

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Instanyl 50 mikrogramů/dávka nosní sprej, roztok  
Instanyl 100 mikrogramů/dávka nosní sprej, roztok  
Instanyl 200 mikrogramů/dávka nosní sprej, roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Instanyl 50 mikrogramů/dávka nosní sprej, roztok

Jeden ml roztoku obsahuje fentanyli citras odpovídající fentanylum 500 mikrogramů.  
Jedna dávka (100 mikrolitrů) obsahuje fentanylum 50 mikrogramů.

### Instanyl 100 mikrogramů/dávka nosní sprej, roztok

Jeden ml roztoku obsahuje fentanyli citras odpovídající fentanylum 1 000 mikrogramů.  
Jedna dávka (100 mikrolitrů) obsahuje fentanylum 100 mikrogramů.

### Instanyl 200 mikrogramů/dávka nosní sprej, roztok

Jeden ml roztoku obsahuje fentanyli citras odpovídající fentanylum 2 000 mikrogramů.  
Jedna dávka (100 mikrolitrů) obsahuje fentanylum 200 mikrogramů.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Nosní sprej, roztok (nosní sprej)  
Čirý, bezbarvý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Instanyl je určen k léčbě průlomové bolesti u dospělých pacientů, kteří jsou již na udržovací terapii opioidy z důvodu chronické nádorové bolesti. Průlomová bolest je charakterizována jako přechodné zesílení stávající bolesti, které se může objevit na podkladě jinak kontrolovaného perzistujícího bolestivého stavu.

Pacienti na udržovací terapii opioidy jsou ti, kteří užívají nejméně 60 mg morfinu denně perorálně, nebo nejméně 25 mikrogramů fentanylu za hodinu transdermálně, nebo nejméně 30 mg oxykodonu denně nebo 8 mg hydromorfonu perorálně denně nebo equianalgetickou dávku jiného opioidu po dobu jednoho týdne a déle.

### 4.2 Dávkování a způsob podávání

Léčba má být zahájena a vedena pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou opioidy u pacientů s karcinomem. Lékař musí mít u fentanylu na paměti možnost zneužití, nesprávného použití, vzniku závislosti a předávkování (viz bod 4.4).

#### Dávkování

Dávka přípravku má být individuálně titrována pro každého pacienta, aby bylo úspěšně dosaženo dostatečné analgézie a s výskytem takových nežádoucích účinků, které jsou ještě v toleranci pacienta. Pacient musí být v průběhu titrace dávky pečlivě sledován. Titrace vyšších dávek nutně vyžaduje kontakt s lékařem. Při absenci adekvátní kontroly bolesti je nutné vzít v úvahu možnost hyperalgie, tolerance a progresse základního onemocnění (viz bod 4.4).

Dávka přípravku Instanyl pro léčbu průlomové bolesti není podle klinických studií (viz bod 5.1) závislá na denní udržovací dávce opioidů.

Maximální denní dávka: Použití je možné nejvíce pro čtyři epizody průlomové bolesti, pro každou lze použít ne více než dvě dávky přípravku a ne dříve než po 10 minutách od předešlé aplikace.

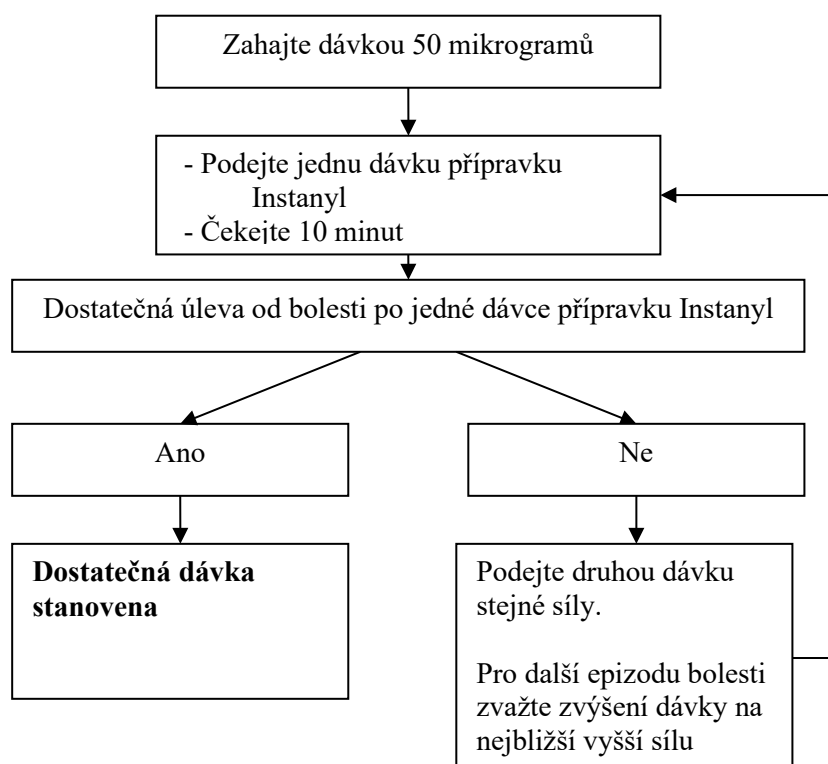
Pacienti mají vyčkat 4 hodiny, než mohou použít Instanyl při další epizodě průlomové bolesti, jak při titraci, tak při udržovací léčbě. Ve výjimečných případech, kdy nová epizoda bolesti nastane dříve, mohou pacienti k potlačení dané epizody použít přípravek Instanyl, ale musí vyčkat nejméně 2 hodiny, než tak učiní. Pokud se u pacienta často objevují epizody průlomové bolesti v intervalech kratších než 4 hodiny nebo pacient udává více než čtyři epizody průlomové bolesti v průběhu 24 hodin, má být po opětovném posouzení bolestivosti zvažena úprava dávky základní opioidní terapie.

#### *Titrace dávky*

Před započítím titrování dávky přípravku Instanyl je předpokladem, že stávající chronická bolest je kontrolována trvalou medikací opioidy, a epizody průlomové bolesti se nevyskytují častěji než čtyřikrát denně.

#### *Postup titrace dávky*

Počáteční dávka by měla být jedna dávka 50 mikrogramů do jednoho nosního průduchu, postupně lze zvyšovat dávku podle potřeby v rozsahu dostupných dávek (50, 100 a 200 mikrogramů). Jestliže není dosaženo dostatečné úlevy od bolesti, stejná dávka může být aplikována nejdříve po 10 minutách od předešlé aplikace. Každý krok titrace (síla dávky) má být zhodnocen v průběhu několika epizod bolesti.



### *Udržovací léčba*

Jestliže dojde ke stanovení dostatečné léčebné dávky podle postupu popsaného výše, pacient užívá tuto udržovací stanovenou dávku přípravku Instanyl. Jestliže pacient cítí nedostatečnou úlevu od bolesti, může být podána dodatečná dávka přípravku ve stejné síle, ne však dříve než po 10 minutách od poslední aplikace.

### *Upravení dávky*

Obecně platí, že udržovací dávka přípravku Instanyl má být zvýšena, jestliže pacient vyžaduje více než jednu dávku k léčbě průlomové bolesti v průběhu několika za sebou následujících epizod bolesti. Po opětovném posouzení bolestivosti má být zvážena úprava dávky základní opioidní léčby, jestliže pacient často udává výskyt epizod průlomové bolesti, ke kterým dochází v intervalech kratších než 4 hodiny nebo více než čtyři epizody průlomové bolesti v průběhu 24 hodin. Pokud nežádoucí účinky přetrvávají nebo jsou nesnesitelné, musí být dávka snížena nebo musí být přípravek Instanyl nahrazen jinými analgetiky.

### *Délka a cíle léčby*

Před zahájením léčby přípravkem Instanyl je třeba se společně s pacientem dohodnout na strategii léčby, včetně délky léčby a jejích cílů a plánu ukončení léčby, v souladu s pokyny pro léčbu bolesti. V průběhu léčby mají být lékař a pacient často v kontaktu, aby bylo možné vyhodnotit, zda je nutné pokračovat v léčbě, zvážit přerušeni léčby a v případě potřeby upravit dávkování. Při absenci adekvátní kontroly bolesti je třeba zvážit možnost hyperalgezie, tolerance a progresse základního onemocnění (viz bod 4.4). Instanyl se nemá používat déle, než je nutné.

### *Přerušeni léčby*

Léčba přípravkem Instanyl má být ihned přerušena, jestliže pacient neudává další výskyt epizod průlomové bolesti. V základní léčbě chronické bolesti je třeba dále pokračovat podle dosavadního schématu.

Jestliže je nutné přerušeni veškeré opioidní léčby, musí pacienta pečlivě sledovat lékař, protože je nezbytné provést sestupnou titraci dávky opioidů z důvodu prevence vzniku náhlých příznaků z vysazení.

### Zvláštní populace

#### *Starší a kachektická populace*

Pro použití přípravku Instanyl u pacientů nad 65 let věku jsou dostupné jen omezené údaje o farmakokinetice, účinnosti a bezpečnosti přípravku. Starší pacienti mohou mít sníženou clearance, prodloužený poločas účinku a vyšší citlivost k fentanylů než mladší pacienti. K používání fentanylů u kachektických (oslabených) pacientů jsou k dispozici jen omezené údaje o farmakokinetice.

U kachektických pacientů může být snížena clearance fentanylů. Proto se doporučuje opatrnost při použití u starších, kachektických a oslabených pacientů.

V klinických studiích se u starších pacientů obvykle dávkování vytitrovalo na nižší účinnou dávku než u pacientů mladších 65 let věku. Při titraci dávky přípravku Instanyl u starších pacientů se doporučuje zvláštní opatrnost.

#### *Porucha funkce jater*

Opatrnosti je třeba při podávání přípravku Instanyl při středně závažné až závažné poruše funkce jater (viz bod 4.4.)

#### *Porucha funkce ledvin*

Opatrnosti je třeba při podávání přípravku Instanyl při středně závažné až závažné poruše funkce ledvin (viz bod 4.4.)

#### *Pediatrická populace*

Dosud nebyla stanovena bezpečnost a účinnost přípravku Instanyl u dětí mladších 18 let. Nejsou k dispozici žádná data.

## Způsob podání

Instanyl je určen pouze k nosnímu podání.

Doporučuje se, aby pacient při aplikaci přípravku Instanyl seděl nebo stál vzpřímeně.

Po každém použití nosního spreje je nutné očistit aplikátor.

*Opatření, kterých je třeba dbát před manipulací s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním*

Před prvním použitím přípravku Instanyl, je třeba nosní sprej připravit k použití.

Je třeba 3 až 4 krát stisknout dávkovač nosního spreje do okamžiku, kdy se objeví jemný aerosol.

V případě, že přípravek není používán po více než 7 dní, musí být před užitím další dávky znovu připraven k použití jedním stisknutím dávkovače.

Během procesu přípravy k použití se trocha přípravku vystříkne do vzduchu. Proto je třeba pacienta poučit, aby přípravu k použití prováděl v dobře větraném prostoru a mířil směrem od sebe a dalších osob a směrem od povrchů a předmětů, se kterými by mohly přijít do kontaktu jiné osoby, zejména děti.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti bez udržovací léčby opioidy, protože zde existuje zvýšené riziko respirační deprese.

Léčba jiné akutní bolesti než bolesti průlomové.

Pacienti léčení léčivými přípravky obsahujícími natrium-oxybutyrát.

Závažná respirační deprese nebo závažné obstrukční onemocnění plic.

Předchozí radioterapie obličeje.

Opakované epizody epistaxe (viz bod 4.4).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Vzhledem k rizikům spojeným s náhodným požitím, nesprávným použitím a zneužitím, které zahrnují i fatální následky, je nutno pacienty a jejich pečovatele poučit, aby přípravek Instanyl uchovávali na bezpečném a zajištěném místě, které není přístupné ostatním.

#### Respirační deprese

U některých pacientů může podání fentanylu vyvolat klinicky významnou respirační depresi, pacient proto musí být sledován z důvodu tohoto rizika. Pacienti s bolestmi, kteří podstupují trvalou terapii pomocí opiátů, jsou schopni si vyvinout toleranci vůči respirační depresi a tím lze nebezpečí vzniku respirační deprese u těchto pacientů snížit. Současné užívání léčivých přípravků, které tlumí aktivitu centrálního nervového systému, může zvýšit nebezpečí vzniku respirační deprese (viz bod 4.5).

#### Chronické plicní onemocnění

U pacientů s chronickým obstrukčním bronchopulmonálním onemocněním může fentanyl vyvolat více závažných nežádoucích účinků. U těchto pacientů mohou opiáty snížit dechovou pohotovost.

#### Riziko plynoucí ze současného užívání se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo podobné látky

Současné používání přípravku Instanyl a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby.

V případě rozhodnutí předepsat přípravek Instanyl současně se sedativy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby. Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

### Porucha funkce ledvin nebo jater

Opatrnosti je třeba při podávání fentanylu při středně závažné až závažné poruše funkce jater nebo ledvin. Vliv poruchy funkce jater a ledvin na farmakokinetiku přípravku Instanyl nebyl dosud vyhodnocen; avšak, při podávání fentanylu intravenózně se ukazuje, že clearance fentanylu je alterována v důsledku poruchy funkce jater a ledvin, která je způsobená změnami v metabolické clearance a plazmatických proteinech.

### Zvýšený nitrolební tlak

Opatrnosti je zapotřebí při použití fentanylu u pacientů se zvýšeným intrakraniálním tlakem, poruchami vědomí nebo v bezvědomí.

Vyšší pozornost vyžaduje rovněž používání přípravku Instanyl u pacientů s mozkovým nádorem nebo poraněním hlavy.

### Srdeční onemocnění

Užívání fentanylu může být spojeno s bradykardií. Fentanyl má být používán s opatrností u pacientů s předchozími nebo stávajícími bradyarytmiemi. Opioidy mohou způsobit hypotenzi, zejména u pacientů s hypovolémií. Proto je při použití přípravku Instanyl u pacientů s hypotenzí a/nebo s hypovolémií třeba opatrnosti.

### Serotoninový syndrom

Při současném podání přípravku Instanyl s léčivými přípravky, které ovlivňují serotonergní neurotransmitterové systémy se doporučuje opatrnost.

K vývoji potenciálně život ohrožujícího serotoninového syndromu může dojít při současném užití se serotonergními léčivými přípravky, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) a s léčivými přípravky, které ovlivňují metabolismus serotoninu (včetně inhibitorů monoaminoxidázy, IMAO). K tomu může dojít v rámci doporučeného dávkování.

