butorfanol, buprenorfine, nalbufine).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van fentanyl en een serotonerg middel, zoals een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) of een serotonine-norepinefrineheropnameremmer (SNRI) of een monoamineoxidaseremmer (MAOI) kan het risico van serotoninesyndroom, een in potentie levensbedreigende aandoening, verhogen.

Instanyl wordt afgeraden voor gebruik bij patiënten die in de voorgaande 14 dagen monoamineoxidaseremmers (MAOI's) hebben ingenomen, omdat gevallen bekend zijn waarbij MAOI's opioïde analgetica ernstig en onvoorspelbaar potentiëren.

Fentanyl wordt voornamelijk gemetaboliseerd via het humaan cytochroom-P450-3A4 iso-enzymstelsel (CYP3A4). Hierdoor kunnen mogelijke interacties ontstaan wanneer Instanyl gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die de activiteit van CYP3A4 beïnvloeden. Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die 3A4-activiteit induceren, kan de werkzaamheid van Instanyl verminderen. Gelijktijdig gebruik van Instanyl met sterke CYP3A4-remmers (bijv. ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomycine, claritromycine en nelfinavir) of matige CYP3A4-remmers (bijv. amprenavir, aprepitant, diltiazem, erytromycine, fluconazol, fosamprenavir en verapamil) kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van fentanyl, wat ernstige bijwerkingen kan veroorzaken, waaronder fatale respiratoire depressie.

Patiënten die Instanyl gelijktijdig met matige of sterke CYP3A4-remmers gebruiken, dienen gedurende langere tijd zorgvuldig geobserveerd te worden. Verhoging van de dosering dient met zorg te gebeuren.

Uit een farmacokinetische interactiestudie bleek dat de maximale plasmaconcentratie van nasaal toegediende fentanyl was afgenomen met ongeveer 50% door gelijktijdig gebruik van oxymetazoline, terwijl de tijd tot het behalen van C_{max} (T_{max}) was verdubbeld. Dit kan de werkzaamheid van Instanyl verminderen. Het wordt aanbevolen het gelijktijdig gebruik van nasale decongestantia te vermijden (zie rubriek 5.2).

Gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, zoals andere opioïden, sedatieven of hypnotica, algemene anesthetica, fenothiazines, kalmeringsmiddelen, skeletspierverslappers, sederende antihistaminica en alcohol kan een additionele onderdrukkende werking hebben.

Gelijktijdig gebruik van partiële opioïd-agonisten/-antagonisten (bijv. buprenorfine, nalbufine, pentazocine) wordt afgeraden. Zij hebben een hoge affiniteit met opioïdreceptoren met een relatief lage intrinsieke activiteit en daardoor wordt het analgetisch effect van fentanyl deels geneutraliseerd en kunnen ontwenningverschijnselen geïnduceerd worden bij opioïd-afhankelijke patiënten.

Gelijktijdig gebruik van Instanyl met andere geneesmiddelen (andere dan oxymetazoline) die via de neus worden toegediend, werd niet geëvalueerd tijdens de klinische studies. Het wordt aanbevolen om andere toedieningsvormen te overwegen bij een gelijktijdige behandeling van samenlopende ziektes die via nasale toediening kunnen worden behandeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van fentanyl bij zwangere vrouwen. Gegevens uit dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Instanyl dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt tenzij strikt noodzakelijk.

Na langdurige behandeling kan fentanyl ontwenning veroorzaken bij het pasgeboren kind. Geadviseerd wordt om fentanyl niet te gebruiken tijdens de weeën en de bevalling (inclusief keizersnede), omdat fentanyl de placenta passeert en respiratoire depressie bij de foetus kan veroorzaken. Indien Instanyl wordt toegediend, moet een tegengif voor het kind voorhanden zijn.

Borstvoeding

Fentanyl komt in de moedermelk terecht en kan bij het kind dat borstvoeding krijgt sedatie en een ademhalingsdepressie veroorzaken. Fentanyl mag niet door vrouwen die borstvoeding geven, worden gebruikt en borstvoeding mag niet opnieuw gestart worden tot minimaal 5 dagen na de laatste toediening van fentanyl.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen data over vruchtbaarheid bij de mens beschikbaar. In dierstudies was de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid afgenomen bij sedatieve doses (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Opioïde analgetica kunnen echter het geestelijk en/of lichamelijk vermogen dat vereist is om een voertuig te besturen of machines te bedienen verminderen. Patiënten dient geadviseerd te worden geen voertuig te besturen en geen machines te bedienen als ze slaperig zijn, zich duizelig voelen of visuele stoornissen of andere bijwerkingen ervaren waardoor ze mogelijk niet meer in staat zijn om een voertuig te besturen of om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Met het gebruik van Instanyl kunnen typische opioïd-gerelateerde bijwerkingen worden verwacht. Vaak zullen na voortgezet gebruik van het geneesmiddel de meeste van deze bijwerkingen verdwijnen of in intensiteit afnemen. De meest ernstige bijwerkingen zijn respiratoire depressie (mogelijk leidend tot apneu of ademstilstand), circulatoire depressie, hypotensie en shock. Alle patiënten dienen nauwlettend te worden geobserveerd op deze bijwerkingen.

De klinische studies van Instanyl zijn ontworpen om de veiligheid en werkzaamheid bij de behandeling van doorbraakpijn te beoordelen. Alle patiënten namen ook gelijktijdig opioïden, zoals morfine met verlengde afgifte of transdermale fentanyl, voor de behandeling van hun aanhoudende pijn. Het is daarom niet mogelijk om de bijwerkingen van alleen Instanyl met zekerheid te onderscheiden.

De bijwerkingen die beschouwd worden als tenminste mogelijk gerelateerd aan de behandeling met Instanyl in de klinische studies, zijn weergegeven in onderstaande tabel.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende categorieën worden gebruikt om de bijwerkingen volgens frequentie van voorkomen te rangschikken: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($> 1/100$ en $< 1/10$); soms ($> 1/1.000$ en $< 1/100$); zelden ($> 1/10.000$ en $< 1/1.000$); en zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor Instanyl en/of andere fentanylbevattende verbindingen gedurende klinische onderzoeken en bij ervaringen na het op de markt brengen:

Systeem/orgaanklassen	Vaak	Soms	Niet bekend
Psychische stoornissen		Afhankelijkheid, insomnia	Hallucinatie
Zenuwstelselaandoeningen	Somnolentie, duizeligheid, hoofdpijn	Sedatie, myoclonus, paresthesie, dysesthesie, dysgeusie	Convulsie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo	Kinetosis	
Hartaandoeningen		Hypotensie	
Bloedvataandoeningen	Blozen, opvliegers		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Keelirritatie	Respiratoire depressie, epistaxis, neuszweer, rhinorrhea	Perforatie van het neustussenschot
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid, braken	Constipatie, stomatitis, droge mond	Diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen	Hyperhidrose	Pijnlijke huid, pruritus	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pyrexie	Vermoeidheid, malaise, perifeer oedeem, onttrekkingssyndroom*
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Vallen

*ontwenningssymptomen als gevolg van opioïden, zoals misselijkheid, braken, diarree, angst, koude rillingen, beven en zweten, zijn waargenomen met transmucosaal fentanyl

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

De symptomen van overdosering met fentanyl lopen naar verwachting in het verlengde van de farmacologische werking van fentanyl, bijv. lethargie, coma en ernstige respiratoire depressie. Andere mogelijke symptomen zijn hypothermie, verminderde spiertonus, bradycardie en hypotensie. Tekenen van toxiciteit zijn diepe sedatie, ataxie, miose, convulsies en respiratoire depressie, wat het meest voorkomende symptoom is.

Behandeling

Voor de behandeling van respiratoire depressie dienen onmiddellijk tegenmaatregelen genomen te worden inclusief lichamelijke of verbale stimulatie van de patiënt. Deze acties kunnen gevolgd worden door toediening van een bepaalde opioïd-antagonist zoals naloxon. Respiratoire depressie na een overdosering kan langer duren dan de werking van de opioïd-antagonist. De halfwaardetijd van de antagonist kan kort zijn en daarom kan herhaalde toediening of een continu infuus noodzakelijk zijn. Omkeren van het narcotische effect kan resulteren in acute pijnaanvallen en afgifte van catecholaminen.

Als de klinische situatie het toelaat, moeten de luchtwegen worden vrijgemaakt en vrijgehouden, mogelijk via een orofaryngeale of endotracheale beademingsbuis, en dient zuurstof te worden toegediend en de ademhaling te worden ondersteund of onder controle te worden gehouden, indien aangewezen. Lichaamstemperatuur en vochtinname moeten op peil worden gehouden.

Bij ernstige of aanhoudende hypotensie dient rekening te worden gehouden met hypovolemie en dient deze toestand met een geschikte parenterale vochttherapie te worden behandeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Analgetica, opioïden, ATC-code: N02AB03

Werkingsmechanisme

Fentanyl is een opioïde analgeticum dat voornamelijk interacties aangaat met de μ -opioïdreceptor als pure agonist met een lage affiniteit voor de δ - en κ -opioïdreceptoren. Het belangrijkste therapeutische effect is analgesie. De secundaire farmacologische effecten zijn respiratoire depressie, bradycardie, hypothermie, constipatie, miose, lichamelijke afhankelijkheid en euforie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van Instanyl (50, 100 en 200 microgram) werden beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, cross-over pivotale studies bij 279 opioïd-tolerante, volwassen kankerpatiënten (leeftijd 32-86 jaar) met doorbraakpijn. De patiënten hadden gemiddeld 1 tot 4 aanvallen per dag bij een onderhoudsbehandeling met opioïden. Patiënten uit de tweede pivotale studie hadden al eerder deelgenomen aan de farmacokinetische studie van Instanyl of aan de eerste pivotale studie.

De klinische studies toonden de werkzaamheid en veiligheid van Instanyl aan. Er werd geen duidelijke correlatie aangetoond tussen de opioïde onderhoudsdosis en de dosis Instanyl. In de tweede pivotale studie bleek echter dat patiënten met een lage opioïde onderhoudsdosis een effectieve pijnverlichting bereikten met een corresponderende lagere sterkte van Instanyl in vergelijking met patiënten die een hogere opioïde onderhoudsdosis innamen. Dit was het duidelijkst bij patiënten die met 50 microgram Instanyl eindigden.

In klinische studies bij kankerpatiënten waren de meest gebruikte sterktes 100 en 200 microgram; patiënten dienen echter getitreerd te worden naar de optimale dosis Instanyl voor het behandelen van doorbraakpijn bij kanker (zie rubriek 4.2).

Alle drie de sterktes van Instanyl toonden na 10 minuten (PID_{10}) een statistisch significant ($p < 0,001$) groter verschil in pijnintensiteit vergeleken met placebo. Bovendien was Instanyl 10, 20, 40 en 60 minuten na toediening significant superieur in het verlichten van doorbraakpijn aan placebo. De resultaten van de samenvatting van PID na 60 minuten ($SPID_{0-60}$) toonden aan dat alle sterktes van Instanyl significant hoger gemiddelde $SPID_{0-60}$ -scores haalden vergeleken met placebo ($p < 0,001$), hetgeen aantoont dat Instanyl de pijn gedurende 60 minuten beter verlichtte dan placebo. De veiligheid en werkzaamheid van Instanyl werd geëvalueerd bij patiënten die het geneesmiddel innamen bij aanvang van een doorbraakpijn-episode. Instanyl dient niet preventief gebruikt te worden.

De klinische ervaring met Instanyl bij patiënten met een opioïde achtergrondbehandeling equivalent aan ≥ 500 mg morfine per dag of ≥ 200 microgram transdermale fentanyl per uur, is beperkt.

Instanyl in doses van meer dan 400 microgram werd niet onderzocht in klinische studies.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Fentanyl is sterk lipofiel. Fentanyl vertoont een driecompartimenten-distributiekinetiek. Dierproeven tonen aan dat fentanyl na absorptie snel gedistribueerd wordt naar hersenen, hart, longen, nieren en milt, gevolgd door een tragere redistributie naar spieren en vet. Fentanyl wordt voor ongeveer 80% door plasma-eiwitten gebonden. De absolute biologische beschikbaarheid van Instanyl bedraagt ongeveer 89%.

Klinische gegevens tonen aan dat fentanyl zeer snel geabsorbeerd wordt door het neusslijmvlies. Toediening van Instanyl in enkele dosis van 50 tot 200 microgram fentanyl per dosis bij opioïd-tolerante kankerpatiënten zorgt voor een snelle C_{max} van 0,35 tot 1,2 ng/ml. De overeenkomstige gemiddelde T_{max} is 12-15 minuten. Hogere waarden voor T_{max} werden echter geobserveerd in een dosis-proportionaliteitsstudie bij gezonde vrijwilligers.

Distributie

Na intraveneuze toediening van fentanyl is de initiële distributiehelfwaardetijd ongeveer 6 minuten en na nasale toediening van Instanyl wordt er een vergelijkbare helfwaardetijd waargenomen. De eliminatie helfwaardetijd van Instanyl bij kankerpatiënten bedraagt ongeveer 3-4 uur.

Biotransformatie

Fentanyl wordt vooral in de lever gemetaboliseerd via CYP3A4. De belangrijkste metaboliet, norfentanyl, is niet actief.

Eliminatie

Ongeveer 75% van fentanyl wordt in de urine uitgescheiden, grotendeels als inactieve metabolieten, waarvan minder dan 10% als onveranderd werkzaam bestanddeel. Ongeveer 9% van de dosis komt in de feces terecht, voornamelijk als metabolieten.

Lineariteit

Instanyl vertoont een lineaire kinetiek. De dosislineariteit van 50 microgram tot 400 microgram Instanyl werd aangetoond bij gezonde personen.

Een interactiestudie tussen geneesmiddelen werd uitgevoerd met een nasale vasoconstrictor (oxymetazoline). Personen met allergische rhinitis kregen oxymetazoline neusspray één uur voor toediening van Instanyl. Een vergelijkbare biologische beschikbaarheid (AUC) van fentanyl werd bereikt met en zonder oxymetazoline, terwijl de C_{max} van fentanyl daalde en T_{max} toenam met een factor twee wanneer oxymetazoline toegediend werd. De totale blootstelling aan fentanyl bij personen met allergische rhinitis zonder eerdere behandeling met een nasale vasoconstrictor is vergelijkbaar met die bij gezonde personen. Gelijktijdig gebruik van een nasale vasoconstrictor dient vermeden te worden (zie rubriek 4.5).