Serotoninový syndrom může zahrnovat změny duševního stavu (např. agitovanost, halucinace, koma), nestabilitu autonomního systému (např. tachykardii, kolísání krevního tlaku, hypertermii), neuromuskulární abnormality (např. hyperreflexie, porucha koordinace, rigidita), a/nebo gastrointestinální příznaky (nauzea, zvracení, průjem).

V případě podezření na serotoninový syndrom je nutno ukončit léčbu přípravkem Instanyl.

### Hyperalgezie

Stejně jako u jiných opioidů je třeba v případě nedostatečné kontroly bolesti v reakci na zvýšenou dávku fentanylu vzít v úvahu možnost hyperalgezie navozené opioidy. Může být indikováno snížení dávek fentanylu, ukončení léčby fentanylem nebo přehodnocení léčby.

### Nosní onemocnění

Jestliže se při užívání přípravku Instanyl u pacienta vyskytují opakované epizody epistaxe nebo pociťuje diskomfort v nose, je třeba zvážit jinou aplikační formu pro léčbu průlomové bolesti.

### Běžné nachlazení

Celkový rozsah expozice fentanylu u subjektů s běžným nachlazením, bez předchozího použití nosních slizničních vazokonstriktorů, je srovnatelný se zdravými subjekty. Pro současnou použití nosních slizničních vazokonstriktorů viz bod 4.5.

## Tolerance a porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Po opakovaném podání opioidů, například fentanylu, se může vyvinout tolerance a fyzická a/nebo psychická závislost.

Opakované používání přípravku Instanyl může vést k poruše z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). Vyšší dávka a delší trvání léčby opioidy může riziko vzniku OUD zvýšit. Zneužití nebo úmyslné nesprávné použití přípravku Instanyl může mít za následek předávkování a/nebo úmrtí. U pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) zahrnující poruchy ze zneužívání návykové látky (včetně onemocnění z užívání alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví v osobní anamnéze (např. deprese, úzkost a poruchy osobnosti) je zvýšené riziko vývoje OUD.

Před zahájením léčby přípravkem Instanyl a během léčby je třeba se s pacientem dohodnout na cílech léčby a plánu ukončení léčby (viz bod 4.2). Před léčbou a v jejím průběhu má být pacient rovněž informován o rizicích a známkách OUD. Pokud se tyto známky objeví, pacienti mají být poučeni, že se musí obrátit na svého lékaře.

U pacientů bude zapotřebí sledovat známky snahy o získání další dávky léku (např. příliš časně žádosti o opakované předepsání). To se týká kontroly souběžně užívaných opioidů a psychoaktivních léků (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů se známkami a příznaky OUD se má zvážit konzultace s odborníkem na léčbu závislosti.

## Příznaky z vysazení

Výskyt příznaků z vysazení může být významně ovlivněn použitím opioidních antagonistů (např. naloxon), nebo smíšených opioidních agonistů/antagonistů (např. pentazocin, butorfanol, buprenorfin, nalbufin).

## Poruchy dýchání ve spánku

Opioidy mohou způsobovat poruchy dýchání ve spánku, včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a hypoxie ve spánku. Užívání opioidů zvyšuje riziko výskytu CSA v závislosti na dávce. U pacientů, u kterých se vyskytne CSA, zvažte snížení celkové dávky opioidů.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Současné užívání léčivých přípravků obsahujících natrium-oxybutyrát a fentanyl je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Souběžné podávání fentanylu se serotonergní látkou, jako je inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) nebo inhibitory monoaminoxidázy (MAO), může zvýšit riziko serotoninového syndromu, což je potenciálně život ohrožující stav.

Instanyl se nedoporučuje používat u pacientů, kteří v průběhu předchozích 14 dnů užívali inhibitory monoaminoxidázy (MAO), jelikož při podávání opioidních analgetik bylo zaznamenáno závažné a nepředvídatelné zesílení účinku inhibitorů MAO.

Fentanyl je metabolizován převážně prostřednictvím izoenzymu cytochromu P450 3A4 (CYP3A4), proto se mohou vyskytnout interakce při souběžném podávání přípravku Instanyl s léčivými přípravky ovlivňujícími aktivitu CYP3A4. Při současném podávání s léčivými přípravky, které indukují aktivitu 3A4 se může snížit účinnost přípravku Instanyl. Současné používání přípravku Instanyl se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ritonavir, ketokonazol, itrakonazol, troleandomycin, klarithromycin a nelfinavir) nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. amprenavir, aprepitant, diltiazem,

erythromycin, flukonazol, fosamprenavir a verapamil) může vést k zvýšení plazmatických koncentrací fentanylu, což může potenciálně vyvolat závažné nežádoucí reakce včetně fatální respirační deprese. Pacienti, kteří používají Instanyl současně se středně silnými či silnými inhibitory CYP3A4, mají být dlouhodobě pečlivě sledováni. Zvyšování dávky je třeba provádět s opatrností.

Ve studii farmakokinetických interakcí bylo zjištěno, že při současném používání oxymetazolinu se maximální plazmatické koncentrace intranasálně podávaného fentanylu snížily asi o 50 %, zatímco čas do dosažení  $C_{\max}$  ( $T_{\max}$ ) se zdvojnásobil. Tím může být snížena účinnost přípravku Instanyl. Současné používání nosních dekonjestantů se nedoporučuje (viz bod 5.2).

Současné podávání přípravku Instanyl s jinými látkami tlumícími centrální nervový systém (včetně opioidů, sedativ, hypnotik, celkových anestetik, fenothiazinů, trankvilizérů, antihistaminik se sedativním účinkem a alkoholu), myorelaxancií a gabapentinoidů (gabapentin a pregabalin) může vyvolat zesílení těchto účinků: může nastat hypoventilace, hypotenze, hluboká sedace, respirační deprese, kóma nebo úmrtí. Proto podávání kteréhokoli z těchto léčivých přípravků současně s přípravkem Instanyl vyžaduje zvláštní péči a sledování pacienta.

Současné užívání opioidů spolu se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a úmrtí v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4).

Nedoporučuje se současné podávání smíšených agonistů/antagonistů opioidů (např. buprenorfin, nalbufin, pentazocin). Mají totiž vysokou afinitu vůči opioidním receptorům s relativně nízkou vnitřní (intrinsic) aktivitou, a proto částečně antagonizují analgetický účinek fentanylu a mohou vyvolat příznaky z vysazení u pacientů závislých na opioidech.

Současné používání přípravku Instanyl s jinými intranasálními léčivými přípravky (kromě oxymetazolinu) nebylo v klinických studiích hodnoceno. Doporučuje se, aby při souběžné léčbě průvodních onemocnění, která lze léčit intranasální cestou, byly zváženy alternativní způsoby podávání.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Adekvátní údaje o použití fentanylu u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Instanyl nemá být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné a pokud přínos nepřeváží rizika.

Po dlouhodobé léčbě může fentanyl vyvolat příznaky z vysazení u novorozence. Nedoporučuje se podávat fentanyl během průběhu porodu a vybavení plodu (včetně císařského řezu), protože fentanyl prochází placentou a může u novorozence vyvolat respirační depresi. Pokud byl Instanyl podán, je nutno mít k okamžité dispozici antidotum pro dítě.

##### Kojení

Fentanyl přechází do mateřského mléka a může vyvolávat sedaci a respirační depresi u kojeného dítěte. Kojící ženy nemají fentanyl používat a kojení nemají znovu zahájit dříve než 5 dní po posledním podání fentanylu.

##### Fertilita

Data pro hodnocení účinku na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Ve studiích na zvířatech bylo pozorováno zhoršení fertility u samců i samic při sedativních dávkách (viz bod 5.3).



#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

O účinku opioidních analgetik je však známo, že snižují duševní a/nebo tělesné schopnosti potřebné k řízení vozidel či obsluze strojů. Pacienti léčení přípravkem Instanyl mají být poučeni, že nemají řídit či obsluhovat stroje. Instanyl může vyvolat ospalost, závrať, poruchy zraku či jiné nežádoucí účinky, které by mohly ovlivnit jejich schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Shrnutí bezpečnostního profilu

Při použití přípravku Instanyl je třeba očekávat typické nežádoucí účinky charakteristické pro opioidy. Většina z nich obvykle ustane nebo se zmírní při kontinuálním používání přípravku. Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky patří respirační deprese (která může vést až k apnoe či zástavě dechu), dekompenzace oběhu, hypotenze a šok. Všichni pacienti musí být pečlivě sledováni z hlediska výskytu těchto nežádoucích účinků.

V následující tabulce jsou uvedeny nežádoucí účinky, které byly v klinických studiích pro přípravek Instanyl považovány přinejmenším za možná související s léčbou.

##### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Ke zhodnocení četnosti výskytu nežádoucích účinků byly použity následující kategorie: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ) a velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny při podávání přípravku Instanyl a/nebo dalších přípravků obsahujících fentanyl během klinických studií a ze zkušeností z období po uvedení přípravku na trh:

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Není známo</b>
Poruchy imunitního systému			Anafylaktický šok, anafylaktická reakce, hypersenzitivita
Psychiatrické poruchy		Insomnie	Halucinace, delirium, závislost na léku (návyk) zneužití léku
Poruchy nervového systému	Somnolence, závratě, bolest hlavy	Sedace, myoklonus, parestézie, dysestezie, dysgeuzie	Křeče, ztráta vědomí
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo	Kinetóza	
Srdeční poruchy		Hypotenze	
Cévní poruchy	Zčervenání, návaly horka		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Podráždění v hrdle	Respirační deprese, epistaxe, vřed v nose, rýma	Perforace nosní přepážky, dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, zvracení	Zácpa, zánět ústní dutiny, sucho v ústech	Průjem
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Hyperhidróza	Bolesti kůže, pruritus	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Pyrexie	Únava, malátnost, periferní edém, syndrom z vysazení léku*, syndrom z vysazení léku u novorozenců, léková tolerance
Poranění, otravy a procedurální komplikace			Pád

\*po transmukózním podání fentanylu byly pozorovány příznaky z vysazení opioidů, jako je nauzea, zvracení, průjem, úzkost, zimnice, třes a pocení

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### Tolerance

Při opakovaném použití se může vyvinout tolerance.

##### Závislost na léku

Opakované používání přípravku Instanyl může vést k závislosti na léku, a to i při terapeutických dávkách. Riziko závislosti na léku se může lišit v závislosti na individuálních rizikových faktorech pacienta, dávce a délce léčby opioidy (viz bod 4.4).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

### Symptomy

Očekává se, že projevy a příznaky předávkování fentanylem budou odpovídat zesíleným farmakologickým účinkům fentanylu, např. letargie, koma a těžká respirační deprese. Dalšími projevy

mohou být hypotermie, snížený svalový tonus, bradykardie a hypotenze. Mezi projevy toxicity patří hluboká sedace, ataxie, mióza, křeče a respirační deprese, která je hlavním symptomem. Při předávkování fentanylem byla rovněž pozorována toxická leukoencefalopatie.

V případě předávkování fentanylem byly pozorovány případy Cheyneova-Stokesova dýchání, zejména u pacientů se srdečním selháním v anamnéze.

### Léčba

Ke zvládnutí respirační deprese je třeba zahájit okamžitá protipatření včetně tělesné či verbální stimulace pacienta. Poté může následovat podání specifického antagonisty opioidů, např. naloxonu. Respirační deprese po předávkování může trvat déle než účinek antagonisty opioidů. Poločas antagonisty může být krátký, proto může být nutné opakované podání nebo kontinuální infúze. Zrušení narkotického účinku může vyvolat akutní nástup bolesti a uvolnění katecholaminů.

Pokud to vyžaduje klinická situace, je třeba zajistit a udržovat průchodnost dýchacích cest, např. za použití ústního vzduchovodu či endotracheální intubace, dle potřeby je nutno podávat kyslík a zavést podpurnou či řízenou ventilaci. Dále je nutné udržovat adekvátní tělesnou teplotu a zajistit příjem tekutin.

Jestliže dojde k závažné či přetrvávající hypotenzii, je třeba zvážit možnost hypovolémie a tento stav má být léčen adekvátním parenterálním podáním tekutin.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Analgetika, opioidy, ATC kód: N02AB03

#### Mechanismus účinku

Fentanyl je opioidní analgetikum, které má vazební afinitu primárně k opioidním  $\mu$ -receptorům, pro které je čistým agonistou, má nízkou vazební afinitu vůči  $\delta$ -a  $\kappa$ -opioidním receptorům. Jeho základním terapeutickým účinkem je analgezie. Sekundárními farmakologickými účinky jsou respirační deprese, bradykardie, hypotermie, zácpa, mióza, fyzická závislost a euforie.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku Instanyl (50, 100 a 200 mikrogramů) byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, zkřížených, placebem kontrolovaných pilotních studiích u 279 dospělých pacientů s rakovinou a tolerancí vůči opioidům (ve věku 32 až 86 let) s průlomovou bolestí (PB). Pacienti měli průměrně 1 až 4 epizody průlomové bolesti denně při nastavené udržovací opioidní terapii. Pacienti ve druhé pilotní studii se předtím již účastnili farmakokinetické studie pro Instanyl nebo první pilotní studie.

Klinické studie prokázaly účinnost a bezpečnost přípravku Instanyl. Nebyla zjištěna jednoznačná korelace mezi udržovací dávkou opioidů a dávkou přípravku Instanyl, nicméně ve druhé pilotní studii se ukázalo, že pacienti, kteří užívali nízkou udržovací dávku opioidů, obvykle dosahovali efektivní úlevy od bolesti s nižší silou přípravku Instanyl ve srovnání s pacienty, kteří užívali vysoké udržovací dávky opioidů. Toto pozorování bylo nejzřetelnější u pacientů, kteří užívali Instanyl 50 mikrogramů. V klinických studiích u onkologických pacientů byly nejčastěji užívané dávky 100 a 200 mikrogramů; při léčbě PB doprovázející onkologické onemocnění však má být optimální dávka přípravku Instanyl pro daného pacienta dosažena titrací (viz bod 4.2).

Všechny tři síly přípravku Instanyl prokázaly statisticky významně ( $p < 0,001$ ) vyšší rozdíl v intenzitě bolesti po 10 minutách ( $PID_{10}$ ) ve srovnání s placebem. Navíc dosáhl Instanyl signifikantně lepšího

účinku ve srovnání s placebem na zmírnění BP za 10, 20, 40 a 60 minut po podání. Výsledky souhrnného PID po 60 minutách (SPID<sub>0-60</sub>) ukázaly, že všechny síly přípravku Instanyl měly signifikantně vyšší průměrné SPID<sub>0-60</sub> skóre ve srovnání s placebem ( $p < 0,001$ ), což prokazuje lepší úlevu od bolesti po podání přípravku Instanyl proti placebo v průběhu 60 minut.

Bezpečnost a účinnost přípravku Instanyl byla hodnocena u pacientů, kteří přípravek užívali při nástupu epizody průlomové bolesti. Instanyl nemá být používán preventivně.