Bio-equivalentie

Een farmacokinetische studie heeft aangetoond dat de Instanyl neusspray voor éénmalig gebruik bio-equivalent is aan de neusspray voor meervoudig gebruik.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens tonen geen speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde doseringen, genotoxiciteit en carcinogeniciteit.

In een onderzoek naar fertiliteit en vroegembryonale ontwikkeling bij ratten werd een door mannetjes gemedieerd effect waargenomen bij hoge doses (300 mcg/kg/dag, s.c.) en dit is consistent met het sedatieve effect van fentanyl in experimenteel onderzoek bij dieren. Bovendien werden in studies bij vrouwelijke ratten verminderde vruchtbaarheid en toegenomen embryonale mortaliteit waargenomen. Uit recentere studies bleek dat de effecten op het embryo te wijten waren aan maternale toxiciteit en niet aan rechtstreekse effecten van de bestanddelen op het zich ontwikkelende embryo. In een studie over pre- en postnatale ontwikkeling was het overlevingspercentage van nakomelingen significant verminderd bij doseringen die het maternale gewicht lichtelijk deden afnemen. Dit effect kan te wijten zijn aan veranderingen in de maternale zorg of aan een rechtstreeks effect van fentanyl op de jongen. Er zijn geen effecten op de somatische ontwikkeling en het gedrag van de nakomelingen waargenomen. Er deden zich geen teratogene effecten voor.

Lokale tolerantiestudies met Instanyl bij mini-varkens hebben aangetoond dat de toediening van Instanyl goed getolereerd werd.

Carcinogeniciteitsstudies (26 weken dermale alternatieve bioassay in Tg.AC-transgene muizen; 2-jaars studie in ratten naar subcutane carcinogeniciteit) met fentanyl hebben niet geleid tot bevindingen die wijzen op een mogelijk oncogene werking. Evaluatie van coupes van de hersenen uit de carcinogeniciteitsstudie bij ratten bracht hersenlaesies aan het licht bij dieren die hoge doses fentanylcitraat hadden gekregen. De relevantie van deze bevindingen voor de mens is onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat
Dinatriumfosfaatdihydraat
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Instanyl 50 microgram/dosis neusspray, oplossing
Instanyl 100 microgram/dosis neusspray, oplossing
Instanyl 200 microgram/dosis neusspray, oplossing
18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een neussprayverpakking van polypropyleen (PP) bestaande uit een glazen flesje (bruin glas Type I) met doseerpomp. De neussprayverpakking heeft een elektronisch display, een dosisteller, een blokkeringsfunctie tussen doses en een kindveilige dop

Verkrijgbaar in de volgende verpakkingsgrootten:

Instanyl 50 microgram/dosis neusspray, oplossing, DoseGuard

2,0 ml bevat 1,00 mg fentanyl en verzekert een afname van 10 doses van 50 microgram.

3,2 ml bevat 1,60 mg fentanyl en verzekert een afname van 20 doses van 50 microgram.

4,3 ml bevat 2,15 mg fentanyl en verzekert een afname van 30 doses van 50 microgram.

5,3 ml bevat 2,65 mg fentanyl en verzekert een afname van 40 doses van 50 microgram.

Instanyl 100 microgram/dosis neusspray, oplossing, DoseGuard

2,0 ml bevat 2,00 mg fentanyl en verzekert een afname van 10 doses van 100 microgram.

3,2 ml bevat 3,20 mg fentanyl en verzekert een afname van 20 doses van 100 microgram.

4,3 ml bevat 4,30 mg fentanyl en verzekert een afname van 30 doses van 100 microgram.

5,3 ml bevat 5,30 mg fentanyl en verzekert een afname van 40 doses van 100 microgram.

Instanyl 200 microgram/dosis neusspray, oplossing, DoseGuard

2,0 ml bevat 4,00 mg fentanyl en verzekert een afname van 10 doses van 200 microgram.

3,2 ml bevat 6,40 mg fentanyl en verzekert een afname van 20 doses van 200 microgram.

4,3 ml bevat 8,60 mg fentanyl en verzekert een afname van 30 doses van 200 microgram.

5,3 ml bevat 10,60 mg fentanyl en verzekert een afname van 40 doses van 200 microgram.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Wegens het mogelijke misbruik van fentanyl en omdat er mogelijk oplossing over is, moet gebruikte en ongebruikte neusspray systematisch worden teruggebracht en op de juiste wijze worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften of worden teruggebracht naar de apotheker.

In de doseerpomp zitten batterijen. Deze kunnen niet worden vervangen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Instanyl 50 microgram/dosis neusspray, oplossing DoseGuard

EU/1/09/531/022-025

Instanyl 100 microgram/dosis neusspray, oplossing DoseGuard

EU/1/09/531/026-029

Instanyl 200 microgram/dosis neusspray, oplossing DoseGuard

EU/1/09/531/030-033

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelen bureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte van de neusspray voor meervoudig gebruik

Takeda GmbH
Robert-Bosch-Strasse 8
D – 78224 Singen
Duitsland

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte van de neusspray voor éénmalig gebruik

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

Takeda GmbH
Robert-Bosch-Strasse 8
D – 78224 Singen
Duitsland

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte van de neusspray voor meervoudig gebruik DoseGuard

Takeda GmbH
Robert-Bosch-Strasse 8
D – 78224 Singen
Duitsland

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende partij zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan bijzonder en beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

• Extra risicobeperkende maatregelen

Vóór het product voor meervoudig en voor éénmalig gebruik in elke lidstaat in de handel te brengen, zal de vergunninghouder het definitieve educatieve materiaal overeenkomen met de nationale bevoegde autoriteit.

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat alle artsen, apothekers en patiënten waarvan verwacht wordt dat ze Instanyl zullen voorschrijven/afleveren/gebruiken, voorzien worden met het educatieve materiaal aangaande het correcte en veilige gebruik van het product.

Educatief materiaal voor patiënten dient het volgende te bevatten:

- Gebruiksaanwijzingen van de neusspray.
- Instructies voor het openen en sluiten van de kindveilige verpakking (voor de neusspray voor meervoudig gebruik) of de kindveilige dop (voor de neusspray voor meervoudig gebruik DoseGuard) of het openen van de blisterverpakking (voor de neusspray voor éénmalig gebruik).
- Informatie over het dosistelschema voor de neusspray voor meervoudig gebruik.
- Waarschuwing dat de patiënt Instanyl neusspray enkel mag gebruiken als ook andere opioïde pijnmedicatie wordt gebruikt op een dagelijkse basis.
- Waarschuwing dat de patiënt Instanyl neusspray enkel mag gebruiken als de patiënt episodes van doorbraakkankerpijn ervaart.
- Waarschuwing dat de patiënt Instanyl neusspray niet mag gebruiken om enige andere soort pijn, zoals hoofdpijn, rugpijn of kiespijn, te behandelen.
- Waarschuwing dat de patiënt Instanyl neusspray niet mag gebruiken voor de behandeling van meer dan vier episodes van doorbraakkankerpijn per dag.
- Waarschuwing dat de patiënt Instanyl neusspray enkel mag gebruiken indien de patiënt alle informatie over het gebruik van het hulpmiddel en de veiligheidsvoorschriften van de voorschrijver en/of apotheker heeft gekregen.
- Instructie om de neusspray voor meervoudig gebruik na gebruik altijd terug te doen in de kindveilige verpakking.
- Instructie om de neusspray voor meervoudig gebruik DoseGuard na gebruik altijd weer af te sluiten met de kindveilige dop.
- Instructie om Instanyl neusspray altijd buiten het zicht en bereik van kinderen te houden omdat het schadelijk voor hen kan zijn. Als een kind per ongeluk wordt blootgesteld aan Instanyl kan het overlijden. Zoek onmiddellijk medische hulp.
- Instructie dat alleen de patiënt of een verantwoordelijke verzorger Instanyl mag toepassen, omdat het een geneesmiddel betreft dat aantrekkelijk is voor mensen die verdovende middelen misbruiken.

- Instructie dat van de neusspray voor meervoudig gebruik en de neusspray voor meervoudig gebruik DoseGuard alle ongeopende sprays of lege containers systematisch moeten worden teruggebracht volgens lokale regelgeving.
- Instructie dat voor de neusspray voor éénmalig gebruik alle ongebruikte flacons of lege containers systematisch moeten worden teruggebracht volgens lokale regelgeving.

Educatief materiaal voor artsen dient het volgende te bevatten:

- Instructie dat Instanyl neusspray enkel mag worden gebruikt door artsen die ervaren zijn in, kennis hebben van en kundig zijn in de behandeling met opioïden bij kankerpatiënten.
- Instructie dat Instanyl neusspray alleen is geïndiceerd voor de behandeling van doorbraakpijn bij volwassenen die al een onderhoudsbehandeling ontvangen voor chronische kankerpijn.
- Instructie dat Instanyl niet gebruikt mag worden voor de behandeling van enig andere kortdurende pijn of pijnstatus
- Instructie dat de voorschrijvend arts ervoor moet zorgen dat de patiënt begrijpt hoe hij/zij Instanyl op de juiste manier dient te gebruiken, volgens de Samenvatting van de Productkenmerken (SPC) en de Bijsluiter, en er zeker van moet zijn dat patiënten en hun verzorgers zich bewust zijn van de risico's van Instanyl, inclusief het risico van overdosering, verkeerd gebruik en geneesmiddelafhankelijkheid.
- Instructie dat de voorschrijvers van Instanyl neusspray de patiënten kritisch selecteren, zorgvuldig monitoren gedurende de gehele behandeling en adviseren bij:
 - Instructies voor het gebruik van de neusspray.
 - Instructies voor het openen en sluiten van de kindveilige verpakking (voor de neusspray voor meervoudig gebruik) of de kindveilige dop (voor de neusspray voor meervoudig gebruik DoseGuard) of het openen van de blisterverpakking (voor de neusspray voor éénmalig gebruik)
 - Informatie over het dosistelschema aanwezig in de etikettering en het educatief materiaal voor de neusspray voor meervoudig gebruik.
- Instructie dat voor de neusspray voor meervoudig gebruik en de neusspray voor meervoudig gebruik DoseGuard alle ongeopende sprays of lege containers systematisch moeten worden teruggebracht volgens lokale regelgeving.
- Instructie dat voor de neusspray voor éénmalig gebruik alle ongebruikte flacons of lege containers systematisch moeten worden teruggebracht volgens lokale regelgeving.
- Instructie dat de voorschrijver gebruik moet maken van de checklist voor voorschrijvers.

Educatief materiaal voor apothekers dient het volgende te bevatten:

- Instructie dat Instanyl neusspray enkel is geïndiceerd en geregistreerd voor de behandeling van doorbraakpijn bij volwassenen die reeds een onderhoudsbehandeling met opioïden krijgen voor chronische kankerpijn.
- Instructie dat Instanyl neusspray niet gebruikt mag worden om enige andere kortdurende pijn of pijnstoestand te behandelen.
- Instructie dat de apotheker zich bewust moet zijn dat het voorschrijven buiten de indicatie en vermoed verkeerd gebruik of misbruik van Instanyl gerapporteerd moet worden volgens de lokale richtlijnen voor het melden van bijwerkingen. Overweeg contact met de arts voor overleg.
- Instructie dat de apotheker vertrouwd moet zijn met het educatief materiaal over Instanyl neusspray alvorens het te gebruiken in zijn/haar organisatie.
- Instructie dat de dosissterktes van Instanyl neusspray niet vergeleken kunnen worden met andere fentanylproducten.
- Instructies voor het gebruik van de neusspray.
- Instructies voor het openen en sluiten van de kindveilige verpakking (voor de neusspray voor meervoudig gebruik) of de kindveilige dop (voor de neusspray voor meervoudig gebruik DoseGuard) of het openen van de blisterverpakking (voor de neusspray voor éénmalig gebruik).
- Informatie over het dosistelschema aanwezig in de etikettering en het educatief materiaal voor de neusspray voor meervoudig gebruik.
- Instructie dat de apotheker de patiënten moet informeren dat ze, om diefstal en misbruik van Instanyl neusspray te voorkomen, het middel op een veilige plaats dienen te bewaren.

- Instructie dat voor de neusspray voor meervoudig gebruik en de neusspray voor meervoudig gebruik DoseGuard alle ongeopende sprays of lege containers systematisch moeten worden teruggebracht volgens lokale regelgeving.
- Instructie dat voor de neusspray voor éénmalig gebruik alle ongebruikte flacons of lege containers systematisch moeten worden teruggebracht volgens lokale regelgeving.
- Instructie dat de apotheker gebruik moet maken van de checklist voor apothekers.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KINDVEILIGE BUITENVERPAKKING (meervoudig gebruik)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Instanyl 50 microgram/dosis neusspray, oplossing
Fentanyl

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml bevat fentanylcitraat equivalent aan 500 microgram fentanyl. 1 dosis van 100 microliter komt overeen met 50 microgram fentanyl.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, dinatriumfosfaatdihydraat, gezuiverd water

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

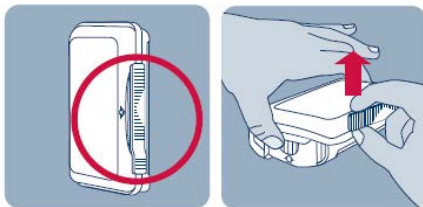
Neusspray, oplossing 1,8 ml
Neusspray, oplossing 2,9 ml
Neusspray, oplossing 5,0 ml

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

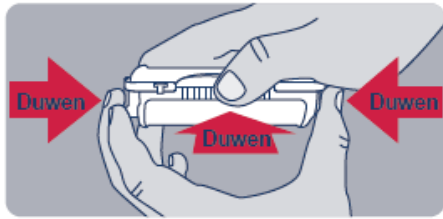
5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor nasaal gebruik.