Klinické zkušenosti s přípravkem Instanyl u pacientů již léčených opioidy v dávce odpovídající  $\geq 500$  mg/den morfinu nebo  $\geq 200$  mikrogramů/hod transdermálního fentanylu jsou omezené.

Instanyl v dávkách nad 400 mikrogramů nebyl v klinických studiích hodnocen.

Opioidy mohou ovlivňovat osu hypothalamus-hypofýza-nadledviny nebo reprodukční osu. Některé změny zahrnují zvýšení hladiny prolaktinu v séru a snížení hladin kortizolu a testosteronu v plazmě. Klinické známky a příznaky mohou být projevem těchto hormonálních změn.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Fentanyl je vysoce lipofilní. Fentanyl vykazuje tříkompartmentovou distribuční kinetiku. Údaje získané u zvířat ukazují, že po vstřebání je fentanyl rychle distribuován do mozku, srdce, plic, ledvin a sleziny, a následně pomaleji redistribuován do svalů a tukové tkáně. Vazba fentanylu na proteiny krevní plazmy činí přibližně 80 %. Absolutní biologická dostupnost přípravku Instanyl je přibližně 89 %.

Klinické údaje ukazují, že fentanyl je velmi rychle absorbován nosní sliznicí. Podávání přípravku Instanyl v jednorázových dávkách v rozmezí od 50 do 200 mikrogramů fentanylu v jedné dávce u onkologických pacientů s tolerancí vůči opioidům vedlo k rychlému dosažení hladiny  $C_{max}$  0,35 až 1,2 ng/ml. Odpovídající střední hodnota  $T_{max}$  je 12-15 minut. Ve studii zaměřené na proporcionalitu dávky byly u zdravých dobrovolníků pozorovány vyšší hodnoty  $T_{max}$ .

### Distribuce

Po intravenózním podání fentanylu je iničiální distribuční poločas asi 6 minut a podobný poločas je pozorován po intranasálním podání přípravku Instanyl. Eliminační poločas pro Instanyl činí u onkologických pacientů přibližně 3 - 4 hodin.

### Biotransformace

Fentanyl je metabolizován převážně v játrech prostřednictvím CYP3A4. Jeho hlavní metabolit norfentanyl je neaktivní.

### Eliminace

Asi 75 % fentanylu je vyloučeno močí, většinou ve formě neaktivních metabolitů, méně než 10 % je vyloučeno jako nezměněná léčivá látka. Asi 9 % dávky lze prokázat ve stolici, převážně ve formě metabolitů.

### Linearita

Instanyl vykazuje lineární kinetiku. U zdravých subjektů byla potvrzena linearita dávky v rozmezí 50 mikrogramů až 400 mikrogramů přípravku Instanyl.

Studie lékových interakcí byla provedena s nosním slizničním vazokonstriktorem (oxymetazolin). Pacienti s alergickou rýmou užívali oxymetazolin nosní sprej 1 hodinu před podáním přípravku Instanyl. Po porovnání bylo dosaženo srovnatelné biologické dostupnosti fentanylu (AUC), s použitím i bez použití oxymetazolinu, ale  $C_{max}$  fentanylu se snížila a  $T_{max}$  se zvýšil na dvojnásobek při

podání oxymetazolinu. Celkový rozsah expozice fentanylu u subjektů s alergickou rýmou bez předchozí léčby nosním vazokonstriktorem je srovnatelný se zdravými subjekty. Je třeba se vyhnout současnému používání nosních vazokonstriktorů (viz bod 4.5).

### Bioekvivalence

Farmakokinetické studie potvrzují, že Instanyl v jednodávkové formě a Instanyl ve vícedávkové formě nosního spreje jsou bioekvivalentní.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání genotoxicity a karcinogenity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích fertility a raného embryonálního vývoje prováděných na potkanech byl při vysokých dávkách (300 µg/kg/den s.c.) pozorován samci přenášený účinek, který odpovídá sedativním účinkům fentanylu ve studiích na zvířatech. Dále studie na samicích potkanů prokázaly snížení fertility a zvýšení embryonální mortality. Novější studie ukazují, že tyto účinky na embryo byly vyvolány maternální toxicitou a nikoliv přímým účinkem látky na vyvíjející se embryo. Ve studii prenatalního a postnatalního vývoje bylo procento přežití potomků signifikantně sníženo u dávek, které mírně snížily hmotnost matky. Tento účinek by mohl být buď důsledkem změněné mateřské péče, nebo přímým účinkem fentanylu na mláďata. Účinky na tělesný vývoj a chování potomků nebyly pozorovány. Teratogenní účinky nebyly prokázány.

Studie lokální snášenlivosti s přípravkem Instanyl u miniprasat prokázaly, že podávání přípravku Instanyl je dobře tolerováno.

Studie karcinogenity (26týdenní dermální alternativní biologické zkoušky na Tg.AC transgenních myších; dvouletá studie subkutánní karcinogenity na potkanech) s fentanylem neodhalily žádná zjištění svědčící o onkogenním potenciálu. Hodnocení vzorků mozku ze studie karcinogenity u potkanů odhalilo mozkové léze u zvířat, kterým byly podávány vysoké dávky fentanylu citrátu. Význam těchto nálezů pro člověka není známý.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného  
Čištěná voda

### **6.2 Inkompatibility**

Nejsou známy.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.  
Chraňte před mrazem.  
Uchovávejte lahvičku ve svislé poloze.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička (hnědé sklo, třídy 1) s dávkovacím zařízením a ochranným krytem uložená v pouzdře s dětským bezpečnostním uzávěrem.

Přípravek je dostupný v dále uvedených velikostech balení:

### Instanyl 50 mikrogramů/dávka nosní sprej, roztok

1,8 ml, které obsahuje fentanylum 0,90 mg, umožňuje uvolnit 10 dávek o síle 50 mikrogramů

2,9 ml, které obsahuje fentanylum 1,45 mg, umožňuje uvolnit 20 dávek o síle 50 mikrogramů

5,0 ml, které obsahuje fentanylum 2,50 mg, umožňuje uvolnit 40 dávek o síle 50 mikrogramů

### Instanyl 100 mikrogramů/dávka nosní sprej, roztok

1,8 ml, které obsahuje fentanylum 1,80 mg, umožňuje uvolnit 10 dávek o síle 100 mikrogramů

2,9 ml, které obsahuje fentanylum 2,90 mg, umožňuje uvolnit 20 dávek o síle 100 mikrogramů

5,0 ml, které obsahuje fentanylum 5,00 mg, umožňuje uvolnit 40 dávek o síle 100 mikrogramů

### Instanyl 200 mikrogramů/dávka nosní sprej, roztok

1,8 ml, které obsahuje fentanylum 3,60 mg, umožňuje uvolnit 10 dávek o síle 200 mikrogramů

2,9 ml, které obsahuje fentanylum 5,80 mg, umožňuje uvolnit 20 dávek o síle 200 mikrogramů

5,0 ml, které obsahuje fentanylum 10,00 mg, umožňuje uvolnit 40 dávek o síle 200 mikrogramů

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Z důvodu možného zneužití fentanylu a možného zbytku roztoku, používaný i nepoužívaný roztok v nosním spreji musí být vždy znovu uložen v pouzdře s dětským bezpečnostním uzávěrem a musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky, nebo vrácen do lékárny.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Dánsko  
medinfoEMEA@takeda.com

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

### Instanyl 50 mikrogramů/dávka nosní sprej, roztok

EU/1/09/531/001-003

### Instanyl 100 mikrogramů/dávka nosní sprej, roztok

EU/1/09/531/004-006

### Instanyl 200 mikrogramů/dávka nosní sprej, roztok

EU/1/09/531/007-009

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. července 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 1. července 2019

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Instanyl 50 mikrogramů nosní sprej, roztok v jednodávkovém obalu  
Instanyl 100 mikrogramů nosní sprej, roztok v jednodávkovém obalu  
Instanyl 200 mikrogramů nosní sprej, roztok v jednodávkovém obalu

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ Složení

### Instanyl 50 mikrogramů nosní sprej, roztok v jednodávkovém obalu

Jedno jednodávkové balení obsahuje jednu dávku (100 mikrolitrů) fentanyli citras odpovídající fentanylum 50 mikrogramů.

### Instanyl 100 mikrogramů nosní sprej, roztok v jednodávkovém obalu

Jedno jednodávkové balení obsahuje jednu dávku (100 mikrolitrů) fentanyli citras odpovídající fentanylum 100 mikrogramů.

### Instanyl 200 mikrogramů nosní sprej, roztok v jednodávkovém obalu

Jedno jednodávkové balení obsahuje jednu dávku (100 mikrolitrů) fentanyli citras odpovídající fentanylum 200 mikrogramů.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Nosní sprej, roztok (nosní sprej)  
Čirý, bezbarvý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Instanyl je určen k léčbě průlomové bolesti u dospělých pacientů, kteří jsou již na udržovací terapii opioidy z důvodu chronické nádorové bolesti. Průlomová bolest je charakterizována jako přechodné zesílení stávající bolesti, které se může objevit na podkladě jinak kontrolovaného perzistujícího bolestivého stavu.

Pacienti na udržovací terapii opioidy jsou ti, kteří užívají nejméně 60 mg morfinu denně perorálně, nebo nejméně 25 mikrogramů fentanylu za hodinu transdermálně, nebo nejméně 30 mg oxycodonu denně nebo 8 mg hydromorfonu perorálně denně nebo equianalgetickou dávku jiného opioidu po dobu jednoho týdne a déle.

### 4.2 Dávkování a způsob podávání

Léčba má být zahájena a vedena pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou opioidy u pacientů s karcinomem. Lékař musí mít u fentanylu na paměti možnost zneužití, nesprávného použití, vzniku závislosti a předávkování (viz bod 4.4).

#### Dávkování

Dávka přípravku má být individuálně titrována pro každého pacienta, aby bylo úspěšně dosaženo dostatečné analgezie a s výskytem takových nežádoucích účinků, které jsou ještě v toleranci pacienta. Pacient musí být v průběhu titrace dávky pečlivě sledován. Titrace vyšších dávek nutně vyžaduje kontakt s lékařem. Při absenci adekvátní kontroly bolesti je nutné vzít v úvahu možnost hyperalgezie, tolerance a progresse základního onemocnění (viz bod 4.4).



Dávka přípravku Instanyl pro léčbu průlomové bolesti není podle klinických studií (viz bod 5.1) závislá na denní udržovací dávce opioidů.

Maximální denní dávka: Použití je možné nejvíce pro čtyři epizody průlomové bolesti, pro každou lze použít ne více než dvě dávky přípravku a ne dříve než po 10 minutách od předešlé aplikace.

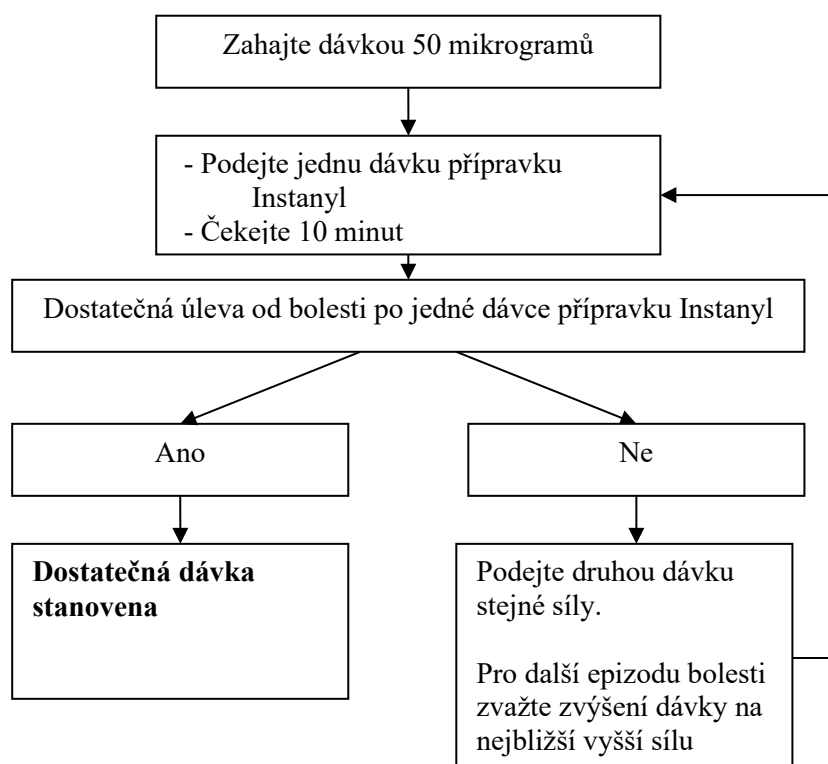
Pacienti mají vyčkat 4 hodiny, než mohou použít Instanyl při další epizodě průlomové bolesti, jak při titraci, tak při udržovací léčbě. Ve výjimečných případech, kdy nová epizoda bolesti nastane dříve, mohou pacienti k potlačení dané epizody použít přípravek Instanyl, ale musí vyčkat nejméně 2 hodiny, než tak učiní. Pokud se u pacienta často objevují epizody průlomové bolesti v intervalech kratších než 4 hodiny nebo pacient udává více než čtyři epizody průlomové bolesti v průběhu 24 hodin, má být po opětovném posouzení bolestivosti zvažena úprava dávky základní opioidní terapie.

#### *Titrace dávky*

Před započítím titrování dávky přípravku Instanyl je předpokladem, že stávající chronická bolest je kontrolována trvalou medikací opioidy, a epizody průlomové bolesti se nevyskytují častěji než čtyřikrát denně.

#### *Postup titrace dávky*

Počáteční dávka by měla být jedna dávka 50 mikrogramů do jednoho nosního průduchu, postupně lze zvyšovat dávku podle potřeby v rozsahu dostupných dávek (50, 100 a 200 mikrogramů). Jestliže není dosaženo dostatečné úlevy od bolesti, stejná dávka může být aplikována nejdříve po 10 minutách od předešlé aplikace. Každý krok titrace (síla dávky) má být zhodnocen v průběhu několika epizod bolesti.



#### *Udržovací léčba*

Jestliže dojde ke stanovení dostatečné léčebné dávky podle postupu popsaného výše, pacient užívá tuto udržovací stanovenou dávku přípravku Instanyl. Jestliže pacient cítí nedostatečnou úlevu od bolesti, může být podána dodatečná dávka přípravku ve stejné síle, ne však dříve než po 10 minutách od poslední aplikace.

### *Upravení dávky*

Obecně platí, že udržovací dávka přípravku Instanyl má být zvýšena, jestliže pacient vyžaduje více než jednu dávku k léčbě průlomové bolesti v průběhu několika za sebou následujících epizod bolesti. Po opětovném posouzení bolestivosti má být zvážena úprava dávky základní opioidní léčby, jestliže pacient často udává výskyt epizod průlomové bolesti, ke kterým dochází v intervalech kratších než 4 hodiny nebo více než čtyři epizody průlomové bolesti v průběhu 24 hodin.

Pokud nežádoucí účinky přetrvávají nebo jsou nesnesitelné, musí být dávka snížena nebo musí být přípravek Instanyl nahrazen jinými analgetiky.

### *Délka a cíle léčby*

Před zahájením léčby přípravkem Instanyl je třeba se společně s pacientem dohodnout na strategii léčby, včetně délky léčby a jejích cílů a plánu ukončení léčby, v souladu s pokyny pro léčbu bolesti. V průběhu léčby mají být lékař a pacient často v kontaktu, aby bylo možné vyhodnotit, zda je nutné pokračovat v léčbě, zvážit přerušování léčby a v případě potřeby upravit dávkování. Při absenci adekvátní kontroly bolesti je třeba zvážit možnost hyperalgezie, tolerance a progresu základního onemocnění (viz bod 4.4). Instanyl se nemá používat déle, než je nutné.

### *Přerušování léčby*

Léčba přípravkem Instanyl má být ihned přerušena, jestliže pacient neudává další výskyt epizod průlomové bolesti. V základní léčbě chronické bolesti je třeba dále pokračovat podle dosavadního schématu.

Jestliže je nutné přerušování veškeré opioidní léčby, musí pacienta pečlivě sledovat lékař, protože je nezbytné provést sestupnou titraci dávky opioidů z důvodu prevence vzniku náhlých příznaků z vysazení.

### Zvláštní populace

#### *Starší a kachektická populace*

Pro použití přípravku Instanyl u pacientů nad 65 let věku jsou dostupné jen omezené údaje o farmakokinetice, účinnosti a bezpečnosti přípravku. Starší pacienti mohou mít sníženou clearance, prodloužený poločas účinku a vyšší citlivost k fentanylů než mladší pacienti. K používání fentanylů u kachektických (oslabených) pacientů jsou k dispozici jen omezené údaje o farmakokinetice.

U kachektických pacientů může být snížena clearance fentanylů. Proto se doporučuje opatrnost při použití u starších, kachektických a oslabených pacientů.

V klinických studiích se u starších pacientů obvykle dávkování vytitrovalo na nižší účinnou dávku než u pacientů mladších 65 let věku. Při titraci dávky přípravku Instanyl u starších pacientů se doporučuje zvláštní opatrnost.

#### *Porucha funkce jater*

Opatrnosti je třeba při podávání přípravku Instanyl při středně závažné až závažné poruše funkce jater (viz bod 4.4.)

#### *Porucha funkce ledvin*

Opatrnosti je třeba při podávání přípravku Instanyl při středně závažné až závažné poruše funkce ledvin (viz bod 4.4.)

#### *Pediatrická populace*

Dosud nebyla stanovena bezpečnost a účinnost přípravku Instanyl u dětí mladších 18 let. Nejsou k dispozici žádná data.

### Způsob podání

Instanyl je určen pouze k nosnímu podání.

Doporučuje se, aby pacient při aplikaci přípravku Instanyl seděl nebo stál vzpřímeně.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti bez udržovací léčby opioidy, protože zde existuje zvýšené riziko respirační deprese.

Léčba jiné akutní bolesti než bolesti průlomové.

Pacienti léčení léčivými přípravky obsahujícími natrium-oxybutyrát.

Závažná respirační deprese nebo závažné obstrukční onemocnění plic.

Předchozí radioterapie obličeje.

Opakované epizody epistaxe (viz bod 4.4).

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vzhledem k rizikům spojeným s náhodným požitím, nesprávným použitím a zneužitím, které zahrnují i fatální následky, je nutno pacienty a jejich pečovatele poučit, aby přípravek Instanyl uchovávali na bezpečném a zajištěném místě, které není přístupné ostatním.

#### Respirační deprese

U některých pacientů může podání fentanylu vyvolat klinicky významnou respirační depresi, pacient proto musí být sledován z důvodu tohoto rizika. Pacienti s bolestmi, kteří podstupují trvalou terapii pomocí opiátů, jsou schopni si vyvinout toleranci vůči respirační depresi, a tím lze nebezpečí vzniku respirační deprese u těchto pacientů snížit. Současné užívání léčivých přípravků, které tlumí aktivitu centrálního nervového systému, může zvýšit nebezpečí vzniku respirační deprese (viz bod 4.5).

#### Chronické plicní onemocnění

U pacientů s chronickým obstrukčním bronchopulmonálním onemocněním může fentanyl vyvolat více závažných nežádoucích účinků. U těchto pacientů mohou opiáty snížit dechovou pohotovost.

#### Riziko plynoucí ze současného užívání se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo podobné látky

Současné používání přípravku Instanyl a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Instanyl současně se sedativy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku, na nejkratší možnou dobu léčby. Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

#### Porucha funkce ledvin nebo jater

Opatrnosti je třeba při podávání fentanylu při středně závažné až závažné poruše funkce jater nebo ledvin. Vliv poruchy funkce jater a ledvin na farmakokinetiku přípravku Instanyl nebyl dosud vyhodnocen; avšak při podávání fentanylu intravenózně se ukazuje, že clearance fentanylu je alterována v důsledku poruchy funkce jater a ledvin, která je způsobena změnami v metabolické clearance a plazmatických proteinech.

#### Zvýšený nitrolební tlak

Opatrnosti je zapotřebí při použití fentanylu u pacientů se zvýšeným intrakraniálním tlakem, poruchami vědomí nebo v bezvědomí.

Vyšší pozornost vyžaduje rovněž používání přípravku Instanyl u pacientů s mozkovým nádorem nebo poraněním hlavy.

## Srdeční onemocnění

Užívání fentanylu může být spojeno s bradykardií. Fentanyl má být používán s opatrností u pacientů s předchozími nebo stávajícími bradyarytmiemi. Opioidy mohou způsobit hypotenzi, zejména u pacientů s hypovolémií. Proto je při použití přípravku Instanyl u pacientů s hypotenzí a/nebo s hypovolémií třeba opatrnosti.

## Serotoninový syndrom

Při současném podání přípravku Instanyl s léčivými přípravky, které ovlivňují serotonergní neurotransmiterové systémy se doporučuje opatrnost.

K vývoji potenciálně život ohrožujícího serotoninového syndromu může dojít při současném užití se serotonergními léčivými přípravky, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) a s léčivými přípravky, které ovlivňují metabolismus serotoninu (včetně inhibitorů monoaminoxidázy, IMAO). K tomu může dojít v rámci doporučeného dávkování.

Serotoninový syndrom může zahrnovat změny duševního stavu (např. agitovanost, halucinace, koma), nestabilitu autonomního systému (např. tachykardii, kolísání krevního tlaku, hypertermii), neuromuskulární abnormality (např. hyperreflexie, porucha koordinace, rigidita), a/nebo gastrointestinální příznaky (nauzea, zvracení, průjem).

V případě podezření na serotoninový syndrom je nutno ukončit léčbu přípravkem Instanyl

## Hyperalgezie

Stejně jako u jiných opioidů je třeba v případě nedostatečné kontroly bolesti v reakci na zvýšenou dávku fentanylu vzít v úvahu možnost hyperalgezie navozené opioidy. Může být indikováno snížení dávek fentanylu, ukončení léčby fentanylem nebo přehodnocení léčby.

## Nosní onemocnění

Jestliže se při užívání přípravku Instanyl u pacienta vyskytují opakované epizody epistaxe nebo pociťuje diskomfort v nose, je třeba zvážit jinou aplikační formu pro léčbu průlomové bolesti.

## Běžné nachlazení

Celkový rozsah expozice fentanylu u subjektů s běžným nachlazením, bez předchozího použití nosních slizničních vazokonstriktorů je srovnatelný se zdravými subjekty. Pro současné použití nosních slizničních vazokonstriktorů viz bod 4.5.

## Tolerance a porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Po opakovaném podání opioidů, například fentanylu, se může vyvinout tolerance a fyzická a/nebo psychická závislost.

Opakované používání přípravku Instanyl může vést k poruše z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). Vyšší dávka a delší trvání léčby opioidy může riziko vzniku OUD zvýšit. Zneužití nebo úmyslné nesprávné použití přípravku Instanyl může mít za následek předávkování a/nebo úmrtí. U pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) zahrnující poruchy ze zneužívání návykové látky (včetně onemocnění z užívání alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví v osobní anamnéze (např. deprese, úzkost a poruchy osobnosti) je zvýšené riziko vývoje OUD.

Před zahájením léčby přípravkem Instanyl a během léčby je třeba se s pacientem dohodnout na cílech léčby a plánu ukončení léčby (viz bod 4.2). Před léčbou a v jejím průběhu má být pacient rovněž informován o rizicích a známkách OUD. Pokud se tyto známky objeví, pacienti mají být poučeni, že se musí obrátit na svého lékaře.

U pacientů bude zapotřebí sledovat známky snahy o získání další dávky léku (např. příliš časně žádosti o opakované předepsání). To se týká kontroly souběžně užívaných opioidů a psychoaktivních léků (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů se známkami a příznaky OUD se má zvážit konzultace s odborníkem na léčbu závislosti.

#### Příznaky z vysazení

Výskyt příznaků z vysazení může být významně ovlivněn použitím opioidních antagonistů (např. naloxon) nebo smíšených opioidních agonistů/antagonistů (např. pentazocin, butorfanol, buprenorfin, nalbufin).

#### Poruchy dýchání ve spánku

Opioidy mohou způsobovat poruchy dýchání ve spánku, včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a hypoxie ve spánku. Užívání opioidů zvyšuje riziko výskytu CSA v závislosti na dávce. U pacientů, u kterých se vyskytne CSA, zvažte snížení celkové dávky opioidů.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Současné užívání léčivých přípravků obsahujících natrium-oxybutyrát a fentanylu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Souběžné podávání fentanylu se serotonergní látkou, jako je inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) nebo inhibitory monoaminoxidázy (MAO), může zvýšit riziko serotoninového syndromu, což je potenciálně život ohrožující stav.

Instanyl se nedoporučuje používat u pacientů, kteří v průběhu předchozích 14 dnů užívali inhibitory monoaminoxidázy (MAO), jelikož při podávání opioidních analgetik bylo zaznamenáno závažné a nepředvídatelné zesílení účinku inhibitorů MAO.

Fentanyl je metabolizován převážně prostřednictvím izoenzymu cytochromu P450 3A4 (CYP3A4), proto se mohou vyskytnout interakce při souběžném podávání přípravku Instanyl s léčivými přípravky ovlivňujícími aktivitu CYP3A4. Při současném podávání s léčivými přípravky, které indukují aktivitu 3A4, se může snížit účinnost přípravku Instanyl. Současné používání přípravku Instanyl se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ritonavir, ketokonazol, itraconazol, troleandomycin, klarithromycin a nelfinavir) nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. amprenavir, aprepitant, diltiazem, erythromycin, flukonazol, fosamprenavir a verapamil) může vést k zvýšení plazmatických koncentrací fentanylu, což může potenciálně vyvolat závažné nežádoucí reakce včetně fatální respirační deprese. Pacienti, kteří používají Instanyl současně se středně silnými či silnými inhibitory CYP3A4, mají být dlouhodobě pečlivě sledováni. Zvyšování dávky je třeba provádět s opatrností.

Ve studii farmakokinetických interakcí bylo zjištěno, že při současném používání oxymetazolinu se maximální plazmatické koncentrace intranasálně podávaného fentanylu snížily asi o 50 %, zatímco čas do dosažení  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) se zdvojnásobil. Tím může být snížena účinnost přípravku Instanyl. Současné používání nosních dekongestantů se nedoporučuje (viz bod 5.2).

Současné podávání přípravku Instanyl s jinými látkami tlumícími centrální nervový systém (včetně opioidů, sedativ, hypnotik, celkových anestetik, fenothiazinů, trankvilizérů, antihistaminik se sedativním účinkem a alkoholu), myorelaxancií a gabapentoidů (gabapentin a pregabalin) může vyvolat zesílení těchto účinků: může nastat hypoventilace, hypotenze, hluboká sedace, respirační

deprese, kóma nebo úmrtí. Proto podávání kteréhokoli z těchto léčivých přípravků současně s přípravkem Instanyl vyžaduje zvláštní péči a sledování pacienta.

Současné užívání opioidů se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a úmrtí z důsledku aditivního tlumivého účinků na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4).

Nedoporučuje se současné podávání smíšených agonistů/antagonistů opioidů (např. buprenorfin, nalbuřin, pentazocin). Mají totiž vysokou afinitu vůči opioidním receptorům s relativně nízkou vnitřní (intrinsic) aktivitou, a proto částečně antagonizují analgetický účinek fentanylu a mohou vyvolat příznaky z vysazení u pacientů závislých na opioidech.

Současné používání přípravku Instanyl s jinými intranasálními léčivými přípravky (kromě oxymetazolinu) nebylo v klinických studiích hodnoceno. Doporučuje se, aby při souběžné léčbě průvodních onemocnění, která lze léčit intranasální cestou, byly zváženy alternativní způsoby podávání.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Adekvátní údaje o použití fentanylu u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Instanyl nemá být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné a pokud přínos nepřeváží rizika.

Po dlouhodobé léčbě může fentanyl vyvolat příznaky z vysazení u novorozence. Nedoporučuje se podávat fentanyl během průběhu porodu a vybavení plodu (včetně císařského řezu), protože fentanyl prochází placentou a může u novorozence vyvolat respirační depresi. Pokud byl Instanyl podán, je nutno mít k okamžité dispozici antidotum pro dítě.

##### Kojení

Fentanyl přechází do mateřského mléka a může vyvolávat sedaci a respirační depresi u kojeného dítěte. Kojící ženy nemají fentanyl používat a kojení nemají znovu zahájit dříve než 5 dní po posledním podání fentanylu.

##### Fertilita

Data pro hodnocení účinku na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Ve studiích na zvířatech bylo pozorováno zhoršení fertility u samců i samic při sedativních dávkách (viz bod 5.3).

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

O účinku opioidních analgetik je však známo, že snižují duševní a/nebo tělesné schopnosti potřebné k řízení vozidel či obsluze strojů. Pacienti léčení přípravkem Instanyl mají být poučeni, že nemají řídit či obsluhovat stroje. Instanyl může vyvolat ospalost, závrať, poruchy zraku či jiné nežádoucí účinky, které by mohly ovlivnit jejich schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Shrnutí bezpečnostního profilu

Při použití přípravku Instanyl je třeba očekávat typické nežádoucí účinky charakteristické pro opioidy. Většina z nich obvykle ustane nebo se zmírní při kontinuálním používání přípravku. Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky patří respirační deprese (která může vést až k apnoe či zástavě dechu),

dekompenzace oběhu, hypotenze a šok. Všichni pacienti musí být pečlivě sledováni z hlediska výskytu těchto nežádoucích účinků.