Instructie voor het openen en sluiten van de doos:
Pak de doos op



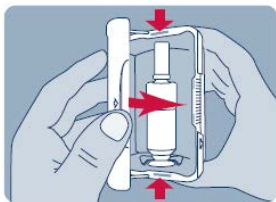
Verwijder de veiligheidssluiting de eerste keer dat de doos geopend wordt.
Plaats duim en middelvinger op de twee lipjes aan de zijkant van de doos.



Duw de lipjes naar binnen met duim en middelvinger.
 Plaatst tegelijkertijd de andere duim op het geribbelde gedeelte aan de voorkant van de doos en duw naar binnen.
 Blijf op alle drie de punten duwen.

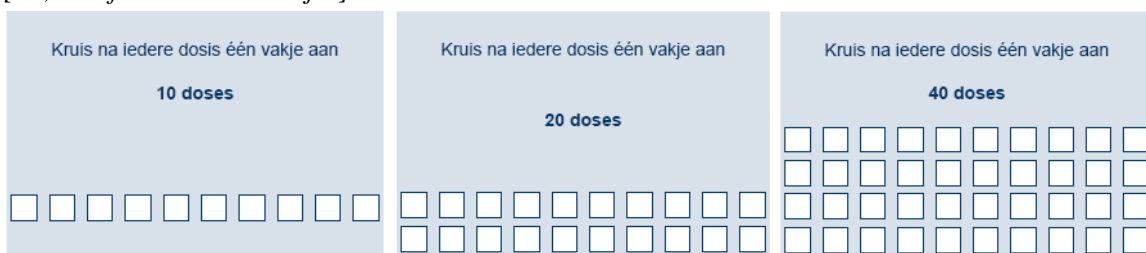


Trek het deksel open.
 Na gebruik van Instanyl dient de neusspray weer in de doos geplaatst te worden, waarna deze gesloten dient te worden.



Wanneer de doos gesloten wordt, zorg dan dat de lipjes in de gleufjes komen.
 Duw het deksel stevig aan totdat u een klik hoort.

Kruis na iedere dosis één vakje aan.
 [10, 20 of 40 aankruisvakjes]



Plaats de neusspray na gebruik altijd in de kindveilige doos.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaar de fles rechtop.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Zie de bijsluiter voor informatie over het terugbrengen van (on)gebruikte verpakkingen

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/531/001
EU/1/09/531/002
EU/1/09/531/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Instanyl 50

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET / FLES (meervoudig gebruik)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Instanyl 50 microgram/dosis neusspray
Fentanyl
Nasaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

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

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KINDVEILIGE BUITENVERPAKKING (meervoudig gebruik)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Instanyl 100 microgram/dosis neusspray, oplossing
Fentanyl

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml bevat fentanylcitraat equivalent aan 1.000 microgram fentanyl. 1 dosis van 100 microliter komt overeen met 100 microgram fentanyl.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, dinatriumfosfaatdihydraat, gezuiverd water

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

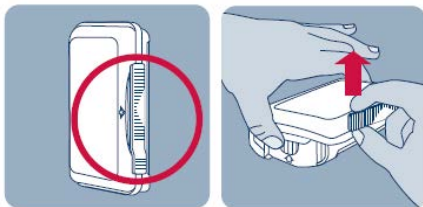
Neusspray, oplossing 1,8 ml
Neusspray, oplossing 2,9 ml
Neusspray, oplossing 5,0 ml

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

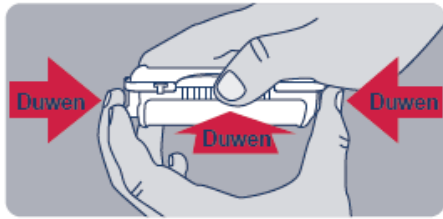
5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Voor nasaal gebruik.

Instructie voor het openen en sluiten van de doos:
Pak de doos op



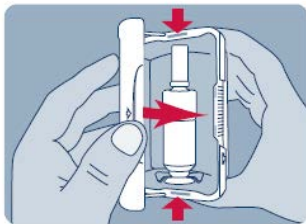
Verwijder de veiligheidssluiting de eerste keer dat de doos geopend wordt.
Plaats duim en middelvinger op de twee lipjes aan de zijkant van de doos.



Duw de lipjes naar binnen met duim en middelvinger.
 Plaatst tegelijkertijd de andere duim op het geribbelde gedeelte aan de voorkant van de doos en duw naar binnen.
 Blijf op alle drie de punten duwen.

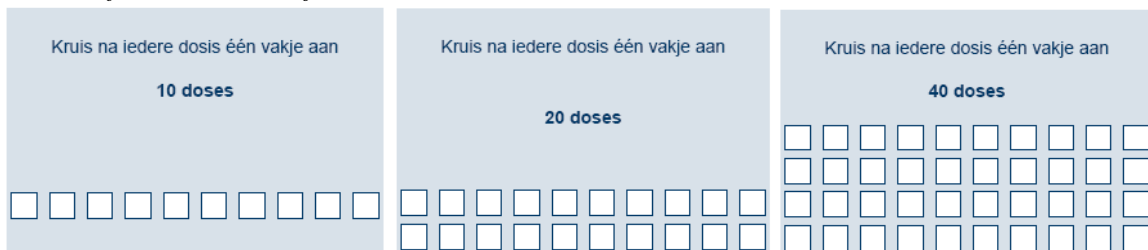


Trek het deksel open.
 Na gebruik van Instanyl dient de neusspray weer in de doos geplaatst te worden, waarna deze gesloten dient te worden.



Wanneer de doos gesloten wordt, zorg dan dat de lipjes in de gleufjes komen.
 Duw het deksel stevig aan totdat u een klik hoort.

Kruis na iedere dosis één vakje aan.
 [10, 20 of 40 aankruisvakjes]



Plaats de neusspray na gebruik altijd in de kindveilige doos.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaar de fles rechtop.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Zie de bijsluiters voor informatie over het terugbrengen van (on)gebruikte verpakkingen

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/531/004
EU/1/09/531/005
EU/1/09/531/006

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Instanyl 100

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET / FLES (meervoudig gebruik)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Instanyl 100 microgram/dosis neusspray
Fentanyl
Nasaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

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

6. OTHER

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KINDVEILIGE BUITENVERPAKKING (meervoudig gebruik)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Instanyl 200 microgram/dosis neusspray, oplossing
Fentanyl

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml bevat fentanylcitraat equivalent aan 2.000 microgram fentanyl. 1 dosis van 100 microliter komt overeen met 200 microgram fentanyl.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, dinatriumfosfaatdihydraat, gezuiverd water

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

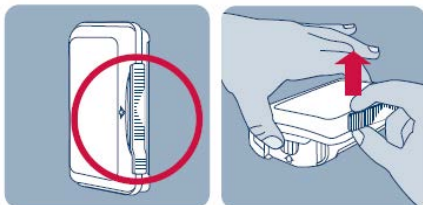
Neusspray, oplossing 1,8 ml
Neusspray, oplossing 2,9 ml
Neusspray, oplossing 5,0 ml

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

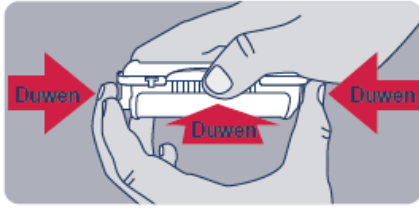
5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Voor nasaal gebruik.

Instructie voor het openen en sluiten van de doos:
Pak de doos op



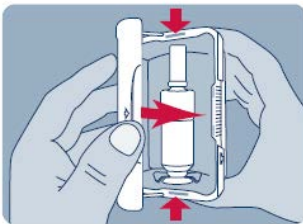
Verwijder de veiligheidssluiting de eerste keer dat de doos geopend wordt.
Plaats duim en middelvinger op de twee lipjes aan de zijkant van de doos.



Duw de lipjes naar binnen met duim en middelvinger.
 Plaatst tegelijkertijd de andere duim op het geribbelde gedeelte aan de voorkant van de doos en duw naar binnen.
 Blijf op alle drie de punten duwen.

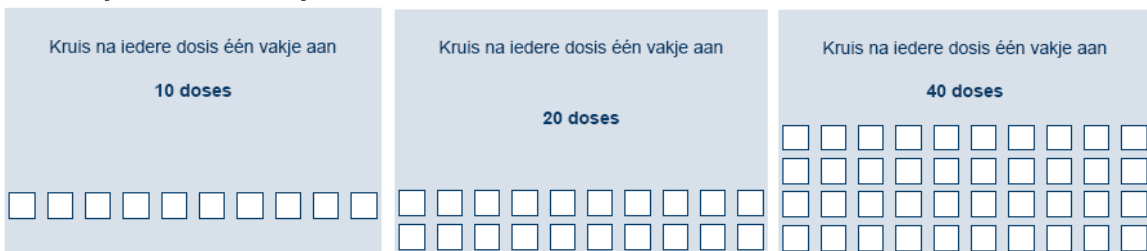


Trek het deksel open.
 Na gebruik van Instanyl dient de neusspray weer in de doos geplaatst te worden, waarna deze gesloten dient te worden.



Wanneer de doos gesloten wordt, zorg dan dat de lipjes in de gleufjes komen.
 Duw het deksel stevig aan totdat u een klik hoort.

Kruis na iedere dosis één vakje aan.
 [10, 20 of 40 aankruisvakjes]



Plaats de neusspray na gebruik altijd in de kindveilige doos.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaar de fles rechtop.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Zie de bijsluiters voor informatie over het terugbrengen van (on)gebruikte verpakkingen

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/531/007
EU/1/09/531/008
EU/1/09/531/009

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Instanyl 200

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET / FLES (meervoudig gebruik)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Instanyl 200 microgram/dosis neusspray
Fentanyl
Nasaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

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

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING - DOOS (eenmalig gebruik)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Instanyl 50 microgram neusspray, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik
Fentanyl

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 dosis (100 microliter) bevat fentanylcitraat overeenkomend met 50 microgram (mcg) fentanyl

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, dinatriumfosfaatdihydraat, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Neusspray, oplossing

2 verpakkingen voor éénmalig gebruik
6 verpakkingen voor éénmalig gebruik
6 verpakkingen voor éénmalig gebruik
10 verpakkingen voor éénmalig gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor nasaal gebruik.

De doseerspray bevat slechts één dosis. Niet testen vóór gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaar de blister in de buitenverpakking. Rechtopstaand bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Zie de bijsluiters voor informatie over het terugbrengen van (on)gebruikte verpakkingen

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/531/010
EU/1/09/531/011
EU/1/09/531/012
EU/1/09/531/013

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Instanyl 50, éénmalig gebruik

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

INTERMEDIAIRE KINDVEILIGE BLISTERVERPAKKING (eenmalig gebruik)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Instanyl 50 microgram neusspray
Fentanyl

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Pharma A/S

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Nasaal gebruik
1 dosis
Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET NEUSSPRAY VOOR EENMALIG GEBRUIK

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Instanyl 50 mcg neusspray
Fentanyl
Nasaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 dosis

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING - DOOS (eenmalig gebruik)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Instanyl 100 microgram neusspray, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik
Fentanyl

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 dosis (100 microliter) bevat fentanylcitraat overeenkomend met 100 microgram (mcg) fentanyl

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, dinatriumfosfaatdihydraat, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Neusspray, oplossing

2 verpakkingen voor éénmalig gebruik
6 verpakkingen voor éénmalig gebruik
8 verpakkingen voor éénmalig gebruik
10 verpakkingen voor éénmalig gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor nasaal gebruik.
De doseerspray bevat slechts één dosis. Niet testen vóór gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaar de blister in de buitenverpakking. Rechtopstaand bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Zie de bijsluiters voor informatie over het terugbrengen van (on)gebruikte verpakkingen

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/531/014
EU/1/09/531/015
EU/1/09/531/016
EU/1/09/531/017

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Instanyl 100, éénmalig gebruik

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

INTERMEDIAIRE KINDVEILIGE BLISTERVERPAKKING (eenmalig gebruik)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Instanyl 100 microgram neusspray
Fentanyl

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Pharma A/S

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Nasaal gebruik
1 dosis
Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET NEUSSPRAY VOOR EENMALIG GEBRUIK

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Instanyl 100 mcg neusspray
Fentanyl
Nasaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 dosis

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING - DOOS (eenmalig gebruik)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Instanyl 200 microgram neusspray, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik

Fentanyl

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 dosis (100 microliter) bevat fentanylcitraat overeenkomend met 200 microgram (mcg) fentanyl

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, dinatriumfosfaatdihydraat, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Neusspray, oplossing

2 verpakkingen voor éénmalig gebruik

6 verpakkingen voor éénmalig gebruik

8 verpakkingen voor éénmalig gebruik

10 verpakkingen voor éénmalig gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor nasaal gebruik.

De doseerspray bevat slechts één dosis. Niet testen vóór gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaar de blister in de buitenverpakking. Rechtopstaand bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Zie de bijsluiters voor informatie over het terugbrengen van (on)gebruikte verpakkingen

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/531/018
EU/1/09/531/019
EU/1/09/531/020
EU/1/09/531/021

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Instanyl 200, éénmalig gebruik

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

INTERMEDIAIRE KINDVEILIGE BLISTERVERPAKKING (eenmalig gebruik)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Instanyl 200 microgram neusspray
Fentanyl

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Pharma A/S

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Nasaal gebruik
1 dosis
Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET NEUSSPRAY VOOR EENMALIG GEBRUIK

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Instanyl 200 mcg neusspray
Fentanyl
Nasaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 dosis

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING - DOOS: DoseGuard

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Instanyl 50 microgram/dosis neusspray, oplossing
Fentanyl

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml bevat fentanylcitraat equivalent aan 500 microgram fentanyl. 1 dosis van 100 microliter komt overeen met 50 microgram fentanyl.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, dinatriumfosfaatdihydraat gezuiverd water

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

DoseGuard
Neusspray, oplossing 2,0 ml
Neusspray, oplossing 3,2 ml
Neusspray, oplossing 4,3 ml
Neusspray, oplossing 5,3 ml

10 doses (2,0 ml)
20 doses (3,2 ml)
30 doses (4,3 ml)
40 doses (5,3 ml)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor nasaal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
Sluit de neusspray altijd af na gebruik door de kindveilige dop terug op de neusspray te plaatsen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG



8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Zie de bijsluiter voor informatie over het terugbrengen van (on)gebruikte verpakkingen

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/531/022
EU/1/09/531/023
EU/1/09/531/024
EU/1/09/531/025

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Instanyl 50

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET / NEUSSPRAY DoseGuard

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Instanyl 50 microgram/dosis neusspray
Fentanyl
Nasaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 doses (2,0 ml)
20 doses (3,2 ml)
30 doses (4,3 ml)
40 doses (5,3 ml)

6. OVERIGE

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
Sluit de neusspray altijd af na gebruik door de kindveilige dop terug op de neusspray te plaatsen.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING - DOOS: DoseGuard

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Instanyl 100 microgram/dosis neusspray, oplossing
Fentanyl

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml bevat fentanylcitraat equivalent aan 1.000 microgram fentanyl. 1 dosis van 100 microliter komt overeen met 100 microgram fentanyl.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, dinatriumfosfaatdihydraat, gezuiverd water

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

DoseGuard
Neusspray, oplossing 2,0 ml
Neusspray, oplossing 3,2 ml
Neusspray, oplossing 4,3 ml
Neusspray, oplossing 5,3 ml

10 doses (2,0 ml)
20 doses (3,2 ml)
30 doses (4,3 ml)
40 doses (5,3 ml)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Voor nasaal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
Sluit de neusspray altijd af na gebruik door de kindveilige dop terug op de neusspray te plaatsen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG



8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Zie de bijsluiters voor informatie over het terugbrengen van (on)gebruikte verpakkingen

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/531/026
EU/1/09/531/027
EU/1/09/531/028
EU/1/09/531/029

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Instanyl 100

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET / NEUSSPRAY DoseGuard

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Instanyl 100 microgram/dosis neusspray
Fentanyl
Nasaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 doses (2,0 ml)
20 doses (3,2 ml)
30 doses (4,3 ml)
40 doses (5,3 ml)

6. OTHER

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
Sluit de neusspray altijd af na gebruik door de kindveilige dop terug op de neusspray te plaatsen.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING - DOOS: DoseGuard

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Instanyl 200 microgram/dosis neusspray, oplossing
Fentanyl

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml bevat fentanylcitraat equivalent aan 2.000 microgram fentanyl. 1 dosis van 100 microliter komt overeen met 200 microgram fentanyl.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, dinatriumfosfaatdihydraat, gezuiverd water

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

DoseGuard
Neusspray, oplossing 2,0 ml
Neusspray, oplossing 3,2 ml
Neusspray, oplossing 4,3 ml
Neusspray, oplossing 5,3 ml

10 doses (2,0 ml)
20 doses (3,2 ml)
30 doses (4,3 ml)
40 doses (5,3 ml)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Voor nasaal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
Sluit de neusspray altijd af na gebruik door de kindveilige dop terug op de neusspray te plaatsen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG



8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Zie de bijsluiters voor informatie over het terugbrengen van (on)gebruikte verpakkingen

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/531/030
EU/1/09/531/031
EU/1/09/531/032
EU/1/09/531/033

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Instanyl 200

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET / NEUSSPRAY DoseGuard

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Instanyl 200 microgram/dosis neusspray
Fentanyl
Nasaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 doses (2,0 ml)
20 doses (3,2 ml)
30 doses (4,3 ml)
40 doses (5,3 ml)

6. OVERIGE

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
Sluit de neusspray altijd af na gebruik door de kindveilige dop terug op de neusspray te plaatsen.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Instanyl 50 microgram/dosis neusspray, oplossing
Instanyl 100 microgram/dosis neusspray, oplossing
Instanyl 200 microgram/dosis neusspray, oplossing
Fentanyl

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Instanyl en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Instanyl en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Instanyl bevat de werkzame stof fentanyl en behoort tot een groep van sterke pijnstillers, opioïden genaamd. Opioïden werken door de pijnsignalen naar de hersenen te blokkeren.

Instanyl werkt zeer snel en wordt gebruikt voor het verlichten van doorbraakpijn bij volwassen kankerpatiënten die reeds behandeld worden met opioïden tegen hun achtergrondpijn. Doorbraakpijn is een bijkomende plotselinge pijn die optreedt ondanks dat u uw gebruikelijke opioïde pijnstillende geneesmiddelen heeft ingenomen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt niet regelmatig een opioïde geneesmiddel dat aan u is voorgeschreven (bijvoorbeeld codeïne, fentanyl, hydromorfon, morfine, oxycodon, pethidine), elke dag volgens een regelmatig schema, gedurende minimaal een week, om uw aanhoudende pijn onder controle te houden. Als u deze geneesmiddelen niet heeft gebruikt, mag u Instanyl niet gebruiken, omdat het de kans kan vergroten dat uw ademhaling gevaarlijk langzaam en/of oppervlakkig wordt, of zelfs stopt.
- U lijdt aan een andere kortdurende pijn dan doorbraakpijn.
- U heeft ernstige ademhalingsmoeilijkheden of u lijdt aan een ernstige obstructieve longziekte.
- U heeft eerder radiotherapie aan het gezicht gehad.
- U lijdt aan terugkerende episodes van neusbloedingen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt, vooral

- als u lijdt aan een langdurige obstructieve longziekte, omdat Instanyl uw ademhaling kan verstoren,

- als u hartproblemen heeft, in het bijzonder trage hartslag, lage bloeddruk of laag bloedvolume,
- als u lever- of nierproblemen heeft,
- als u problemen heeft met uw hersenfunctie, bijv. door een hersentumor, een hoofdletsel of een verhoogde intracraniële druk,
- als u middelen tegen depressie (antidepressiva) of tegen psychose (antipsychotica) gebruikt, raadpleeg in dat geval de rubriek “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?”
- als u andere neussprayproducten gebruikt, bijv. tegen een gewone verkoudheid of allergie.

Als u ademhalingsmoeilijkheden ervaart tijdens de behandeling van Instanyl, is het belangrijk onmiddellijk contact op te nemen met uw arts of ziekenhuis.

Als u terugkerende neusbloedingen of neusongemakken ervaart tijdens een behandeling met Instanyl, dient u uw arts te raadplegen, die een alternatieve behandeling voor uw doorbraakpijn zal overwegen.

Als u denkt dat u afhankelijk wordt van Instanyl, is het belangrijk uw arts te informeren.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Instanyl dient niet gebruikt te worden bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Instanyl nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Instanyl kan andere geneesmiddelen beïnvloeden of beïnvloed worden door andere geneesmiddelen. Bijzondere voorzichtigheid is vereist als u behandeld wordt met één van de volgende geneesmiddelen:

- Elk geneesmiddel dat u normaal gesproken slaperig kan maken (dat een sederend effect heeft) zoals slaapmiddelen, geneesmiddelen om angst te behandelen, antihistamines of kalmeringsmiddelen
- Elk geneesmiddel dat een effect kan hebben op de manier waarop Instanyl in uw lichaam wordt afgebroken, zoals
 - ritonavir, nelfinavir, amprenavir en fosamprenavir (geneesmiddelen die HIV-infectie helpen controleren)
 - CYP3A4-remmers zoals ketoconazol, itraconazol of fluconazol (gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties)
 - troleandomycine, claritromycine of erytromycine (geneesmiddelen voor de behandeling van bacteriële infecties)
 - aprepitant (gebruikt voor behandeling van ernstige misselijkheid)
 - diltiazem en verapamil (geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk of hartziekten)
- Geneesmiddelen genaamd monoamineoxidase remmers (MAOI's) gebruikt voor ernstige depressie, zelfs als u hiermee in de laatste 2 weken behandeld bent geweest
- De kans op bijwerkingen is groter als u bepaalde geneesmiddelen tegen depressie of tegen psychose gebruikt. Instanyl kan een wisselwerking hebben met deze geneesmiddelen en u kunt veranderingen in uw gemoedstoestand ervaren (bijvoorbeeld opwindend, hallucinaties [waarnemingen van dingen die er niet zijn], coma) en andere effecten, zoals een lichaamstemperatuur boven 38 °C, versnelde hartslag, instabiele bloeddruk en overdreven sterke reflexen, spierstijfheid, gebrek aan coördinatie en/of symptomen van het maag-darmstelsel (bijvoorbeeld misselijkheid, braken, diarree). Uw arts zal u zeggen of Instanyl geschikt is voor u.
- Geneesmiddelen genaamd partiële agonisten/antagonisten, bijv. buprenorfine, nalbufine en pentazocine (geneesmiddelen voor de behandeling van pijn). U zou symptomen van onttrekkingssyndroom kunnen krijgen (misselijkheid, braken, diarree, angst, koude rillingen, beven en zweten).
- Andere geneesmiddelen ingenomen via de neus, vooral oxymetazoline, xylometazoline en vergelijkbare geneesmiddelen die gebruikt worden voor het verlichten van neusverstopping.

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?

Drink geen alcohol wanneer u met Instanyl behandeld wordt, aangezien dit het risico op het ervaren van gevaarlijke bijwerkingen kan verhogen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Instanyl dient niet gebruikt te worden tijdens de zwangerschap, tenzij u dit met uw arts heeft besproken.

Instanyl dient niet gebruikt te worden tijdens de bevalling omdat fentanyl ernstige ademhalingsmoeilijkheden bij het pasgeboren kind kan veroorzaken.

Fentanyl kan in de moedermelk terecht komen en kan bij de baby die borstvoeding krijgt bijwerkingen veroorzaken. Gebruik Instanyl niet als u borstvoeding geeft. U dient niet met borstvoeding te starten tot minimaal 5 dagen na de laatst ingenomen dosis Instanyl.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U dient niet te rijden of machines te gebruiken tijdens een behandeling met Instanyl. Instanyl kan duizeligheid en slaperigheid veroorzaken, wat uw vermogen om een voertuig te besturen of machines te gebruiken kan beïnvloeden.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De dosis Instanyl is onafhankelijk van uw gewone behandeling van kankerpijn.

Als u start met het gebruik van Instanyl, bepaalt uw arts in overleg met u welke dosis geschikt is om uw doorbraakpijn te verlichten.

De begindosis is een verstuiwing van 50 microgram in één neusgat telkens als u een episode van doorbraakpijn heeft. Gedurende de bepaling van de juiste dosis, kan uw arts u aangeven dat u naar een hogere dosis over moet schakelen.

Als uw doorbraakpijn na 10 minuten niet is verlicht, mag u nog 1 verstuiwing voor deze episode gebruiken.

U dient over het algemeen 4 uur te wachten voor u nog een doorbraakpijn-episode mag behandelen. Bij uitzonderingsgevallen waarbij een nieuwe episode eerder optreedt, kunt u Instanyl gebruiken om deze te behandelen, maar er moet ten minste 2 uur verstreken zijn. Als u regelmatig doorbraakpijn-episodes ervaart waar minder dan 4 uur tussen zit, neem dan contact op met uw arts omdat het nodig kan zijn uw behandeling voor de achtergrondpijn te wijzigen.

U kunt met Instanyl maximaal vier doorbraakpijn-episodes per dag behandelen.

Als u meer dan vier doorbraakpijn-episodes per dag ervaart, neem dan contact op met uw arts omdat het nodig kan zijn uw behandeling voor de achtergrondpijn te wijzigen.

Om bij te houden hoeveel doses Instanyl u heeft gebruikt, dient u de vakjes in het boekje op de kindveilige buitenverpakking aan te kruisen.

Wijzig de dosis Instanyl of de dosis andere pijnstillers niet zelf. Wijzigingen in dosering moeten plaatsvinden in overleg met uw arts.

Instanyl is voor nasaal gebruik.

In de gebruiksinstructies aan het eind van deze bijsluiter leest u hoe u Instanyl gebruikt.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt of denkt u dat iemand per ongeluk Instanyl heeft gebruikt?

U dient contact op te nemen met uw arts, ziekenhuis of eerste hulp om het risico te beoordelen en advies in te winnen als u meer Instanyl heeft gebruikt dan u zou mogen.

Symptomen van overdosering zijn:

Slaperigheid, sufheid, duizeligheid, verlaagde lichaamstemperatuur, trage hartslag, moeilijkheden om armen en benen te coördineren.

In ernstige gevallen van teveel gebruik kan Instanyl coma, slaperigheid, stuipen of ernstige ademhalingsmoeilijkheden (erg langzame of oppervlakkige ademhaling) veroorzaken.

Als u één van bovengenoemde symptomen voelt, dient u onmiddellijk medische hulp te zoeken.

Opmerking aan verzorgers

Als u ziet dat de persoon die Instanyl gebruikt plotseling traag handelt, ademhalingsmoeilijkheden heeft of als u moeilijkheden heeft om de persoon wakker te maken moet u het volgende doen:

- U dient onmiddellijk het telefoonnummer voor noodgevallen te bellen.
- Terwijl u wacht op hulp, moet u proberen de persoon wakker te houden door er tegen te praten of door de persoon af en toe zachtjes te schudden.
- Als de persoon ademhalingsmoeilijkheden heeft, dient u de persoon te stimuleren om iedere 5-10 seconden in te ademen.
- Als de persoon gestopt is met ademen, moet u mond-op-mondbeademing toepassen tot de noodhulp aankomt.

Als u denkt dat iemand per ongeluk Instanyl gebruikt heeft, moet u onmiddellijk medische hulp zoeken. Probeer de persoon wakker te houden totdat de noodhulp aankomt.

Als iemand per ongeluk Instanyl gebruikt heeft, kan deze dezelfde symptomen vertonen als hierboven beschreven voor een overdosering.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als de doorbraakpijn nog steeds gaande is, mag u Instanyl gebruiken zoals voorgeschreven door uw arts. Als de doorbraakpijn gestopt is, mag u Instanyl niet gebruiken totdat de volgende doorbraakpijn-episode optreedt.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

U dient het gebruik van Instanyl te stoppen wanneer u niet langer doorbraakpijn ervaart. U dient echter uw gebruikelijke pijnverlichtende geneesmiddelen in te blijven nemen om uw kankerpijn te behandelen. Neem contact op met uw arts om de correcte dosis van uw gebruikelijke geneesmiddelen te bevestigen als u niet zeker bent.