V následující tabulce jsou uvedeny nežádoucí účinky, které byly v klinických studiích pro přípravek Instanyl považovány přinejmenším za možná související s léčbou.

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Ke zhodnocení četnosti výskytu nežádoucích účinků byly použity následující kategorie: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ) a velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny při podávání přípravku Instanyl a/nebo dalších přípravků obsahujících fentanyl během klinických studií a ze zkušeností z období po uvedení přípravku na trh:

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Není známo</b>
Poruchy imunitního systému			Anafylaktický šok, anafylaktická reakce, hypersenzitivita
Psychiatrické poruchy		Insomnie	Halucinace, delirium, závislost na léku (návyk) zneužití léku
Poruchy nervového systému	Somnolence, závratě, bolest hlavy	Sedace, myoklonus, parestázie, dysestezie, dysgeuzie	Křeče, ztráta vědomí
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo	Kinetóza	
Srdeční poruchy		Hypotenze	
Cévní poruchy	Zčervenání, návaly horka		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Podráždění v hrdle	Respirační deprese, epistaxe, vřed v nose, rýma	Perforace nosní přepážky, dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, zvracení	Zácpa, zánět ústní dutiny, sucho v ústech	Průjem
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Hyperhidróza	Bolesti kůže, pruritus	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Pyrexie	Únava, malátnost, periferní edém, syndrom z vysazení léku *, syndrom z vysazení léku u novorozenců, léková tolerance
Poranění, otravy a procedurální komplikace			Pád

\*po transmukózním podání fentanylu byly pozorovány příznaky z vysazení opioidů, jako je nauzea, zvracení, průjem, úzkost, zimnice, třes a pocení

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### Tolerance

Při opakovaném použití se může vyvinout tolerance.

### Závislost na léku

Opakované používání přípravku Instanyl může vést k závislosti na léku, a to i při terapeutických dávkách. Riziko závislosti na léku se může lišit v závislosti na individuálních rizikových faktorech pacienta, dávce a délce léčby opioidy (viz bod 4.4).

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

## **4.9 Předávkování**

### Symptomy

Očekává se, že projevy a příznaky předávkování fentanylem budou odpovídat zesíleným farmakologickým účinkům fentanylu, např. letargie, koma a těžká respirační deprese. Dalšími projevy mohou být hypotermie, snížený svalový tonus, bradykardie a hypotenze. Mezi projevy toxicity patří hluboká sedace, ataxie, mióza, křeče a respirační deprese, která je hlavním symptomem. Při předávkování fentanylem byla rovněž pozorována toxická leukoencefalopatie.

V případě předávkování fentanylem byly pozorovány případy Cheyneova-Stokesova dýchání, zejména u pacientů se srdečním selháním v anamnéze.

### Léčba

Ke zvládnutí respirační deprese je třeba zahájit okamžitá protipatření včetně tělesné či verbální stimulace pacienta. Poté může následovat podání specifického antagonisty opioidů, např. naloxonu. Respirační deprese po předávkování může trvat déle než účinek antagonisty opioidů. Poločas antagonisty může být krátký, proto může být nutné opakované podání nebo kontinuální infúze. Zrušení narkotického účinku může vyvolat akutní nástup bolesti a uvolnění katecholaminů.

Pokud to vyžaduje klinická situace, je třeba zajistit a udržovat průchodnost dýchacích cest, např. za použití ústního vzduchovodu či endotracheální intubace, dle potřeby je nutno podávat kyslík a zavést podpůrnou či řízenou ventilaci. Dále je nutné udržovat adekvátní tělesnou teplotu a zajistit příjem tekutin.

Jestliže dojde k závažné či přetrvávající hypotenzi, je třeba zvážit možnost hypovolémie a tento stav má být léčen adekvátním parenterálním podáním tekutin.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Analgetika, opioidy, ATC kód: N02AB03

### Mechanismus účinku

Fentanyl je opioidní analgetikum, které má vazební afinitu primárně k opioidním  $\mu$ -receptorům, pro které je čistým agonistou, má nízkou vazební afinitu vůči  $\delta$ - a  $\kappa$ -opioidním receptorům. Jeho základním terapeutickým účinkem je analgezie. Sekundárními farmakologickými účinky jsou respirační deprese, bradykardie, hypotermie, zácpa, mióza, fyzická závislost a euforie.



## Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku Instanyl (50, 100 a 200 mikrogramů) byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, zkřížených, placebem kontrolovaných pivotních studiích u 279 dospělých pacientů s rakovinou a tolerancí vůči opioidům (ve věku 32 až 86 let) s průlomovou bolestí (PB). Pacienti měli průměrně 1 až 4 epizody průlomové bolesti denně při nastavené udržovací opioidní terapii. Pacienti ve druhé pivotní studii se předtím již účastnili farmakokinetické studie pro Instanyl nebo první pivotní studie.

Klinické studie prokázaly účinnost a bezpečnost přípravku Instanyl. Nebyla zjištěna jednoznačná korelace mezi udržovací dávkou opioidů a dávkou přípravku Instanyl, nicméně ve druhé pivotní studii se ukázalo, že pacienti, kteří užívali nízkou udržovací dávku opioidů, obvykle dosahovali efektivní úlevy od bolesti s odpovídající nižší silou přípravku Instanyl ve srovnání s pacienty, kteří užívali vysoké udržovací dávky opioidů. Toto pozorování bylo nejzřetelnější u pacientů, kteří užívali Instanyl 50 mikrogramů.

V klinických studiích u onkologických pacientů byly nejčastěji užívané dávky 100 a 200 mikrogramů; při léčbě PB doprovázející onkologické onemocnění však má být optimální dávka přípravku Instanyl pro daného pacienta dosažena titrací (viz bod 4.2).

Všechny tři síly přípravku Instanyl prokázaly statisticky významně ( $p < 0,001$ ) vyšší rozdíl v intenzitě bolesti po 10 minutách ( $PID_{10}$ ) ve srovnání s placebem. Navíc dosáhl Instanyl signifikantně lepšího účinku ve srovnání s placebem na zmírnění BP za 10, 20, 40 a 60 minut po podání. Výsledky souhrnného PID po 60 minutách ( $SPID_{0-60}$ ) ukázaly, že všechny síly přípravku Instanyl měly signifikantně vyšší průměrné  $SPID_{0-60}$  skóre ve srovnání s placebem ( $p < 0,001$ ), což prokazuje lepší úlevu od bolesti po podání přípravku Instanyl proti placebo v průběhu 60 minut.

Bezpečnost a účinnost přípravku Instanyl byla hodnocena u pacientů, kteří přípravek užívali při nástupu epizody průlomové bolesti. Instanyl nemá být používán preventivně.

Klinické zkušenosti s přípravkem Instanyl u pacientů již léčených opioidy v dávce odpovídající  $\geq 500$  mg/den morfinu nebo  $\geq 200$  mikrogramů/hod transdermálního fentanylu jsou omezené.

Instanyl v dávkách nad 400 mikrogramů nebyl v klinických studiích hodnocen.

Opioidy mohou ovlivňovat osu hypothalamus-hypofýza-nadledviny nebo reprodukční osu. Některé změny zahrnují zvýšení hladiny prolaktinu v séru a snížení hladin kortizolu a testosteronu v plazmě. Klinické známky a příznaky mohou být projevem těchto hormonálních změn.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Fentanyl je vysoce lipofilní. Fentanyl vykazuje tříkompartimentovou distribuční kinetiku. Údaje získané u zvířat ukazují, že po vstřebání je fentanyl rychle distribuován do mozku, srdce, plic, ledvin a sleziny, a následně pomaleji redistribuován do svalů a tukové tkáně. Vazba fentanylu na proteiny krevní plazmy činí přibližně 80%. Absolutní biologická dostupnost přípravku Instanyl je přibližně 89%.

Klinické údaje ukazují, že fentanyl je velmi rychle absorbován nosní sliznicí. Podávání přípravku Instanyl v jednorázových dávkách v rozmezí od 50 do 200 mikrogramů fentanylu v jedné dávce u onkologických pacientů s tolerancí vůči opioidům vedlo k rychlému dosažení hladiny  $C_{max}$  0,35 až 1,2 ng/ml. Odpovídající střední hodnota  $T_{max}$  je 12-15 minut. Ve studii zaměřené na proporcionalitu dávky byly u zdravých dobrovolníků pozorovány vyšší hodnoty  $T_{max}$ .

## Distribuce

Po intravenózním podání fentanylu je iničiální distribuční poločas asi 6 minut a podobný poločas je pozorován po intranasálním podání přípravku Instanyl. Eliminační poločas pro Instanyl činí u onkologických pacientů přibližně 3 - 4 hodin.

## Biotransformace

Fentanyl je metabolizován převážně v játrech prostřednictvím CYP3A4. Jeho hlavní metabolit norfentanyl je neaktivní.

## Eliminace

Asi 75 % fentanylu je vyloučeno močí, většinou ve formě neaktivních metabolitů, méně než 10 % je vyloučeno jako nezměněná léčivá látka. Asi 9 % dávky lze prokázat ve stolici, převážně ve formě metabolitů.

## Linearita

Instanyl vykazuje lineární kinetiku. U zdravých subjektů byla potvrzena linearita dávky v rozmezí 50 mikrogramů až 400 mikrogramů přípravku Instanyl. Studie lékových interakcí byla provedena s nosním slizničním vazokonstriktorem (oxymetazolin). Pacienti s alergickou rýmou užívali oxymetazolin nosní sprej 1 hodinu před podáním přípravku Instanyl. Po porovnání bylo dosaženo srovnatelné biologické dostupnosti fentanylu (AUC), s použitím i bez použití oxymetazolinu, ale  $C_{max}$  fentanylu se snížila a  $T_{max}$  se zvýšil na dvojnásobek při podání oxymetazolinu. Celkový rozsah expozice fentanylu u subjektů s alergickou rýmou bez předchozí léčby nosním vazokonstriktorem je srovnatelný se zdravými subjekty. Je třeba se vyhnout současnému používání nosních slizničních vazokonstriktorů (viz bod 4.5).

## Bioekvivalence

Farmakokinetické studie potvrzují, že Instanyl v jednodávkové formě a Instanyl ve vícedávkové formě nosního spreje jsou bioekvivalentní.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a karcinogenity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích fertility a raného embryonálního vývoje prováděných na potkanech byl při vysokých dávkách (300 µg/kg/den s.c.) pozorován samci přenášený účinek, který odpovídá sedativním účinkům fentanylu ve studiích na zvířatech. Dále studie na samicích potkanů prokázaly snížení fertility a zvýšení embryonální mortality. Novější studie ukazují, že tyto účinky na embryo byly vyvolány maternální toxicitou, nikoliv přímým účinkem látky na vyvíjející se embryo. Ve studii prenatalního a postnatálního vývoje bylo procento přežití potomků signifikantně sníženo u dávek, které mírně snížily hmotnost matky. Tento účinek by mohl být buď důsledkem změněné mateřské péče, nebo přímým účinkem fentanylu na mláďata. Účinky na tělesný vývoj a chování potomků nebyly pozorovány. Teratogenní účinky nebyly prokázány.

Studie lokální snášenlivosti s přípravkem Instanyl u miniprasat prokázaly, že podávání přípravku Instanyl je dobře tolerováno.

Studie karcinogenity (26týdenní dermální alternativní biologické zkoušky na Tg.AC transgenických myších; dvouletá studie subkutánní karcinogenity na potkanech) s fentanylem neodhalily žádná zjištění svědčící o onkogenním potenciálu. Hodnocení vzorků mozku ze studie karcinogenity u potkanů odhalilo mozkové léze u zvířat, kterým byly podávány vysoké dávky fentanylu citrátu. Význam těchto nálezů pro člověka není známý.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Nejsou známy.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Instanyl 50 mikrogramů nosní sprej, roztok v jednodávkovém obalu  
23 měsíců

Instanyl 100 mikrogramů nosní sprej, roztok v jednodávkovém obalu  
3 roky

Instanyl 200 mikrogramů nosní sprej, roztok v jednodávkovém obalu  
42 měsíců

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.  
Uchovávejte blistr v krabičce. Uchovávejte ve svislé poloze.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Jednodávkové balení se skládá z lahvičky (čiré sklo třídy I) a polypropylenového obalu spreje, a je uložené v blistru s dětským bezpečnostním uzávěrem.

Velikost balení: 2, 6, 8 a 10 jednodávkových balení

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Jedno jednodávkové balení obsahuje pouze jednu dávku. Jednodávkové balení nesmí být zkoušeno před použitím.

Z důvodu možného zneužití fentanylu nepoužitá jednodávková balení nosního spreje musí být vždy znovu uložena v blistru s dětským bezpečnostním uzávěrem a musí být zlikvidována v souladu s místními požadavky, nebo vrácena do lékárny.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Dánsko  
medinfoEMEA@takeda.com

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Instanyl 50 mikrogramů nosní sprej, roztok v jednodávkovém obalu  
EU/1/09/531/010-013

Instanyl 100 mikrogramů nosní sprej, roztok v jednodávkovém obalu  
EU/1/09/531/014-017

Instanyl 200 mikrogramů nosní sprej, roztok v jednodávkovém obalu  
EU/1/09/531/018-021

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20. července 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 1. července 2019

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Instanyl 50 mikrogramů/dávka nosní sprej, roztok  
Instanyl 100 mikrogramů/dávka nosní sprej, roztok  
Instanyl 200 mikrogramů/dávka nosní sprej, roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Instanyl 50 mikrogramů/dávka nosní sprej, roztok

Jeden ml roztoku obsahuje fentanyli citras, odpovídá fentanylum 500 mikrogramů.  
Jedna dávka (100 mikrolitrů) obsahuje fentanylum 50 mikrogramů.

### Instanyl 100 mikrogramů/dávka nosní sprej, roztok

Jeden ml roztoku obsahuje fentanyli citras, odpovídá fentanylum 1 000 mikrogramů.  
Jedna dávka (100 mikrolitrů) obsahuje fentanylum 100 mikrogramů.

### Instanyl 200 mikrogramů/dávka nosní sprej, roztok

Jeden ml roztoku obsahuje fentanyli citras, odpovídá fentanylum 2 000 mikrogramů.  
Jedna dávka (100 mikrolitrů) obsahuje fentanylum 200 mikrogramů.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Nosní sprej, roztok (nosní sprej). DoseGuard  
Čirý, bezbarvý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Instanyl je určen k léčbě průlomové bolesti u dospělých pacientů, kteří jsou již na udržovací terapii opioidy z důvodu chronické nádorové bolesti. Průlomová bolest je charakterizována jako přechodné zesílení stávající bolesti, které se může objevit na podkladě jinak kontrolovaného perzistujícího bolestivého stavu.