Bij het stoppen van Instanyl kan u ontwenningssymptomen ervaren vergelijkbaar met de mogelijke bijwerkingen van Instanyl. U dient uw arts te raadplegen als u ontwenningssymptomen vertoont.

Uw arts zal bepalen of u medicatie nodig heeft om de ontwenningssymptomen te verminderen of te elimineren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De bijwerkingen zullen vaak stoppen of verminderen in intensiteit bij voortgezet gebruik van het product.

Stop de behandeling en neem onmiddelijk contact op met uw arts, ziekenhuis of eerste hulp, als u:

- ernstige ademhalingsmoeilijkheden ervaart,
- een reutelend geluid hoort als u inademt,
- krampachtige pijn heeft,
- last heeft van extreme duizeligheid.

Deze bijwerkingen kunnen zeer ernstig zijn.

Andere bijwerkingen gerapporteerd na gebruik van Instanyl:

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen):

Slaperigheid, duizeligheid, zelfs met evenwichtsstoornissen, hoofdpijn, irritatie van de keel, misselijkheid, braken, rood worden, het zeer warm hebben, overmatig zweten.

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen):

Afhankelijkheid van het geneesmiddel, slapeloosheid, sufheid, stuipachtige spiersamentrekkingen, abnormaal, zelfs onplezierig gevoel van de huid, wijziging van smaak, bewegingsziekte, lage bloeddruk, ernstige ademhalingsmoeilijkheden, neusbloedingen, zweren in de neus, verstopping, ontsteking van de mond, droge mond, pijnlijke huid, jeuken van de huid, koorts.

Frequentie niet bekend (frequentie kan niet met de beschikbare gegevens worden bepaald):

Vallen, diarree, stuipen, opzwellen van de armen of benen, dingen horen of zien die er niet echt zijn (hallucinaties), vermoeidheid, malaise, onttrekkingsyndroom (kan zich uiten in het optreden van de volgende bijwerkingen: misselijkheid, braken, diarree, angst, koude rillingen, beven en zweten). Er zijn ook meldingen geweest van patiënten bij wie een gat in het neustussenschot (het bot dat de neusgaten van elkaar scheidt) ontstond.

Raadpleeg uw arts, als u herhaalde episodes van neusbloeding of neusongemakken ervaart.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Het pijnverlichtende geneesmiddel in Instanyl is zeer sterk en kan levensbedreigend zijn voor kinderen. Instanyl moet buiten het zicht en bereik van kinderen gehouden worden. Plaats de neusspray na gebruik altijd in de kindveilige doos.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket op de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C. Bewaar de neusspray rechtop. Niet in de vriezer bewaren. Als Instanyl neusspray bevriest kan de spraypomp breken. Als u niet zeker weet hoe de pomp werd bewaard, moet u de spraypomp controleren vóór gebruik.

Instanyl dat vervallen of niet langer nodig is, kan nog steeds genoeg geneesmiddel bevatten om schadelijk te zijn voor andere personen, in het bijzonder kinderen. Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Alle gebruikte of ongebruikte neusspray moet systematisch en op de juiste manier worden teruggebracht in de kindveilige buitenverpakking en worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften of worden teruggebracht naar de apotheek. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is fentanyl. De inhoud is:

50 microgram/dosis: 1 ml bevat fentanylcitraat overeenkomend met 500 microgram fentanyl. 1 verstuiving (100 microliter) bevat 50 microgram fentanyl.

100 microgram/dosis: 1 ml bevat fentanylcitraat overeenkomend met 1.000 microgram fentanyl. 1 verstuiving (100 microliter) bevat 100 microgram fentanyl.

200 microgram/dosis: 1 ml bevat fentanylcitraat overeenkomend met 2.000 microgram fentanyl. 1 verstuiving (100 microliter) bevat 200 microgram fentanyl.

De andere stoffen in dit middel zijn natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, dinatriumfosfaatdihydraat en gezuiverd water.

Hoe ziet Instanyl eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Instanyl is een neusspray, oplossing. De oplossing is helder en kleurloos en zit in een bruine, glazen fles met daarop een doseerpomp.

De neusspray wordt geleverd in een kindveilige buitenverpakking in drie verschillende verpakkingsgrootten: 1,8 ml (gelijk aan 10 doses), 2,9 ml (gelijk aan 20 doses) en 5,0 ml (gelijk aan 40 doses).

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

De etikettering van de drie sterktes van Instanyl wordt van elkaar onderscheiden door kleur:
de etikettering van de 50 microgram/dosis is oranje
de etikettering van de 100 microgram/dosis is paars
de etikettering van de 200 microgram/dosis is groenachtig blauw.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Takeda GmbH
Robert-Bosch-Strasse 8
D – 78224 Singen
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien/Luxembourg/

Luxemburg

Takeda Belgium
Tel./Tél.: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel.: +370 521 09 070

България

Такеда България
Тел.: + 359 2 958 27 36

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +361 2707030

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel.: + 420 234 722 722

Malta / Κύπρος

Takeda Pharma A/S
Tel./ Τηλ.: +45 46 77 11 11

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf./Tel.: +45 46 77 11 11

Deutschland

Takeda GmbH
Tel.: +49 (0) 800 825 3325
medinfo@takeda.de

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel.: +372 6177 669
info@takeda.ee

Ελλάδα

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6387800
gr.info@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A.
Tel.: +34 917 14 99 00
spain@takeda.com

France

Takeda France S.A.S
Tel.: +33 1 46 25 16 16

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o
Tel.: +385 1 377 88 96

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd.
Tel.: +353 (0) 1 6420021

Ísland

Vistor hf.
Tel.: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Italia

Grünenthal Italia S.r.l.
Tel.: +39 02 4305 1

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel.: +371 67840082

Nederland

Takeda Nederland bv
Tel.: +31 23 56 68 777

Norge

Takeda AS
Tlf.: +47 6676 3030
infonorge@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel.: +43 (0) 800 20 80 50

Polska

Takeda Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 608 13 00

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel.: + 351 21 120 1457

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel.: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda GmbH Podružnica Slovenija
Tel.: +386 (0) 59 082 480

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 (2) 20 602 600

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh./Tel.: +358 20 746 5000
infoposti@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel.: +46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

United Kingdom

Takeda UK Ltd
Tel.: +44 (0)1628 537 900

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelen bureau: <http://www.ema.europa.eu>.

GEBRUIKSINSTRUCTIES VOOR INSTANYL NEUSSPRAY

Lees de volgende instructies zorgvuldig om te leren hoe u de Instanyl neusspray moet gebruiken.

- Vóór u de eerste maal het pompje gebruikt: pomp de spray totdat een fijne nevel optreedt (3 tot 4 verstuivingen van de neusspray zijn nodig). Let daarbij goed op dat u de spray niet in de richting van anderen spuit;
Als u Instanyl langer dan 7 dagen niet heeft gebruikt, moet de pomp eenmaal in de lucht worden verstuft vóór de volgende dosis wordt genomen.
- Tijdens het indrukken komt het product vrij. Daarom geldt:
- Het indrukken moet worden uitgevoerd in een goed geventileerde ruimte.
- De neusspray mag niet naar uzelf of andere mensen gericht worden.
- Richt niet op oppervlakken en voorwerpen waarmee andere mensen, met name kinderen, in contact kunnen komen.

Gebruik Instanyl op de volgende manier:

- Snuit uw neus wanneer deze verstopt is of wanneer u verkouden bent;
- U moet zitten of rechtop staan;
- Verwijder het stofdopje van de spray;
- Houd de spray rechtop;
- Buig uw hoofd licht voorover;
- Sluit één neusgat door uw vinger tegen de zijkant van uw neus te plaatsen en breng de top van de spray in uw andere neusgat (ongeveer 1 cm). Het maakt niet uit welk neusgat u gebruikt. Indien u na 10 minuten een tweede dosis nodig heeft om voldoende pijnverlichting te krijgen, moet die in het andere neusgat toegediend worden;
- Druk eenmaal snel op de pomp terwijl u door de neus inademt. Het kan zijn dat u de dosis niet voelt in uw neus maar u heeft de dosis gekregen wanneer u het pompje heeft ingedrukt;
- Plaats Instanyl steeds in de kindveilige verpakking na gebruik.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Instanyl 50 microgram neusspray, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik
Instanyl 100 microgram neusspray, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik
Instanyl 200 microgram neusspray, oplossing in verpakking voor éénmalig gebruik
Fentanyl

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Instanyl en waarvoor wordt dit middel gebruikt
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Instanyl en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Instanyl bevat de werkzame stof fentanyl en behoort tot een groep van sterke pijnstillers, opioïden genaamd. Opioïden werken door de pijnsignalen naar de hersenen te blokkeren.

Instanyl werkt zeer snel en wordt gebruikt voor het verlichten van doorbraakpijn bij volwassen kankerpatiënten die reeds behandeld worden met opioïden tegen hun achtergrondpijn. Doorbraakpijn is een bijkomende plotselinge pijn die optreedt ondanks dat u uw gebruikelijke opioïde pijnstillende geneesmiddelen heeft ingenomen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt niet regelmatig een opioïde geneesmiddel dat aan u is voorgeschreven (bijvoorbeeld codeïne, fentanyl, hydromorfon, morfine, oxycodon, pethidine), elke dag volgens een regelmatig schema, gedurende minimaal een week, om uw aanhoudende pijn onder controle te houden. Als u deze geneesmiddelen niet heeft gebruikt, mag u Instanyl niet gebruiken, omdat het de kans kan vergroten dat uw ademhaling gevaarlijk langzaam en/of oppervlakkig wordt, of zelfs stopt,
- U lijdt aan een andere kortdurende pijn dan doorbraakpijn.
- U heeft ernstige ademhalingsmoeilijkheden of u lijdt aan een ernstige obstructieve longziekte.
- U heeft eerder radiotherapie aan het gezicht gehad.
- U lijdt aan terugkerende episodes van neusbloedingen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt, vooral

- als u lijdt aan een langdurige obstructieve longziekte, omdat Instanyl uw ademhaling kan verstoren,

- als u hartproblemen heeft, in het bijzonder trage hartslag, lage bloeddruk of laag bloedvolume,
- als u lever- of nierproblemen heeft,
- als u problemen heeft met uw hersenfunctie, bijv. door een hersentumor, een hoofdletsel of een verhoogde intracranieële druk,
- als u middelen tegen depressie (antidepressiva) of tegen psychose (antipsychotica) gebruikt, raadpleeg in dat geval de rubriek “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?”
- als u andere neussprayproducten gebruikt, bijv. tegen een gewone verkoudheid of allergie.

Als u ademhalingsmoeilijkheden ervaart tijdens de behandeling van Instanyl, is het belangrijk onmiddellijk contact op te nemen met uw arts of ziekenhuis.

Als u terugkerende neusbloedingen of neusongemakken ervaart tijdens een behandeling met Instanyl, dient u uw arts te raadplegen, die een alternatieve behandeling voor uw doorbraakpijn zal overwegen.

Als u denkt dat u afhankelijk wordt van Instanyl, is het belangrijk uw arts te informeren.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Instanyl dient niet gebruikt te worden bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Instanyl nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Instanyl kan andere geneesmiddelen beïnvloeden of beïnvloed worden door andere geneesmiddelen. Bijzondere voorzichtigheid is vereist als u behandeld wordt met één van de volgende geneesmiddelen:

- Elk geneesmiddel dat u normaal gesproken slaperig kan maken (dat een sederend effect heeft) zoals slaapmiddelen, geneesmiddelen om angst te behandelen, antihistamines of kalmeringsmiddelen
- Elk geneesmiddel dat een effect kan hebben op de manier waarop Instanyl in uw lichaam wordt afgebroken, zoals
 - ritonavir, nelfinavir, amprenavir en fosamprenavir (geneesmiddelen die HIV-infectie helpen controleren)
 - CYP3A4-remmers zoals ketoconazol, itraconazol of fluconazol (gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties)
 - troleandomycine, claritromycine of erytromycine (geneesmiddelen voor de behandeling van bacteriële infecties)
 - aprepitant (gebruikt voor behandeling van ernstige misselijkheid)
 - diltiazem en verapamil (geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk of hartziekten)
- Geneesmiddelen genaamd monoamineoxidase remmers (MAOI's) gebruikt voor ernstige depressie, zelfs als u hiermee in de laatste 2 weken behandeld bent geweest
- De kans op bijwerkingen is groter als u bepaalde geneesmiddelen tegen depressie of tegen psychose gebruikt. Instanyl kan een wisselwerking hebben met deze geneesmiddelen en u kunt veranderingen in uw gemoedstoestand ervaren (bijvoorbeeld opwinding, hallucinaties [waarnemingen van dingen die er niet zijn], coma) en andere effecten, zoals een lichaamstemperatuur boven 38 °C, versnelde hartslag, instabiele bloeddruk en overdreven sterke reflexen, spierstijfheid, gebrek aan coördinatie en/of symptomen van het maag-darmstelsel (bijvoorbeeld misselijkheid, braken, diarree). Uw arts zal u zeggen of Instanyl geschikt is voor u.
- Geneesmiddelen genaamd partiële agonisten/antagonisten, bijv. buprenorfine, nalbufine en pentazocine (geneesmiddelen voor de behandeling van pijn). U zou symptomen van onttrekkingssyndroom kunnen krijgen (misselijkheid, braken, diarree, angst, koude rillingen, beven en zweten).
- Andere geneesmiddelen ingenomen via de neus, vooral oxymetazoline, xylometazoline en vergelijkbare geneesmiddelen die gebruikt worden voor het verlichten van neusverstopping.

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?

Drink geen alcohol wanneer u met Instanyl behandeld wordt, aangezien dit het risico op het ervaren van gevaarlijke bijwerkingen kan verhogen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Instanyl dient niet gebruikt te worden tijdens de zwangerschap, tenzij u dit met uw arts heeft besproken.

Instanyl dient niet gebruikt te worden tijdens de bevalling omdat fentanyl ernstige ademhalingsmoeilijkheden bij het pasgeboren kind kan veroorzaken.

Fentanyl kan in de moedermelk terechtkomen en kan bij de baby die borstvoeding krijgt bijwerkingen veroorzaken. Gebruik Instanyl niet als u borstvoeding geeft. U dient niet met borstvoeding te starten tot minimaal 5 dagen na de laatst ingenomen dosis Instanyl.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U dient niet te rijden of machines te gebruiken tijdens een behandeling met Instanyl. Instanyl kan duizeligheid en slaperigheid veroorzaken, wat uw vermogen om een voertuig te besturen of machines te gebruiken kan beïnvloeden.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De dosis Instanyl is onafhankelijk van uw gewone behandeling van kankerpijn.

Als u start met het gebruik van Instanyl, bepaalt uw arts in overleg met u welke dosis geschikt is om uw doorbraakpijn te verlichten.

De begindosis is een verstuiwing van 50 microgram in één neusgat telkens als u een episode van doorbraakpijn heeft. Gedurende de bepaling van de juiste dosis, kan uw arts u aangeven dat u naar een hogere dosis over moet schakelen.

Als uw doorbraakpijn na 10 minuten niet is verlicht, mag u nog 1 verstuiwing voor deze episode gebruiken.

U dient over het algemeen 4 uur te wachten voor u nog een doorbraakpijn-episode mag behandelen. Bij uitzonderingsgevallen waarbij een nieuwe episode eerder optreedt, kunt u Instanyl gebruiken om deze te behandelen, maar er moet ten minste 2 uur verstreken zijn. Als u regelmatig doorbraakpijn-episodes ervaart waar minder dan 4 uur tussen zit, neem dan contact op met uw arts omdat het nodig kan zijn uw behandeling voor de achtergrondpijn te wijzigen.

U kunt met Instanyl maximaal vier doorbraakpijn-episodes per dag behandelen.

Als u meer dan vier doorbraakpijn-episodes per dag ervaart, neem dan contact op met uw arts omdat het nodig kan zijn uw behandeling voor de achtergrondpijn te wijzigen.

Wijzig de dosis Instanyl of de dosis andere pijnstillers niet zelf. Wijzigingen in dosering moeten plaatsvinden in overleg met uw arts.

Instanyl is voor nasaal gebruik.

In de gebruiksinstructies aan het eind van deze bijsluiter leest u hoe u Instanyl gebruikt.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt of denkt u dat iemand per ongeluk Instanyl heeft gebruikt?

U dient contact op te nemen met uw arts, ziekenhuis of eerste hulp om het risico te beoordelen en advies in te winnen als u meer Instanyl heeft gebruikt dan u zou mogen.

Symptomen van overdosering zijn:

Slaperigheid, sufheid, duizeligheid, verlaagde lichaamstemperatuur, trage hartslag, moeilijkheden om armen en benen te coördineren.

In ernstige gevallen van teveel gebruik kan Instanyl coma, slaperigheid, stuipen of ernstige ademhalingsmoeilijkheden (erg langzame of oppervlakkige ademhaling) veroorzaken.

Als u één van bovengenoemde symptomen voelt, dient u onmiddellijk medische hulp te zoeken.

Opmerking aan verzorgers

Als u ziet dat de persoon die Instanyl gebruikt plotseling traag handelt, ademhalingsmoeilijkheden heeft of als u moeilijkheden heeft om de persoon wakker te maken moet u het volgende doen:

- U dient onmiddellijk het telefoonnummer voor noodgevallen te bellen.
- Terwijl u wacht op hulp, moet u proberen de persoon wakker te houden door er tegen te praten of door de persoon af en toe zachtjes te schudden.
- Als de persoon ademhalingsmoeilijkheden heeft, dient u de persoon te stimuleren om iedere 5-10 seconden in te ademen.
- Als de persoon gestopt is met ademen, moet u mond-op-mondbeademing toepassen tot de noodhulp aankomt.

Als u denkt dat iemand per ongeluk Instanyl gebruikt heeft, moet u onmiddellijk medische hulp zoeken. Probeer de persoon wakker te houden totdat de noodhulp aankomt.

Als iemand per ongeluk Instanyl gebruikt heeft, kan deze dezelfde symptomen vertonen als hierboven beschreven voor een overdosering.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als de doorbraakpijn nog steeds gaande is, mag u Instanyl gebruiken zoals voorgeschreven door uw arts. Als de doorbraakpijn gestopt is, mag u Instanyl niet gebruiken totdat de volgende doorbraakpijn-episode optreedt.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

U dient het gebruik van Instanyl te stoppen wanneer u niet langer doorbraakpijn ervaart. U dient echter uw gebruikelijke pijnverlichtende geneesmiddelen in te blijven nemen om uw kankerpijn te behandelen. Neem contact op met uw arts om de correcte dosis van uw gebruikelijke geneesmiddelen te bevestigen als u niet zeker bent.

Bij het stoppen van Instanyl kan u ontwenningssverschijnselen ervaren vergelijkbaar met de mogelijke bijwerkingen van Instanyl. U dient uw arts te raadplegen als u ontwenningssverschijnselen vertoont.

Uw arts zal bepalen of u medicatie nodig heeft om de ontwenningssverschijnselen te verminderen of te elimineren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit middel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De bijwerkingen zullen vaak stoppen of verminderen in intensiteit bij voortgezet gebruik van het product.

Stop de behandeling en neem onmiddellijk contact op met uw arts, ziekenhuis of eerste hulp, als u:

- ernstige ademhalingsmoeilijkheden ervaart,
- een reutelend geluid hoort als u inademt,

- krampachtige pijn heeft
- last heeft van extreme duizeligheid.

Deze bijwerkingen kunnen zeer ernstig zijn.

Andere bijwerkingen gerapporteerd na gebruik van Instanyl:

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen):

Slaperigheid, duizeligheid, zelfs met evenwichtsstoornissen, hoofdpijn, irritatie van de keel, misselijkheid, braken, rood worden, het zeer warm hebben, overmatig zweten.

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen):

Afhankelijkheid van het geneesmiddel, slapeloosheid, sufheid, stuipachtige spiersamentrekkingen, abnormaal, zelfs onplezierig gevoel van de huid, wijziging van smaak, bewegingsziekte, lage bloeddruk, ernstige ademhalingsmoeilijkheden, neusbloedingen, zweren in de neus, verstopping, ontsteking van de mond, droge mond, pijnlijke huid, jeuken van de huid, koorts.

Frequentie niet bekend (frequentie kan niet met de beschikbare gegevens worden bepaald):

Vallen, diarree, stuipen, opzwellen van de armen of benen, dingen horen of zien die er niet echt zijn (hallucinaties), vermoeidheid, malaise, onttrekkingssyndroom (kan zich uiten in het optreden van de volgende bijwerkingen: misselijkheid, braken, diarree, angst, koude rillingen, beven en zweten).

Er zijn ook meldingen geweest van patiënten bij wie een gat in het neustussenschot (het bot dat de neusgaten van elkaar scheidt) ontstond.

Raadpleeg uw arts, als u herhaalde episodes van neusbloeding of neusongemakken ervaart.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Het pijnverlichtende geneesmiddel in Instanyl is zeer sterk en kan levensbedreigend zijn voor kinderen. Instanyl moet buiten het bereik en zicht van kinderen gehouden worden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket op de kartonnen doos en de verpakking voor eenmalig gebruik na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C. Bewaar de blister in de buitenverpakking. Rechtopstaand bewaren.

Instanyl kan schadelijk zijn voor andere personen, in het bijzonder kinderen. Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Alle ongebruikte verpakkingen voor éénmalig gebruik moeten systematisch en op geschikt wijze in de kindveilige blisterverpakking teruggebracht worden in overeenstemming met lokale vereisten of teruggebracht worden naar de apotheek. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is fentanyl. De inhoud is:

50 microgram: 1 dosis (100 microliter) bevat fentanylcitraat overeenkomend met 50 microgram fentanyl.

100 microgram: 1 dosis (100 microliter) bevat fentanylcitraat overeenkomend met 100 microgram fentanyl.

200 microgram: 1 dosis (100 microliter) bevat fentanylcitraat overeenkomend met 200 microgram fentanyl.

De andere stoffen in dit middel zijn natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, dinatriumfosfaatdihydraat en water voor injecties.

Hoe ziet Instanyl eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Instanyl is een neusspray, oplossing in een doseerspray voor éénmalig gebruik. De oplossing is helder en kleurloos.

De verpakking voor éénmalig gebruik bevat 1 dosis Instanyl en wordt afgeleverd in een kindveilige blisterverpakking. Instanyl bestaat in verschillende verpakkingsgrootten van 2, 6, 8 en 10 verpakkingen voor éénmalig gebruik.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

De etikettering van de drie sterktes van Instanyl wordt van elkaar onderscheiden door kleur:
de etikettering van de 50 microgram is oranje
de etikettering van de 100 microgram is paars
de etikettering van de 200 microgram is groenachtig blauw.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Takeda GmbH
Robert-Bosch-Strasse 8
D – 78224 Singen
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien/Luxembourg/

Luxemburg

Takeda Belgium
Tel./Tél.: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel.: +370 521 09 070

България

Такеда България
Тел.: + 359 2 958 27 36

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +361 2707030

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel.: + 420 234 722 722

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf./Tel.: +45 46 77 11 11

Deutschland

Takeda GmbH
Tel.: +49 (0) 800 825 3325
medinfo@takeda.de

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel.: +372 6177 669
info@takeda.ee

Ελλάδα

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6387800
gr.info@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A.
Tel.: +34 917 14 99 00
spain@takeda.com

France

Takeda France S.A.S
Tel.: +33 1 46 25 16 16

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o
Tel.: +385 1 377 88 96

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd.
Tel.: +353 (0) 1 6420021

Ísland

Vistor hf.
Tel.: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Italia

Grünenthal Italia S.r.l.
Tel.: +39 02 4305 1

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel.: +371 67840082

Malta / Κύπρος

Takeda Pharma A/S
Tel./ Τηλ.: +45 46 77 11 11

Nederland

Takeda Nederland bv
Tel.: +31 23 56 68 777

Norge

Takeda AS
Tlf.: +47 6676 3030
infonorge@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel.: +43 (0) 800 20 80 50

Polska

Takeda Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 608 13 00

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel.: + 351 21 120 1457

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel.: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda GmbH Podružnica Slovenija
Tel.: +386 (0) 59 082 480

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 (2) 20 602 600

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh./Tel.: +358 20 746 5000
infoposti@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel.: +46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

United Kingdom

Takeda UK Ltd
Tel.: +44 (0)1628 537 900

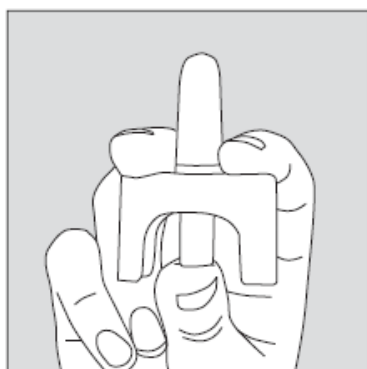
Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelen bureau: <http://www.ema.europa.eu>.

GEBRUIKSINSTRUCTIES VOOR INSTANYL NEUSSPRAY VOOR EENMALIG GEBRUIK

Lees de volgende instructies zorgvuldig om te leren hoe u de Instanyl neusspray voor eenmalig gebruik moet gebruiken:

- Elke verpakking voor éénmalig gebruik is verzegeld in een kindveilige blisterverpakking. Open de blisterverpakking niet voordat u klaar bent om de spray te gebruiken. Elke verpakking voor éénmalig gebruik bevat slechts één dosis Instanyl. Niet testen vóór gebruik.
- Om te openen: knip met een schaar langs de lijn (boven het schaarsymbool) op de blisterverpakking. Neem de hoek van de folie vast, trek de folie naar achter en neem de neusspray eruit.
- Snuit uw neus wanneer deze verstopt voelt of u verkouden bent.
- Houd de verpakking voor éénmalig gebruik zachtjes onderaan vast met uw duim als ondersteuning van de zuiger en uw wijsvinger en middelvinger elk aan een zijde van de spraykop (zie tekening). Druk nog niet op de zuiger.



- Blokkeer één neusgat door uw andere wijsvinger tegen de zijkant van uw neus te plaatsen en breng de spraykop in het neusgat (ongeveer 1 cm). Het maakt niet uit welk neusgat u gebruikt. Indien u na 10 minuten een tweede dosis nodig heeft om voldoende pijnverlichting te krijgen, moet die in het andere neusgat toegediend worden.



- Houd uw hoofd rechtop.
- Druk met uw duim de zuiger stevig naar boven om de dosis af te geven, terwijl u zacht inademt door de neus en verwijder vervolgens de neusspray uit de neus. Het kan zijn dat u de dosis niet voelt in uw neus maar u heeft de dosis gekregen wanneer de zuiger naar boven is geduwd. Uw verpakking voor éénmalig gebruik is nu leeg.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Instanyl 50 microgram/dosis neusspray, oplossing Instanyl 100 microgram/dosis neusspray, oplossing Instanyl 200 microgram/dosis neusspray, oplossing Fentanyl

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Instanyl en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Instanyl en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Instanyl bevat de werkzame stof fentanyl en behoort tot een groep van sterke pijnstillers, opioïden genaamd. Opioïden werken door de pijnsignalen naar de hersenen te blokkeren.