Pacienti na udržovací terapii opioidy jsou ti, kteří užívají nejméně 60 mg morfinu denně perorálně, nebo nejméně 25 mikrogramů fentanylu za hodinu transdermálně, nebo nejméně 30 mg oxykodonu denně nebo 8 mg hydromorfonu perorálně denně nebo equianalgetickou dávku jiného opioidu po dobu jednoho týdne a déle.

### 4.2 Dávkování a způsob podávání

Léčba má být zahájena a vedena pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou opioidy u pacientů s karcinomem. Lékař musí mít u fentanylu na paměti možnost zneužití, nesprávného použití, vzniku závislosti a předávkování (viz bod 4.4).

#### Dávkování

Dávka přípravku má být individuálně titrována pro každého pacienta, aby bylo úspěšně dosaženo dostatečné analgezie a s výskytem takových nežádoucích účinků, které jsou ještě v toleranci pacienta. Pacient musí být v průběhu titrace dávky pečlivě sledován. Titrace vyšších dávek nutně vyžaduje kontakt s lékařem. Při absenci adekvátní kontroly bolesti je nutné vzít v úvahu možnost hyperalgezie, tolerance a progresse základního onemocnění (viz bod 4.4).

Dávka přípravku Instanyl pro léčbu průlomové bolesti není podle klinických studií (viz bod 5.1) závislá na denní udržovací dávce opioidů.

Maximální denní dávka: Použití je možné nejvíce pro čtyři epizody průlomové bolesti, pro každou lze použít ne více než dvě dávky přípravku a ne dříve než po 10 minutách od předešlé aplikace.

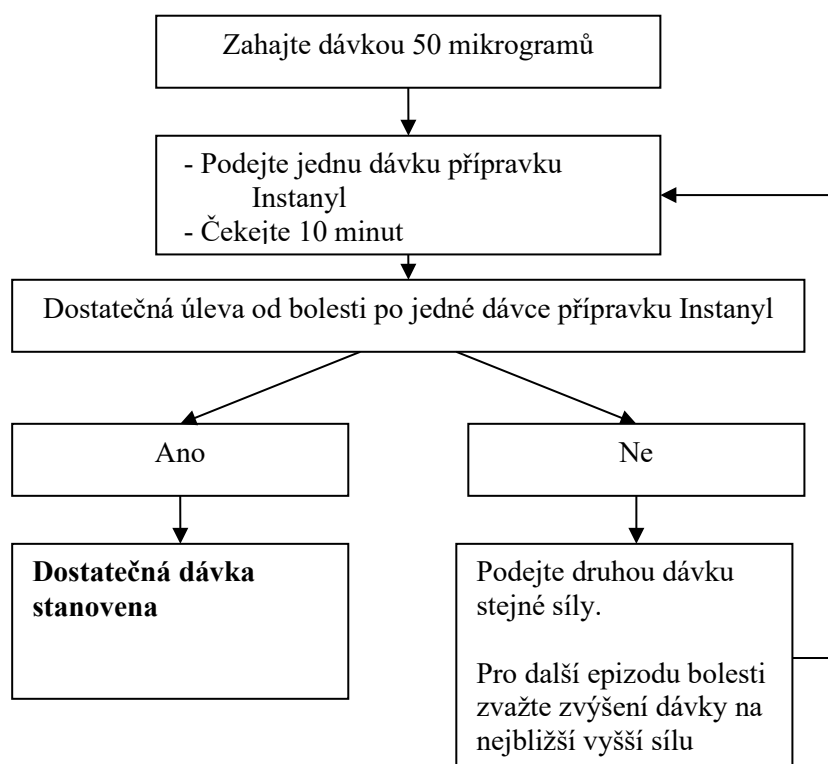
Pacienti mají vyčkat 4 hodiny, než mohou použít Instanyl při další epizodě průlomové bolesti, jak při titraci, tak při udržovací léčbě. Ve výjimečných případech, kdy nová epizoda bolesti nastane dříve, mohou pacienti k potlačení dané epizody použít přípravek Instanyl, ale musí vyčkat nejméně 2 hodiny, než tak učiní. Pokud se u pacienta často objevují epizody průlomové bolesti v intervalech kratších než 4 hodiny nebo pacient udává více než čtyři epizody průlomové bolesti v průběhu 24 hodin, má být po opětovném posouzení bolestivosti zvažena úprava dávky základní opioidní terapie.

#### *Titrace dávky*

Před započítím titrování dávky přípravku Instanyl je předpokladem, že stávající chronická bolest je kontrolována trvalou medikací opioidy, a epizody průlomové bolesti se nevyskytují častěji než čtyřikrát denně.

#### *Postup titrace dávky*

Počáteční dávka by měla být jedna dávka 50 mikrogramů do jednoho nosního průduchu, postupně lze zvyšovat dávku podle potřeby v rozsahu dostupných dávek (50, 100 a 200 mikrogramů). Jestliže není dosaženo dostatečné úlevy od bolesti, stejná dávka může být aplikována nejdříve po 10 minutách od předešlé aplikace. Každý krok titrace (síla dávky) má být zhodnocen v průběhu několika epizod bolesti.



#### *Udržovací léčba*

Jestliže dojde ke stanovení dostatečné léčebné dávky podle postupu popsaného výše, pacient užívá tuto udržovací stanovenou dávku přípravku Instanyl. Jestliže pacient cítí nedostatečnou úlevu od bolesti, může být podána dodatečná dávka přípravku ve stejné síle, ne však dříve než po 10 minutách od poslední aplikace.

### *Upravení dávky*

Obecně platí, že udržovací dávka přípravku Instanyl má být zvýšena, jestliže pacient vyžaduje více než jednu dávku k léčbě průlomové bolesti v průběhu několika za sebou následujících epizod bolesti. Po opětovném posouzení bolestivosti má být zvážena úprava dávky základní opioidní léčby, jestliže pacient často udává výskyt epizod průlomové bolesti, ke kterým dochází v intervalech kratších než 4 hodiny nebo více než čtyři epizody průlomové bolesti v průběhu 24 hodin.

Pokud nežádoucí účinky přetrvávají nebo jsou nesnesitelné, musí být dávka snížena nebo musí být přípravek Instanyl nahrazen jinými analgetiky.

### *Délka a cíle léčby*

Před zahájením léčby přípravkem Instanyl je třeba se společně s pacientem dohodnout na strategii léčby, včetně délky léčby a jejích cílů a plánu ukončení léčby, v souladu s pokyny pro léčbu bolesti. V průběhu léčby mají být lékař a pacient často v kontaktu, aby bylo možné vyhodnotit, zda je nutné pokračovat v léčbě, zvážit přerušování léčby a v případě potřeby upravit dávkování. Při absenci adekvátní kontroly bolesti je třeba zvážit možnost hyperalgezie, tolerance a progresu základního onemocnění (viz bod 4.4). Instanyl se nemá používat déle, než je nutné.

### *Přerušování léčby*

Léčba přípravkem Instanyl má být ihned přerušena, jestliže pacient neudává další výskyt epizod průlomové bolesti. V základní léčbě chronické bolesti je třeba dále pokračovat podle dosavadního schématu.

Jestliže je nutné přerušování veškeré opioidní léčby, musí pacienta pečlivě sledovat lékař, protože je nezbytné provést sestupnou titraci dávky opioidů z důvodu prevence vzniku náhlých příznaků z vysazení.

### Zvláštní populace

#### *Starší a kachektická populace*

Pro použití přípravku Instanyl u pacientů nad 65 let věku jsou dostupné jen omezené údaje o farmakokinetice, účinnosti a bezpečnosti přípravku. Starší pacienti mohou mít sníženou clearance, prodloužený poločas účinku a vyšší citlivost k fentanylů než mladší pacienti. K používání fentanylů u kachektických (oslabených) pacientů jsou k dispozici jen omezené údaje o farmakokinetice. U kachektických pacientů může být snížena clearance fentanylů. Proto se doporučuje opatrnost při použití u starších, kachektických a oslabených pacientů.

V klinických studiích se u starších pacientů obvykle dávkování vytitrovalo na nižší účinnou dávku než u pacientů mladších 65 let věku. Při titraci dávky přípravku Instanyl u starších pacientů se doporučuje zvláštní opatrnost.

#### *Porucha funkce jater*

Opatrnosti je třeba při podávání přípravku Instanyl při středně závažné až závažné poruše funkce jater (viz bod 4.4.)

#### *Porucha funkce ledvin*

Opatrnosti je třeba při podávání přípravku Instanyl při středně závažné až závažné poruše funkce ledvin (viz bod 4.4.)

#### *Pediatrická populace*

Dosud nebyla stanovena bezpečnost a účinnost přípravku Instanyl u dětí mladších 18 let. Nejsou k dispozici žádná data.

### Způsob podání

Instanyl je určen pouze k nosnímu podání.

Doporučuje se, aby pacient při aplikaci přípravku Instanyl seděl nebo stál vzpřímeně.

Po každém použití nosního spreje je nutné očistit aplikátor.

Součástí Instanylu je elektronické počítadlo dávek a systém uzamčení nosního spreje na určitou dobu mezi dávkami. Tím se minimalizuje riziko náhodného předávkování, nesprávného použití nebo zneužití, a je poskytnuta pacientovi určitá jistota v souvislosti s těmito riziky. Po podání dvou dávek během 60 minut se Instanyl uzamkne na dobu 2 hodin od první užití dávky do doby, než bude možné užít další dávku.

*Opatření, kterých je třeba dbát před manipulací s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním*  
Před prvním použitím přípravku Instanyl je třeba nosní sprej připravit k použití. Je třeba 5krát stisknout dávkovač nosního spreje, což je na displeji znázorněno jako „P5“, „P4“, „P3“, „P2“ a „P1“.

Jestliže přípravek nebyl používán po dobu delší než 7 dní, musí být před užitím další dávky znovu připraven k použití jedním stiskem dávkovače, což je na displeji zobrazeno jako „P“.

Během procesu přípravy k použití se trocha přípravku vystříkne do vzduchu. Proto je třeba pacienta poučit, aby přípravu k použití prováděl v dobře větraném prostoru a mířil směrem od sebe a dalších osob a směrem od povrchů a předmětů, se kterými by mohly přijít do kontaktu jiné osoby, zejména děti.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti bez udržovací léčby opioidy, protože zde existuje zvýšené riziko respirační deprese.

Léčba jiné akutní bolesti než bolesti průlomové.

Pacienti léčení léčivými přípravky obsahujícími natrium-oxybutyrát.

Závažná respirační deprese nebo závažné obstrukční onemocnění plic.

Předchozí radioterapie obličeje.

Opakované epizody epistaxe (viz bod 4.4).

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vzhledem k rizikům spojeným s náhodným požitím, nesprávným použitím a zneužitím, které zahrnují i fatální následky, je nutno pacienty a jejich pečovatele poučit, aby přípravek Instanyl uchovávali na bezpečném a zajištěném místě, které není přístupné ostatním.

#### Respirační deprese

U některých pacientů může podání fentanylu vyvolat klinicky významnou respirační depresi, pacient proto musí být sledován z důvodu tohoto rizika. Pacienti s bolestmi, kteří podstupují trvalou terapii pomocí opiátů, jsou schopni si vyvinout toleranci vůči respirační depresi a tím lze nebezpečí vzniku respirační deprese u těchto pacientů snížit. Současné užívání léčivých přípravků, které tlumí aktivitu centrálního nervového systému, může zvýšit nebezpečí vzniku respirační deprese (viz bod 4.5).

#### Chronické plicní onemocnění

U pacientů s chronickým obstrukčním bronchopulmonálním onemocněním může fentanyl vyvolat více závažných nežádoucích účinků. U těchto pacientů mohou opiáty snížit dechovou pohotovost.

#### Riziko plynoucí ze současného užívání se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo podobné látky

Současné používání přípravku Instanyl a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Instanyl současně se sedativy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku, na nejkratší možnou dobu léčby. Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).



### Porucha funkce ledvin nebo jater

Opatrnosti je třeba při podávání fentanylu při středně závažné až závažné poruše funkce jater nebo ledvin. Vliv poruchy funkce jater a ledvin na farmakokinetiku přípravku Instanyl nebyl dosud vyhodnocen; avšak, při podávání fentanylu intravenózně se ukazuje, že clearance fentanylu je alterována v důsledku poruchy funkce jater a ledvin, která je způsobená změnami v metabolické clearance a plazmatických proteinech.

### Zvýšený nitrolební tlak

Opatrnosti je zapotřebí při použití fentanylu u pacientů se zvýšeným intrakraniálním tlakem, poruchami vědomí nebo v bezvědomí.

Vyšší pozornost vyžaduje rovněž používání přípravku Instanyl u pacientů s mozkovým nádorem nebo poraněním hlavy.

### Srdeční onemocnění

Užívání fentanylu může být spojeno s bradykardií. Fentanyl má být používán s opatrností u pacientů s předchozími nebo stávajícími bradyarytmiemi. Opioidy mohou způsobit hypotenzi, zejména u pacientů s hypovolémií. Proto je při použití přípravku Instanyl u pacientů s hypotenzí a/nebo s hypovolémií třeba opatrnosti.

### Serotoninový syndrom

Při současném podání přípravku Instanyl s léčivými přípravky, které ovlivňují serotonergní neurotransmitterové systémy se doporučuje opatrnost.

K vývoji potenciálně život ohrožujícího serotoninového syndromu může dojít při současném užití se serotonergními léčivými přípravky, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) a s léčivými přípravky, které ovlivňují metabolismus serotoninu (včetně inhibitorů monoaminoxidázy, IMAO). K tomu může dojít v rámci doporučeného dávkování.

Serotoninový syndrom může zahrnovat změny duševního stavu (např. agitovanost, halucinace, koma), nestabilitu autonomního systému (např. tachykardii, kolísání krevního tlaku, hypertermii), neuromuskulární abnormality (např. hyperreflexie, porucha koordinace, rigidita), a/nebo gastrointestinální příznaky (nauzea, zvracení, průjem).

V případě podezření na serotoninový syndrom je nutno ukončit léčbu přípravkem Instanyl.

### Hyperalgezie

Stejně jako u jiných opioidů je třeba v případě nedostatečné kontroly bolesti v reakci na zvýšenou dávku fentanylu vzít v úvahu možnost hyperalgezie navozené opioidy. Může být indikováno snížení dávek fentanylu, ukončení léčby fentanylem nebo přehodnocení léčby.