Instanyl werkt zeer snel en wordt gebruikt voor het verlichten van doorbraakpijn bij volwassen kankerpatiënten die reeds behandeld worden met opioïden tegen hun achtergrondpijn. Doorbraakpijn is een bijkomende plotselinge pijn die optreedt ondanks dat u uw gebruikelijke opioïde pijnstillende geneesmiddelen heeft ingenomen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt niet regelmatig een opioïde geneesmiddel dat aan u is voorgeschreven (bijvoorbeeld codeïne, fentanyl, hydromorfon, morfine, oxycodon, pethidine), elke dag volgens een regelmatig schema, gedurende minimaal een week, om uw aanhoudende pijn onder controle te houden. Als u deze geneesmiddelen niet heeft gebruikt, mag u Instanyl niet gebruiken, omdat het de kans kan vergroten dat uw ademhaling gevaarlijk langzaam en/of oppervlakkig wordt, of zelfs stopt.
- U lijdt aan een andere kortdurende pijn dan doorbraakpijn.
- U heeft ernstige ademhalingsmoeilijkheden of u lijdt aan een ernstige obstructieve longziekte.
- U heeft eerder radiotherapie aan het gezicht gehad.
- U lijdt aan terugkerende episodes van neusbloedingen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt, vooral

- als u lijdt aan een langdurige obstructieve longziekte, omdat Instanyl uw ademhaling kan verstoren,
- als u hartproblemen heeft, in het bijzonder trage hartslag, lage bloeddruk of laag bloedvolume,

- als u lever- of nierproblemen heeft,
- als u problemen heeft met uw hersenfunctie, bijv. door een hersentumor, een hoofdletsel of een verhoogde intracranieële druk,
- als u middelen tegen depressie (antidepressiva) of tegen psychose (antipsychotica) gebruikt, raadpleeg in dat geval de rubriek “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?”
- als u andere neussprayproducten gebruikt, bijv. tegen een gewone verkoudheid of allergie.

Als u ademhalingsmoeilijkheden ervaart tijdens de behandeling van Instanyl, is het belangrijk onmiddellijk contact op te nemen met uw arts of ziekenhuis.

Als u terugkerende neusbloedingen of neusongemakken ervaart tijdens een behandeling met Instanyl, dient u uw arts te raadplegen, die een alternatieve behandeling voor uw doorbraakpijn zal overwegen.

Als u denkt dat u afhankelijk wordt van Instanyl, is het belangrijk uw arts te informeren.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Instanyl dient niet gebruikt te worden bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Instanyl nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Instanyl kan andere geneesmiddelen beïnvloeden of beïnvloed worden door andere geneesmiddelen. Bijzondere voorzichtigheid is vereist als u behandeld wordt met één van de volgende geneesmiddelen:

- Elk geneesmiddel dat u normaal gesproken slaperig kan maken (dat een sederend effect heeft) zoals slaapmiddelen, geneesmiddelen om angst te behandelen, antihistamines of kalmeringsmiddelen
- Elk geneesmiddel dat een effect kan hebben op de manier waarop Instanyl in uw lichaam wordt afgebroken, zoals
 - ritonavir, nelfinavir, amprenavir en fosamprenavir (geneesmiddelen die HIV-infectie helpen controleren)
 - CYP3A4-remmers zoals ketoconazol, itraconazol of fluconazol (gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties)
 - troleandomycine, claritromycine of erytromycine (geneesmiddelen voor de behandeling van bacteriële infecties)
 - aprepitant (gebruikt voor behandeling van ernstige misselijkheid)
 - diltiazem en verapamil (geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk of hartziekten)
- Geneesmiddelen genaamd monoamineoxidase remmers (MAOI's) gebruikt voor ernstige depressie, zelfs als u hiermee in de laatste 2 weken behandeld bent geweest
- De kans op bijwerkingen is groter als u bepaalde geneesmiddelen tegen depressie of tegen psychose gebruikt. Instanyl kan een wisselwerking hebben met deze geneesmiddelen en u kunt veranderingen in uw gemoedstoestand ervaren (bijvoorbeeld opwindend, hallucinaties [waarnemingen van dingen die er niet zijn], coma) en andere effecten, zoals een lichaamstemperatuur boven 38 °C, versnelde hartslag, instabiele bloeddruk en overdreven sterke reflexen, spierstijfheid, gebrek aan coördinatie en/of symptomen van het maag-darmstelsel (bijvoorbeeld misselijkheid, braken, diarree). Uw arts zal u zeggen of Instanyl geschikt is voor u.
- Geneesmiddelen genaamd partiële agonisten/antagonisten, bijv. buprenorfine, nalbufine en pentazocine (geneesmiddelen voor de behandeling van pijn). U zou symptomen van onttrekkingssyndroom kunnen krijgen (misselijkheid, braken, diarree, angst, koude rillingen, beven en zweten).
- Andere geneesmiddelen ingenomen via de neus, vooral oxymetazoline, xylometazoline en vergelijkbare geneesmiddelen die gebruikt worden voor het verlichten van neusverstopping.

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?

Drink geen alcohol wanneer u met Instanyl behandeld wordt, aangezien dit het risico op het ervaren van gevaarlijke bijwerkingen kan verhogen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Instanyl dient niet gebruikt te worden tijdens de zwangerschap, tenzij u dit met uw arts heeft besproken.

Instanyl dient niet gebruikt te worden tijdens de bevalling omdat fentanyl ernstige ademhalingsmoeilijkheden bij het pasgeboren kind kan veroorzaken.

Fentanyl kan in de moedermelk terechtkomen en kan bij de baby die borstvoeding krijgt bijwerkingen veroorzaken. Gebruik Instanyl niet als u borstvoeding geeft. U dient niet met borstvoeding te starten tot minimaal 5 dagen na de laatst ingenomen dosis Instanyl.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U dient niet te rijden of machines te gebruiken tijdens een behandeling met Instanyl. Instanyl kan duizeligheid en slaperigheid veroorzaken, wat uw vermogen om een voertuig te besturen of machines te gebruiken kan beïnvloeden.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De dosis Instanyl is onafhankelijk van uw gewone behandeling van kankerpijn.

Als u start met het gebruik van Instanyl, bepaalt uw arts in overleg met u welke dosis geschikt is om uw doorbraakpijn te verlichten.

De begindosis is een verstuiwing van 50 microgram in één neusgat telkens als u een episode van doorbraakpijn heeft. Gedurende de bepaling van de juiste dosis, kan uw arts u aangeven dat u naar een hogere dosis over moet schakelen.

Als uw doorbraakpijn na 10 minuten niet is verlicht, mag u nog 1 verstuiwing voor deze episode gebruiken.

U dient over het algemeen 4 uur te wachten voor u nog een doorbraakpijn-episode mag behandelen. Bij uitzonderingsgevallen waarbij een nieuwe episode eerder optreedt, kunt u Instanyl gebruiken om deze te behandelen, maar er moet ten minste 2 uur verstreken zijn. Als u regelmatig doorbraakpijn-episodes ervaart waar minder dan 4 uur tussen zit, neem dan contact op met uw arts omdat het nodig kan zijn uw behandeling voor de achtergrondpijn te wijzigen.

U kunt met Instanyl maximaal vier doorbraakpijn-episodes per dag behandelen.

Als u meer dan vier doorbraakpijn-episodes per dag ervaart, neem dan contact op met uw arts omdat het nodig kan zijn uw behandeling voor de achtergrondpijn te wijzigen.

Wijzig de dosis Instanyl of de dosis andere pijnstillers niet zelf. Wijzigingen in dosering moeten plaatsvinden in overleg met uw arts.

Instanyl is uitgerust met een elektronische dosisteller en een blokkeringsfunctie tussen doses om het risico op een overdosis te verkleinen en u te helpen het product op de juiste wijze te gebruiken. Met de dosisteller kunnen u en uw arts uw gebruik volgen en bijstellen. Als er binnen 60 minuten twee doses gebruikt zijn, blokkeert Instanyl gedurende twee uur vanaf de eerste dosis. In die periode kan geen nieuwe dosis toegediend worden.

Instanyl is voor nasaal gebruik.

In de gebruiksinstructies aan het eind van deze bijsluiter leest u hoe u de neusspray gebruikt.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt of denkt u dat iemand per ongeluk Instanyl heeft gebruikt?

U dient contact op te nemen met uw arts, ziekenhuis of eerste hulp om het risico te beoordelen en advies in te winnen als u meer Instanyl heeft gebruikt dan u zou mogen.

Symptomen van overdosering zijn:

Slaperigheid, sufheid, duizeligheid, verlaagde lichaamstemperatuur, trage hartslag, moeilijkheden om armen en benen te coördineren.

In ernstige gevallen van teveel gebruik kan Instanyl coma, slaperigheid, stuipen of ernstige ademhalingsmoeilijkheden (erg langzame of oppervlakkige ademhaling) veroorzaken.

Als u één van bovengenoemde symptomen voelt, dient u onmiddellijk medische hulp te zoeken.

Opmerking aan verzorgers

Als u ziet dat de persoon die Instanyl gebruikt plotseling traag handelt, ademhalingsmoeilijkheden heeft of als u moeilijkheden heeft om de persoon wakker te maken moet u het volgende doen:

- U dient onmiddellijk het telefoonnummer voor noodgevallen te bellen.
- Terwijl u wacht op hulp, moet u proberen de persoon wakker te houden door er tegen te praten of door de persoon af en toe zachtjes te schudden.
- Als de persoon ademhalingsmoeilijkheden heeft, dient u de persoon te stimuleren om iedere 5-10 seconden in te ademen.
- Als de persoon gestopt is met ademen, moet u mond-op-mondbeademing toepassen tot de noodhulp aankomt.

Als u denkt dat iemand per ongeluk Instanyl gebruikt heeft, moet u onmiddellijk medische hulp zoeken. Probeer de persoon wakker te houden totdat de noodhulp aankomt.

Als iemand per ongeluk Instanyl gebruikt heeft, kan deze dezelfde symptomen vertonen als hierboven beschreven voor een overdosering.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als de doorbraakpijn nog steeds gaande is, mag u Instanyl gebruiken zoals voorgeschreven door uw arts. Als de doorbraakpijn gestopt is, mag u Instanyl niet gebruiken totdat de volgende doorbraakpijn-episode optreedt.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

U dient het gebruik van Instanyl te stoppen wanneer u niet langer doorbraakpijn ervaart. U dient echter uw gebruikelijke pijnverlichtende geneesmiddelen in te blijven nemen om uw kankerpijn te behandelen. Neem contact op met uw arts om de correcte dosis van uw gebruikelijke geneesmiddelen te bevestigen als u niet zeker bent.

Bij het stoppen van Instanyl kan u ontwenningssverschijnselen ervaren vergelijkbaar met de mogelijke bijwerkingen van Instanyl. U dient uw arts te raadplegen als u ontwenningssverschijnselen vertoont.

Uw arts zal bepalen of u medicatie nodig heeft om de ontwenningssverschijnselen te verminderen of te elimineren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De bijwerkingen zullen vaak stoppen of verminderen in intensiteit bij voortgezet gebruik van het product.

Stop de behandeling en neem onmiddelijk contact op met uw arts, ziekenhuis of eerste hulp, als u:

- ernstige ademhalingsmoeilijkheden ervaart,
- een reutelend geluid hoort als u inademt,
- krampachtige pijn heeft,
- last heeft van extreme duizeligheid.

Deze bijwerkingen kunnen zeer ernstig zijn.

Andere bijwerkingen gerapporteerd na gebruik van Instanyl:

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen):

Slaperigheid, duizeligheid, zelfs met evenwichtsstoornissen, hoofdpijn, irritatie van de keel, misselijkheid, braken, rood worden, het zeer warm hebben, overmatig zweten.

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen):

Afhankelijkheid van het geneesmiddel, slapeloosheid, sufheid, stuipachtige spiersamentrekkingen, abnormaal, zelfs onplezierig gevoel van de huid, wijziging van smaak, bewegingsziekte, lage bloeddruk, ernstige ademhalingsmoeilijkheden, neusbloedingen, zweren in de neus, verstopping, ontsteking van de mond, droge mond, pijnlijke huid, jeuken van de huid, koorts.

Frequentie niet bekend (frequentie kan niet met de beschikbare gegevens worden bepaald):

Vallen, diarree, stuipen, opzwellen van de armen of benen, dingen horen of zien die er niet echt zijn (hallucinaties), vermoeidheid, malaise, onttrekkingsyndroom (kan zich uiten in het optreden van de volgende bijwerkingen: misselijkheid, braken, diarree, angst, koude rillingen, beven en zweten). Er zijn ook meldingen geweest van patiënten bij wie een gat in het neustussenschot (het bot dat de neusgaten van elkaar scheidt) ontstond.

Raadpleeg uw arts, als u herhaalde episodes van neusbloeding of neusongemakken ervaart.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Het pijnverlichtende geneesmiddel in Instanyl is zeer sterk en kan levensbedreigend zijn voor kinderen. Instanyl moet buiten het zicht en bereik van kinderen gehouden worden. Zet daarom na gebruik altijd de kindveilige dop weer op de neusspray.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket op de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum

Bewaren beneden 30°C. Niet in de vriezer bewaren. Als Instanyl neusspray bevriest kan de spraypomp breken. Als u niet zeker weet hoe de pomp werd bewaard, moet u de spraypomp controleren vóór gebruik.

Instanyl dat vervallen of niet langer nodig is, kan nog steeds genoeg geneesmiddel bevatten om schadelijk te zijn voor andere personen, in het bijzonder kinderen.



Het etiket van dit instrument is in overeenkomst met de EU-richtlijn betreffende afgedankte elektrische en elektronische apparatuur (AEEA). Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Alle gebruikte of ongebruikte neusspray moet

systematisch worden teruggebracht en worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften of worden teruggebracht naar de apotheek. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.



6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is fentanyl. De inhoud is:

50 microgram/dosis: 1 ml bevat fentanylcitraat overeenkomend met 500 microgram fentanyl.

1 verstuiving (100 microliter) bevat 50 microgram fentanyl.

100 microgram/dosis: 1 ml bevat fentanylcitraat overeenkomend met 1.000 microgram fentanyl.

1 verstuiving (100 microliter) bevat 100 microgram fentanyl.

200 microgram/dosis: 1 ml bevat fentanylcitraat overeenkomend met 2.000 microgram fentanyl.

1 verstuiving (100 microliter) bevat 200 microgram fentanyl.

De andere stoffen in dit middel zijn natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, dinatriumfosfaatdihydraat en gezuiverd water.

Hoe ziet Instanyl eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Instanyl DoseGuard is een neusspray, oplossing. De oplossing is helder en kleurloos en zit in een neusspray met een doseerpomp, een elektronische display, een dosisteller, een ingebouwd blokkeringsmechanisme en een kindveilige dop.

De neusspray is verkrijgbaar in vier verschillende verpakkingsgrootten: 2,0 ml (gelijk aan 10 doses), 3,2 ml (gelijk aan 20 doses), 4,3 ml (gelijk aan 30 doses) en 5,3 ml (gelijk aan 40 doses).

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

De etikettering van de drie sterktes van Instanyl wordt van elkaar onderscheiden door kleur:
de etikettering van de 50 microgram/dosis is oranje
de etikettering van de 100 microgram/dosis is paars
de etikettering van de 200 microgram/dosis is groenachtig blauw.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Takeda GmbH
Robert-Bosch-Strasse 8
D – 78224 Singen
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien/Luxembourg/ Luxemburg

Takeda Belgium
Tel./Tél.: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel.: +370 521 09 070

България

Takeda България
Тел.: + 359 2 958 27 36

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Тел.: + 420 234 722 722

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf./Tel.: +45 46 77 11 11

Deutschland

Takeda GmbH
Тел.: +49 (0) 800 825 3325
medinfo@takeda.de

Eesti

Takeda Pharma AS
Тел.: +372 6177 669
info@takeda.ee

Ελλάδα

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6387800
gr.info@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A.
Тел.: +34 917 14 99 00
spain@takeda.com

France

Takeda France S.A.S
Тел.: +33 1 46 25 16 16

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o
Тел.: +385 1 377 88 96

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd.
Тел.: +353 (0) 1 6420021

Ísland

Vistor hf.
Тел.: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Italia

Grünenthal Italia S.r.l.
Тел.: +39 02 4305 1

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Тел.: +361 2707030

Malta / Κύπρος

Takeda Pharma A/S
Тел./ Τηλ.: +45 46 77 11 11

Nederland

Takeda Nederland bv
Тел.: +31 23 56 68 777

Norge

Takeda AS
Тlf.: +47 6676 3030
infonorge@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Тел.: +43 (0) 800 20 80 50

Polska

Takeda Polska Sp. z o.o.
Тел.: +48 22 608 13 00

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Тел.: + 351 21 120 1457

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Тел.: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda GmbH Podružnica Slovenija
Тел.: +386 (0) 59 082 480

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Тел.: +421 (2) 20 602 600

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh./Tel.: +358 20 746 5000
infoposti@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Тел.: +46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel.: +371 67840082

United Kingdom

Takeda UK Ltd
Tel.: +44 (0)1628 537 900

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}

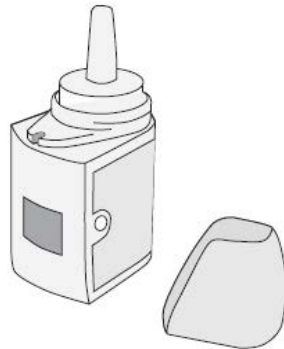
Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelen bureau: <http://www.ema.europa.eu>.

GEBRUIKSINSTRUCTIES VOOR INSTANYL

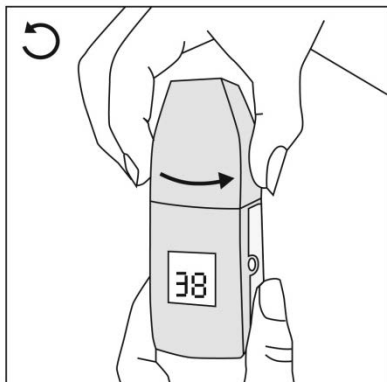
Lees de volgende instructies zorgvuldig om te leren hoe u de Instanyl neusspray moet gebruiken.

De Instanyl neusspray beschikt over:

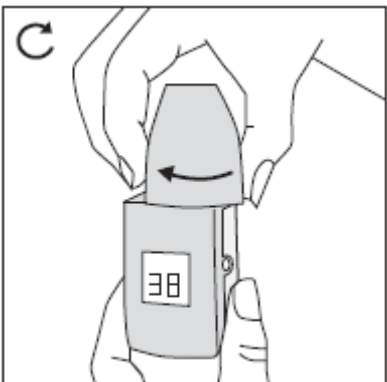
- een ingebouwd blokkeringsmechanisme dat controleert hoe vaak de neusspray kan worden gebruikt;
- een kindveilige dop, die op de neusspray moet worden gezet wanneer die niet wordt gebruikt;
- een elektronische display die
 - aangeeft hoeveel keer de doseerpomp moet worden ingedrukt;
 - het aantal resterende doses toont;
 - toont of de neusspray geblokkeerd of gebruiksklaar is.



Hoe de kindveilige dop te verwijderen en terug te plaatsen



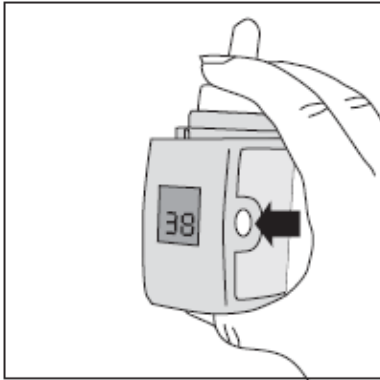
Verwijder de kindveilige dop door op beide zijden van de dop te drukken. Draai de dop dan tegen de klok in en haal hem eraf.



Om de kindveilige dop terug te plaatsen, zet u hem op de neusspray en draait u hem met de klok mee.

Zet na gebruik altijd de kindveilige dop weer op de neusspray.

De Instanyl neusspray klaarmaken



Voordat de neusspray voor de eerste maal gebruikt wordt, moet de doseerpomp vijf keer ingedrukt worden voordat een volledige dosis Instanyl afgegeven wordt.

Tijdens het indrukken komt het product vrij. Daarom geldt:

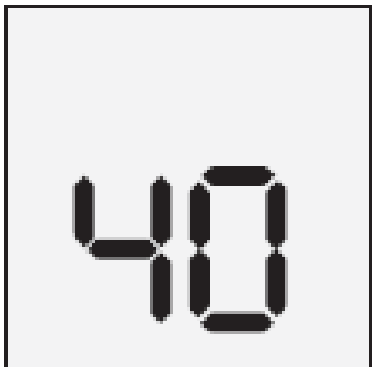
Het indrukken moet worden uitgevoerd in een goed geventileerde ruimte.

De neusspray mag niet op uzelf en andere mensen gericht worden.

Richt niet op oppervlakken en voorwerpen waarmee andere mensen, met name kinderen, in contact kunnen komen.



1. Druk op de witte knop aan de zijkant van de neusspray. De display wordt nu ingeschakeld en er verschijnt 'P5'.
2. Houd de neusspray rechtop en verstuif één keer in de lucht. Op de display verschijnen nu 'P4' en een icoontje met een slot.
3. Druk op de witte knop aan de zijkant als het icoontje met het slot begint te knipperen. Het slot verdwijnt van de display.
4. Houd de neusspray rechtop en verstuif opnieuw in de lucht. Op de display verschijnen nu 'P3' en het slot.
5. Herhaal deze procedure voor 'P2' en 'P1' (druk op de witte knop en verstuif) tot de display het aantal doses in de neusspray (10, 20, 30 of 40 doses) en een knipperend slot weergeeft.



De neusspray is nu gebruiksklaar.

Afhankelijk van de neusspray bedraagt het dosisaantal bij de start 10, 20, 30 of 40.

Hoe gebruikt u de Instanyl neusspray?

De neusspray kan alleen worden gebruikt wanneer het icoontje met het slot niet zichtbaar is op de display.



1. Snuit uw neus wanneer deze verstopt is of wanneer u verkouden bent.
2. U dient te zitten of rechtop te staan.
3. Houd de neusspray rechtop.
4. Druk op de witte knop aan de zijkant van de neusspray (het knipperende icoontje met het slot verdwijnt).
5. Buig uw hoofd licht voorover.
6. Sluit één neusgat door uw vinger tegen de zijkant van uw neus te plaatsen en breng de spraytop in uw andere neusgat.
7. Druk de pomp met twee vingers één keer volledig in terwijl u door de neus inademt.
8. U hoort een klik wanneer de pomp volledig is ingedrukt en de neusspray de dosis heeft afgegeven.
9. Op de display wordt het aantal met één verminderd en het icoontje met het slot wordt even weergegeven.
10. Heeft u na 10 minuten een tweede dosis Instanyl nodig om uw pijn te verlichten, herhaal dan stap 1 tot 7 in het andere neusgat.
11. Maak de spraytop na gebruik altijd schoon met een schoon doekje en gooi dit doekje nadien weg.

Denk eraan op de witte knop aan de zijkant te drukken voordat u de doseerpomp indrukt.

Denk eraan de kindveilige dop na gebruik steeds weer op de neusspray te zetten en te sluiten.



De neusspray geeft maximaal twee doses per doorbraakpijn-episode af.

Na de tweede dosis binnen één uur wordt de neusspray geblokkeerd. Op de display verschijnen dan een slot en een aftellende klok, die toont hoelang de spray nog geblokkeerd blijft (elk zwart vakje staat voor 10 minuten).

Als de tijd verstreken is, begint het slot te knippen.

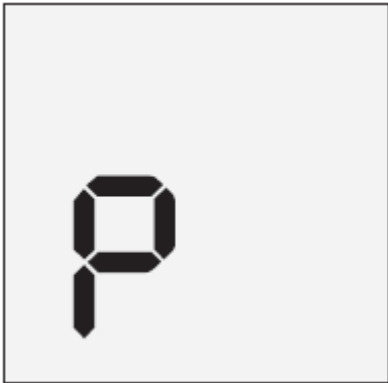
De neusspray is nu gebruiksklaar voor wanneer de volgende doorbraakpijn-episode zich voordoet.

U dient 4 uur te wachten vóór u de volgende doorbraakpijn-episode mag behandelen.

U kunt met Instanyl maximaal 4 doorbraakpijn-episodes per dag behandelen. Als u meer dan 4 doorbraakpijn-episodes per dag ervaart, dient u contact op te nemen met uw arts omdat het nodig kan zijn uw behandeling voor de achtergrondpijn te wijzigen.

De neusspray is leeg wanneer het cijfer 0 en het slot op de display verschijnen.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Alle gebruikte of ongebruikte neusspray moet systematisch worden teruggebracht en worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften of worden teruggebracht naar de apotheek. Raadpleeg uw apotheker.



Als u Instanyl 7 dagen of langer niet heeft gebruikt, moet de pomp opnieuw klaargemaakt worden door eenmaal te verstuiven vóór de volgende dosis wordt genomen. Indien dit nodig is, verschijnt een 'P' op de display.

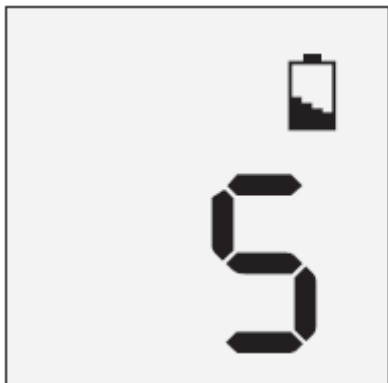
Tijdens het indrukken komt het product vrij. Daarom geldt:

De neusspray moet worden klaargemaakt in een goed geventileerde ruimte.

De neusspray mag niet op uzelf en andere mensen gericht worden.

Richt niet op oppervlakken en voorwerpen waarmee andere mensen, met name kinderen, in contact kunnen komen.

Zodra de spray is klaargemaakt, geeft de display weer hoeveel doses nog over zijn en is de neusspray weer klaar voor gebruik.

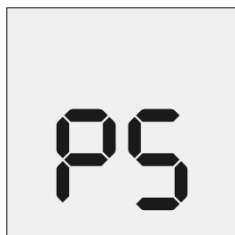


Als op de display een icoontje met een batterij verschijnt, betekent dat dat de batterij bijna leeg is. Het aantal doses op de display verandert naar '5'. Dat is bij benadering het aantal doses dat de neusspray kan afgeven voordat de batterij leeg is en de display uitgeschakeld wordt.

Zodra op de display een icoontje met een batterij verschijnt, wordt aangeraden dat u contact opneemt met uw arts voor een nieuwe neusspray.

Symbolen op de elektronische display

Toelichting



De doseerpomp van de neusspray moet vijf keer ingedrukt worden voordat de neusspray kan worden gebruikt (zie rubriek 'De Instanyl neusspray klaarmaken'). Elke keer dat de pomp ingedrukt wordt, telt de display af (P5, P4, P3, P2 en P1). De neusspray is klaar wanneer de display het aantal doses weergeeft (10, 20, 30 of 40 doses).

Volg de bovenstaande veiligheidsinstructies om de neusspray klaar te maken.



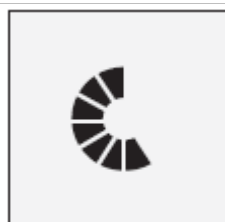
De neusspray is 7 dagen of langer niet gebruikt. Het symbool 'P' verdwijnt van de display wanneer de neusspray opnieuw klaargemaakt wordt door eenmaal te verstuiven.

Volg de bovenstaande veiligheidsinstructies om de neusspray klaar te maken.



SLOT

De neusspray is geblokkeerd en kan niet worden gebruikt. Het icoontje met het slot begint te knipperen wanneer de blokkering is opgeheven. Het symbool verdwijnt van de display wanneer de witte knop aan de zijkant van de neusspray ingedrukt wordt.

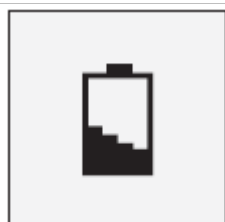


AFTELLENDE KLOK

Geeft aan hoelang de neusspray nog geblokkeerd blijft. De klok telt af. Elk zwart vakje staat voor 10 minuten. De blokkering duurt maximaal 2 uur. Het icoontje met de AFTELLENDE KLOK wordt weergegeven in combinatie met het SLOT.



Het aantal resterende doses in de neusspray. Na elke dosis wordt het aantal op de display met één verminderd. Afhankelijk van de neusspray bedraagt het dosisaantal bij de start 10, 20, 30 of 40.



BATTERIJ

De batterij is bijna leeg. Het aantal doses op de display verandert naar '5'. Dat is bij benadering het aantal doses dat de neusspray kan afgeven voordat de batterij leeg is en de display uitgeschakeld wordt. De batterij kan niet worden vervangen. U dient een nieuwe neusspray te halen.

Bemerkt u dat de neusspray niet werkt zoals beschreven in de 'Gebruiksaanwijzingen', neem dan contact op met uw arts of apotheker.