### Nosní onemocnění

Jestliže se při užívání přípravku Instanyl u pacienta vyskytují opakované epizody epistaxe nebo pociťuje diskomfort v nose po použití přípravku Instanyl, je třeba zvážit jinou aplikační formu pro léčbu průlomové bolesti.

## Běžné nachlazení

Celkový rozsah expozice fentanylu u subjektů s běžným nachlazením, bez předchozího použití nosních slizničních vazokonstriktorů, je srovnatelný se zdravými subjekty. Pro současné použití nosních slizničních vazokonstriktorů viz bod 4.5.

## Tolerance a porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Po opakovaném podání opioidů, například fentanylu, se může vyvinout tolerance a fyzická a/nebo psychická závislost.

Opakované používání přípravku Instanyl může vést k poruše z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). Vyšší dávka a delší trvání léčby opioidy může riziko vzniku OUD zvýšit. Zneužití nebo úmyslné nesprávné použití přípravku Instanyl může mít za následek předávkování a/nebo úmrtí. U pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) zahrnující poruchy ze zneužívání návykové látky (včetně onemocnění z užívání alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví v osobní anamnéze (např. deprese, úzkost a poruchy osobnosti) je zvýšené riziko vývoje OUD.

Před zahájením léčby přípravkem Instanyl a během léčby je třeba se s pacientem dohodnout na cílech léčby a plánu ukončení léčby (viz bod 4.2). Před léčbou a v jejím průběhu má být pacient rovněž informován o rizicích a znamkách OUD. Pokud se tyto známky objeví, pacienti mají být poučeni, že se musí obrátit na svého lékaře.

U pacientů bude zapotřebí sledovat známky snahy o získání další dávky léku (např. příliš časně žádosti o opakované předepsání). To se týká kontroly souběžně užívaných opioidů a psychoaktivních léků (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů se znamkami a příznaky OUD se má zvážit konzultace s odborníkem na léčbu závislosti.

## Příznaky z vysazení

Výskyt příznaků z vysazení může být významně ovlivněn použitím opioidních antagonistů (např. naloxon), nebo smíšených opioidních agonistů/antagonistů (např. pentazocin, butorfanol, buprenorfin, nalbufin).

## Poruchy dýchání ve spánku

Opioidy mohou způsobovat poruchy dýchání ve spánku, včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a hypoxie ve spánku. Užívání opioidů zvyšuje riziko výskytu CSA v závislosti na dávce. U pacientů, u kterých se vyskytne CSA, zvažte snížení celkové dávky opioidů.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Současné užívání léčivých přípravků obsahujících natrium-oxybutyrát a fentanylu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Souběžné podávání fentanylu se serotonergní látkou, jako je inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) nebo inhibitory monoaminoxidázy (MAO), může zvýšit riziko serotoninového syndromu, což je potenciálně život ohrožující stav.

Instanyl se nedoporučuje používat u pacientů, kteří v průběhu předchozích 14 dnů užívali inhibitory monoaminoxidázy (MAO), jelikož při podávání opioidních analgetik bylo zaznamenáno závažné a nepředvídatelné zesílení účinku inhibitorů MAO.

Fentanyl je metabolizován převážně prostřednictvím izoenzymu cytochromu P450 3A4 (CYP3A4), proto se mohou vyskytnout interakce při souběžném podávání přípravku Instanyl s léčivými přípravky ovlivňujícími aktivitu CYP3A4. Při současném podávání s léčivými přípravky, které indukují aktivitu 3A4 se může snížit účinnost přípravku Instanyl. Současné používání přípravku Instanyl se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ritonavir, ketokonazol, itrakonazol, troleandomycin, klarithromycin a nelfinavir) nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. amprenavir, aprepitant, diltiazem, erythromycin, flukonazol, fosamprenavir a verapamil) může vést k zvýšení plazmatických koncentrací fentanylu, což může potenciálně vyvolat závažné nežádoucí reakce včetně fatálního respirační deprese. Pacienti, kteří používají Instanyl současně se středně silnými či silnými inhibitory CYP3A4, mají být dlouhodobě pečlivě sledováni. Zvyšování dávky je třeba provádět s opatrností.

Ve studii farmakokinetických interakcí bylo zjištěno, že při současném používání oxymetazolinu se maximální plazmatické koncentrace intranasálně podávaného fentanylu snížily asi o 50 %, zatímco čas do dosažení  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) se zdvojnásobil. Tím může být snížena účinnost přípravku Instanyl. Současné používání nosních dekongestantů se nedoporučuje (viz bod 5.2)

Současné podávání přípravku Instanyl s jinými látkami tlumícími centrální nervový systém (včetně opioidů, sedativ, hypnotik, celkových anestetik, fenothiazinů, trankvilizérů, antihistaminik se sedativním účinkem a alkoholu), myorelaxancií a gabapentoidů (gabapentin a pregabalin) může vyvolat zesílení těchto účinků: může nastat hypoventilace, hypotenze, hluboká sedace, respirační deprese, kóma nebo úmrtí. Proto podávání kteréhokoli z těchto léčivých přípravků současně s přípravkem Instanyl vyžaduje zvláštní péči a sledování pacienta.

Současné užívání opioidů spolu se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a smrti v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4).

Nedoporučuje se současné podávání smíšených agonistů/antagonistů opioidů (např. buprenorfin, nalbuřin, pentazocin). Mají totiž vysokou afinitu vůči opioidním receptorům s relativně nízkou vnitřní (intrinsic) aktivitou, a proto částečně antagonistují analgetický účinek fentanylu a mohou vyvolat příznaky z vysazení u pacientů závislých na opioidech.

Současné používání přípravku Instanyl s jinými intranasálními léčivými přípravky (kromě oxymetazolinu) nebylo v klinických studiích hodnoceno. Doporučuje se, aby při souběžné léčbě průvodních onemocnění, která lze léčit intranasální cestou, byly zváženy alternativní způsoby podávání.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Adekvátní údaje o použití fentanylu u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Instanyl by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné a pokud přínos nepřeváží rizika.

Po dlouhodobé léčbě může fentanyl vyvolat příznaky z vysazení u novorozence. Nedoporučuje se podávat fentanyl během průběhu porodu a vybavení plodu (včetně císařského řezu), protože fentanyl prochází placentou a může u novorozence vyvolat respirační deprese. Pokud byl Instanyl podán, je nutno mít k okamžité dispozici antidotum pro dítě.

### Kojení

Fentanyl přechází do mateřského mléka a může vyvolávat sedaci a respirační deprese u kojeného dítěte. Kojící ženy nemají fentanyl používat a kojení nemají znovu zahájit dříve než 5 dní po posledním podání fentanylu.

## Fertilita

Data pro hodnocení účinku na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Ve studiích na zvířatech bylo pozorováno zhoršení fertility u samců i samic při sedativních dávkách (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

O účinku opioidních analgetik je však známo, že snižují duševní a/nebo tělesné schopnosti potřebné k řízení vozidel či obsluze strojů. Pacienti léčení přípravkem Instanyl, mají být poučeni, že nemají řídit či obsluhovat stroje. Instanyl může vyvolat ospalost, závrať, poruchy zraku či jiné nežádoucí účinky, které by mohly ovlivnit jejich schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Shrnutí bezpečnostního profilu

Při použití přípravku Instanyl je třeba očekávat typické nežádoucí účinky charakteristické pro opioidy. Většina z nich obvykle ustane nebo se zmírní při kontinuálním používání přípravku. Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky patří respirační deprese (která může vést až k apnoe či zástavě dechu), dekompenzace oběhu, hypotenze a šok. Všichni pacienti musí být pečlivě sledováni z hlediska výskytu těchto nežádoucích účinků.

V následující tabulce jsou uvedeny nežádoucí účinky, které byly v klinických studiích pro přípravek Instanyl považovány přinejmenším za možná související s léčbou.

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Ke zhodnocení četnosti výskytu nežádoucích účinků byly použity následující kategorie: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ) a velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny při podávání přípravku Instanyl a/nebo dalších přípravků obsahujících fentanyl během klinických studií a ze zkušeností z období po uvedení přípravku na trh:

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Není známo</b>
Poruchy imunitního systému			Anafylaktický šok, anafylaktická reakce, hypersenzitivita
Psychiatrické poruchy		Insomnie	Halucinace, delirium, závislost na léku (návyk) zneužití léku
Poruchy nervového systému	Somnolence, závratě, bolest hlavy	Sedace, myoklonus, parestézie, dysestezie, dysgeuzie	Křeče, ztráta vědomí
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo	Kinetóza	
Srdeční poruchy		Hypotenze	
Cévní poruchy	Zčervenání, návaly horka		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Podráždění v hrdle	Respirační deprese, epistaxe, vřed v nose, rýma	Perforace nosní přepážky, dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, zvracení	Zácpa, zánět ústní dutiny, sucho v ústech	Průjem
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Hyperhidróza	Bolesti kůže, pruritus	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Pyrexie	Únava, malátnost, periferní edém, syndrom z vysazení léku*, syndrom z vysazení léku u novorozenců, léková tolerance
Poranění, otravy a procedurální komplikace			Pád

\*po transmukozním podání fentanylu byly pozorovány příznaky z vysazení opioidů, jako je nauzea, zvracení, průjem, úzkost, zimnice, třes a pocení

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### Tolerance

Při opakovaném použití se může vyvinout tolerance.

##### Závislost na léku

Opakované používání přípravku Instanyl může vést k závislosti na léku, a to i při terapeutických dávkách. Riziko závislosti na léku se může lišit v závislosti na individuálních rizikových faktorech pacienta, dávce a délce léčby opioidy (viz bod 4.4).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## 4.9 Předávkování

### Symptomy

Očekává se, že projevy a příznaky předávkování fentanylem budou odpovídat zesíleným farmakologickým účinkům fentanylu, např. letargie, koma a těžká respirační deprese. Dalšími projevy mohou být hypotermie, snížený svalový tonus, bradykardie a hypotenze. Mezi projevy toxicity patří hluboká sedace, ataxie, mióza, křeče a respirační deprese, který je hlavním symptomem. Při předávkování fentanylem byla rovněž pozorována toxická leukoencefalopatie.

V případě předávkování fentanylem byly pozorovány případy Cheyneova-Stokesova dýchání, zejména u pacientů se srdečním selháním v anamnéze.

### Léčba

Ke zvládnutí respirační deprese je třeba zahájit okamžitá protipatření včetně tělesné či verbální stimulace pacienta. Poté může následovat podání specifického antagonisty opioidů, např. naloxonu. Respirační deprese po předávkování může trvat déle než účinek antagonisty opioidů. Poločas antagonisty může být krátký, proto může být nutné opakované podání nebo kontinuální infúze. Zrušení narkotického účinku může vyvolat akutní nástup bolesti a uvolnění katecholaminů.

Pokud to vyžaduje klinická situace, je třeba zajistit a udržovat průchodnost dýchacích cest, např. za použití ústního vzduchovodu či endotracheální intubace, dle potřeby je nutno podávat kyslík a zavést podpůrnou či řízenou ventilaci. Dále je nutné udržovat adekvátní tělesnou teplotu a zajistit příjem tekutin.

Jestliže dojde k závažné či přetrvávající hypotenzii, je třeba zvážit možnost hypovolémie a tento stav má být léčen adekvátním parenterálním podáním tekutin.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetika, opioidy, ATC kód: N02AB03

### Mechanismus účinku

Fentanyl je opioidní analgetikum, které má vazební afinitu primárně k opioidním  $\mu$ -receptorům, pro které je čistým agonistou, má nízkou vazební afinitu vůči  $\delta$ -a  $\kappa$ -opioidním receptorům. Jeho základním terapeutickým účinkem je analgezie. Sekundárními farmakologickými účinky jsou respirační deprese, bradykardie, hypotermie, zácpa, mióza, fyzická závislost a euforie.

### Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku Instanyl (50, 100 a 200 mikrogramů) byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, zkřížených, placebem kontrolovaných pilotních studiích u 279 dospělých pacientů s rakovinou a tolerancí vůči opioidům (ve věku 32 až 86 let) s průlomovou bolestí (PB). Pacienti měli průměrně 1 až 4 epizody průlomové bolesti denně při nastavené udržovací opioidní terapii. Pacienti ve druhé pilotní studii se předtím již účastnili farmakokinetické studie pro Instanyl nebo první pilotní studie.

Klinické studie prokázaly účinnost a bezpečnost přípravku Instanyl. Nebyla zjištěna jednoznačná korelace mezi udržovací dávkou opioidů a dávkou přípravku Instanyl, nicméně ve druhé pilotní studii se ukázalo, že pacienti, kteří užívali nízkou udržovací dávku opioidů, obvykle dosahovali efektivní úlevy od bolesti s odpovídající nižší silou přípravku Instanyl ve srovnání s pacienty, kteří užívali

vyšší udržovací dávky opioidů. Toto pozorování bylo nejzřetelnější u pacientů, kteří užívali Instanyl 50 mikrogramů.

V klinických studiích u onkologických pacientů byly nejčastěji užívané dávky 100 a 200 mikrogramů; při léčbě PB doprovázející onkologické onemocnění však má být optimální dávka přípravku Instanyl pro daného pacienta dosažena titrací (viz bod 4.2).

Všechny tři síly přípravku Instanyl prokázaly statisticky významně ( $p < 0,001$ ) vyšší rozdíl v intenzitě bolesti po 10 minutách ( $PID_{10}$ ) ve srovnání s placebem. Navíc dosáhl Instanyl signifikantně lepšího účinku ve srovnání s placebem na zmírnění BP za 10, 20, 40 a 60 minut po podání. Výsledky souhrnného PID po 60 minutách ( $SPID_{0-60}$ ) ukázaly, že všechny síly přípravku Instanyl měly signifikantně vyšší průměrné  $SPID_{0-60}$  skóre ve srovnání s placebem ( $p < 0,001$ ), což prokazuje lepší úlevu od bolesti po podání přípravku Instanyl proti placebo v průběhu 60 minut.

Bezpečnost a účinnost přípravku Instanyl byla hodnocena u pacientů, kteří přípravek užívali při nástupu epizody průlomové bolesti. Instanyl nemá být používán preventivně.

Klinické zkušenosti s přípravkem Instanyl u pacientů již léčených opioidy v dávce odpovídající  $\geq 500$  mg/den morfinu nebo  $\geq 200$  mikrogramů/hod transdermálního fentanylu jsou omezené.

Instanyl v dávkách nad 400 mikrogramů nebyl v klinických studiích hodnocen.

Opioidy mohou ovlivňovat osu hypothalamus-hypofýza-nadledviny nebo reprodukční osu. Některé změny zahrnují zvýšení hladiny prolaktinu v séru a snížení hladin kortizolu a testosteronu v plazmě. Klinické známky a příznaky mohou být projevem těchto hormonálních změn.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Fentanyl je vysoce lipofilní. Fentanyl vykazuje tříkompartmentovou distribuční kinetiku. Údaje získané u zvířat ukazují, že po vstřebání je fentanyl rychle distribuován do mozku, srdce, plic, ledvin a sleziny, a následně pomaleji redistribuován do svalů a tukové tkáně. Vazba fentanylu na proteiny krevní plazmy činí přibližně 80 %. Absolutní biologická dostupnost přípravku Instanyl je přibližně 89 %.

Klinické údaje ukazují, že fentanyl je velmi rychle absorbován nosní sliznicí. Podávání přípravku Instanyl v jednorázových dávkách v rozmezí od 50 do 200 mikrogramů fentanylu v jedné dávce u onkologických pacientů s tolerancí vůči opioidům vedlo k rychlému dosažení hladiny  $C_{max}$  0,35 až 1,2 ng/ml. Odpovídající střední hodnota  $T_{max}$  je 12-15 minut. Ve studii zaměřené na proporcionalitu dávky byly u zdravých dobrovolníků pozorovány vyšší hodnoty  $T_{max}$ .

### Distribuce

Po intravenózním podání fentanylu je iniciální distribuční poločas asi 6 minut a podobný poločas je pozorován po intranasálním podání přípravku Instanyl. Eliminační poločas pro Instanyl činí -u onkologických pacientů přibližně 3 - 4 hodin.

### Biotransformace

Fentanyl je metabolizován převážně v játrech prostřednictvím CYP3A4. Jeho hlavní metabolit norfentanyl je neaktivní.

### Eliminace

Asi 75 % fentanylu je vyloučeno močí, většinou ve formě neaktivních metabolitů, méně než 10 % je vyloučeno jako nezměněná léčivá látka. Asi 9 % dávky lze prokázat ve stolici, převážně ve formě metabolitů.

## Linearita

Instanyl vykazuje lineární kinetiku. U zdravých subjektů byla potvrzena linearita dávky v rozmezí 50 mikrogramů až 400 mikrogramů přípravku Instanyl.

Studie lékových interakcí byla provedena s nosním slizničním vazokonstriktorem (oxymetazolin). Pacienti s alergickou rýmou užívali oxymetazolin nosní sprej 1 hodinu před podáním přípravku Instanyl. Po porovnání bylo dosaženo srovnatelné biologické dostupnosti fentanylu (AUC), s použitím i bez použití oxymetazolinu, ale  $C_{\max}$  fentanylu se snížila a  $T_{\max}$  se zvýšil na dvojnásobek při podání oxymetazolinu. Celkový rozsah expozice fentanylu u subjektů s alergickou rýmou bez předchozí léčby nosním vazokonstriktorem je srovnatelný se zdravými subjekty. Je třeba se vyhnout současnému používání nosních slizničních vazokonstriktorů (viz bod 4.5).

## Bioekvivalence

Farmakokinetické studie potvrzují, že Instanyl v jednodávkové formě a Instanyl ve vícedávkové formě nosního spreje jsou bioekvivalentní.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání genotoxicity a karcinogenity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích fertility a raného embryonálního vývoje prováděných na potkanech byl při vysokých dávkách (300  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$  s.c.) pozorován samci přenášený účinek, který odpovídá sedativním účinkům fentanylu ve studiích na zvířatech. Dále studie na samicích potkanů prokázaly snížení fertility a zvýšení embryonální mortality. Novější studie ukazují, že tyto účinky na embryo byly vyvolány maternální toxicitou a nikoliv přímým účinkem látky na vyvíjející se embryo. Ve studii prenatalního a postnatalního vývoje bylo procento přežití potomků signifikantně sníženo u dávek, které mírně snížily hmotnost matky. Tento účinek by mohl být buď důsledkem změněné mateřské péče, nebo přímým účinkem fentanylu na mláďata. Účinky na tělesný vývoj a chování potomků nebyly pozorovány. Teratogenní účinky nebyly prokázány.

Studie lokální snášenlivosti s přípravkem Instanyl u miniprasat prokázaly, že podávání přípravku Instanyl je dobře tolerováno.

Studie karcinogenity (26týdenní dermální alternativní biologické zkoušky na Tg.AC transgenních myších; dvouletá studie subkutánní karcinogenity na potkanech) s fentanylem neodhalily žádná zjištění svědčící o onkogenním potenciálu. Hodnocení vzorků mozku ze studie karcinogenity u potkanů odhalilo mozkové léze u zvířat, kterým byly podávány vysoké dávky fentanylu citrátu. Význam těchto nálezů pro člověka není známý.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného  
Čištěná voda

### **6.2 Inkompatibility**

Nejsou známy.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky



## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte ve svislé poloze.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

Balení nosního spreje se skládá z polypropylenového obalu (PP) a skleněné lahvičky (hnědé sklo, třídy 1) s dávkovacím zařízením. Obal je opatřen elektronickým displejem, počítadlem dávek, vestavěným uzamykacím mechanismem a dětským bezpečnostním uzávěrem.

Přípravek je dostupný v dále uvedených velikostech balení:

### Instanyl 50 mikrogramů/dávka nosní sprej, roztok, DoseGuard

3,2 ml, které obsahuje fentanylum 1,60 mg, umožňuje uvolnit 20 dávek o síle 50 mikrogramů

4,3 ml, které obsahuje fentanylum 2,15 mg, umožňuje uvolnit 30 dávek o síle 50 mikrogramů

5,3 ml, které obsahuje fentanylum 2,65 mg, umožňuje uvolnit 40 dávek o síle 50 mikrogramů

### Instanyl 100 mikrogramů/dávka nosní sprej, roztok, DoseGuard

3,2 ml, které obsahuje fentanylum 3,20 mg, umožňuje uvolnit 20 dávek o síle 100 mikrogramů

4,3 ml, které obsahuje fentanylum 4,30 mg, umožňuje uvolnit 30 dávek o síle 100 mikrogramů

5,3 ml, které obsahuje fentanylum 5,30 mg, umožňuje uvolnit 40 dávek o síle 100 mikrogramů

### Instanyl 200 mikrogramů/dávka nosní sprej, roztok, DoseGuard

3,2 ml, které obsahuje fentanylum 6,40 mg, umožňuje uvolnit 20 dávek o síle 200 mikrogramů

4,3 ml, které obsahuje fentanylum 8,60 mg, umožňuje uvolnit 30 dávek o síle 200 mikrogramů

5,3 ml, které obsahuje fentanylum 10,60 mg, umožňuje uvolnit 40 dávek o síle 200 mikrogramů

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Z důvodu možného zneužití fentanylu a případného zbytku roztoku musí být veškerý použitý i nepoužitý nosní sprej systematicky a odpovídajícím způsobem zlikvidován v souladu s místními požadavky, nebo vrácen do lékárny.

Obal nosního spreje obsahuje baterie. Baterie nelze vyměňovat.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Dánsko

medinfoEMEA@takeda.com

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Instanyl 50 mikrogramů/dávka nosní sprej, roztok DoseGuard

EU/1/09/531/023-025

Instanyl 100 mikrogramů/dávka nosní sprej, roztok DoseGuard

EU/1/09/531/027-029

Instanyl 200 mikrogramů/dávka nosní sprej, roztok DoseGuard  
EU/1/09/531/031-033

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20. července 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 1. července 2019

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Curida AS  
Solbærvegen 5  
NO-2409 Elverum  
Norsko

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na zvláštní lékařský předpis a lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením vícedávkových a jednodávkových přípravků na trh v každém ze členských států by měl mít držitel rozhodnutí o registraci odsouhlasený konečný edukační materiál příslušným národním úřadem.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že všem lékařům, lékárníkům a pacientům, u nichž se předpokládá, že budou předepisovat, vydávat nebo používat Instanyl, budou poskytnuty edukační materiály týkající se správného a bezpečného užívání přípravku.

Edukační materiály pro pacienty budou obsahovat následující informace:

- Příbalovou informaci pro pacienta
- Pokyny pro pacienta/pečovatele
- Rozšířené informace s elektronickým přístupem

### Pokyny pro pacienta/pečovatele

- Instanyl má být užíván pouze tehdy, pokud byli pacienti/pečovatelé předem náležitě informováni o použití tohoto prostředku a bezpečnostních opatřeních.
- Vysvětlení indikace.
- Vysvětlení pojmů průlomová bolest, vnímání bolesti pacientem a její léčba.
- Vysvětlení pojmů používání přípravku mimo schválenou indikaci, nesprávné použití, zneužití, chyba v medikaci, předávkování, úmrtí a závislost.
- Definice pacienta ohroženého předávkováním, zneužitím, nesprávným použitím a závislostí za účelem informování předepisujících lékařů/lékárníků.
- Nepoužívat Instanyl k léčbě jiné krátkodobé bolesti nebo bolestivého stavu a/nebo k léčbě více než 4 epizod průlomové nádorové bolesti denně (bod 3 Příbalové informace).
- Jednotlivé formy přípravku nejsou zaměnitelné.
- Nutnost obrátit se na předepisujícího lékaře/lékárníka v případě dotazů.

### Jak se Instanyl používá

- Návod k použití nosního spreje
- Návod k otevření a uzavření pouzdra s dětským bezpečnostním uzávěrem (v případě vícedávkového nosního spreje), dětského bezpečnostního uzávěru (v případě vícedávkového nosního spreje DoseGuard) nebo blistru (v případě jednodávkového nosního spreje).
- V případě vícedávkového nosního spreje a vícedávkového nosního spreje DoseGuard: informace o systému počítání dávek.
- V případě vícedávkového nosního spreje nebo vícedávkového nosního spreje DoseGuard musí být všechno nepoužité léčivo nebo prázdné lahvičky systematicky vráceny do lékárny v souladu s místními požadavky.
- V případě jednodávkového nosního spreje musí být všechno nepoužité léčivo systematicky vráceno do lékárny v souladu s místními požadavky.
- Doporučení, jak si vyhledat digitální informace a instruktážní videa.

### Edukační materiály pro lékaře budou obsahovat následující informace:

- Souhrn údajů o přípravku a příbalová informace
- Pokyny pro lékaře
- Kontrolní seznam pro předepisování
- Rozšířené informace s elektronickým přístupem

### Pokyny pro lékaře

- Léčbu má zahájit/sledovat lékař se zkušenostmi v oblasti léčby opioidy u onkologických pacientů, zejména z hlediska převozu z nemocnice domů.
- Vysvětlení použití přípravku mimo schválenou indikaci (tj. indikace, věk) a závažných rizik nesprávného použití, zneužití, chyby v medikaci, předávkování, úmrtí a závislost.
- Nutnost sdělit pacientům/pečovatelům informace ohledně:
  - Vedení léčby a rizika zneužití a závislosti.
  - Nutnosti pravidelného přehodnocování předepisujícími lékaři.
  - Vyzvat je k hlášení jakéhokoli problému s vedením léčby.
- Identifikace a sledování pacientů, u kterých hrozí zneužití a nesprávné použití, před zahájením léčby a v jejím průběhu za účelem identifikace hlavních rysů poruchy z užívání opiátů (OUD): rozlišení rysů vedlejších účinků opioidů od poruchy z užívání opiátů.
- Význam hlášení použití mimo schválenou indikaci, nesprávného použití, zneužití, závislosti a předávkování přípravkem.
- Nutnost přizpůsobení léčby při rozpoznání OUD.

Lékař předepisující Instanyl nosní sprej musí pečlivě vybrat vhodné pacienty a informovat je o následujícím:

- Návod k použití nosního spreje

- Návod k otevření a uzavření pouzdra s dětským bezpečnostním uzávěrem (v případě vícedávkového nosního spreje), dětského bezpečnostního uzávěru (v případě vícedávkového nosního spreje DoseGuard) nebo blistru (v případě jednodávkového nosního spreje)
- Informace o systému počítání dávek uvedené na obalu a v edukačním materiálu pro vícedávkový nosní sprej
- V případě vícedávkového nosního spreje a vícedávkového nosního spreje DoseGuard musí být všechno nepoužité léčivo nebo prázdné lahvičky systematicky zlikvidovány v souladu s místními požadavky.
- V případě jednodávkového nosního spreje musí být všechno nepoužité léčivo systematicky zlikvidováno v souladu s místními požadavky.
- Nikdy neposkytovat svůj přípravek jiným, ani se neodchylovat od účelu jeho použití.
- Aktualizace údajů na obalu včetně hyperalgie, použití v těhotenství, lékových interakcí, např. s benzodiazepiny, iatrogení závislost, vysazení a závislost.
- Předepisující lékař musí používat kontrolní seznam pro předepisující lékaře.

#### Kontrolní seznam pro předepisování

Požadované kroky před předepsáním přípravku Instanyl. Dříve než předepíšete nosní sprej Instanyl v jednodávkové formě nebo ve vícedávkové formě nebo vícedávkový nosní sprej DoseGuard, proveďte prosím všechny následující kroky:

- Dbejte na to, aby byly splněny všechny prvky schválené indikace.
- Předajte pokyny ohledně používání nosního spreje pacientovi a/nebo jeho pečovateli.
- Pouze pro nosní sprej v jednodávkové formě: Poučte pacienta o tom, že se jedná o jednorázový nosní sprej (každý nosní sprej obsahuje pouze jednu dávku a dávkovač se má stisknout teprve po zasunutí konce spreje do nosu, nemá se zkoušet před použitím).
- Zajistěte, aby si pacient přečetl příbalový leták v krabici přípravku Instanyl.
- Předajte pacientovi dodaný edukační materiál o přípravku Instanyl pro pacienta, ve kterém je uvedeno následující:
  - Nádorové onemocnění a bolest.
  - Instanyl. Co to je? Jak ho mám používat?
  - Instanyl. Rizika nesprávného použití.
- Poučte pacienta o tom, jak otevřít dětský bezpečnostní uzávěr (u jednodávkové formy přípravku Instanyl), pouzdro s dětským bezpečnostním uzávěrem (u vícedávkové formy přípravku Instanyl) nebo dětský bezpečnostní uzávěr (u vícedávkového nosního spreje DoseGuard), jak je uvedeno v edukačním materiálu pro pacienta v části „Instanyl. Co to je? Jak ho mám používat?“
- Vysvětlete pacientovi rizika použití většího množství, než je doporučená dávka přípravku Instanyl.
- Vysvětlete použití karet pro monitorování dávky.
- Poučte pacienta o příznacích předávkování fentanylem a nutnosti okamžité lékařské péče.
- Vysvětlete pacientovi, jak přípravek bezpečně uložit a uchovávat mimo dosah a dohled dětí.
- Vysvětlete správnou likvidaci nosního spreje Instanyl v jednodávkové formě nebo ve vícedávkové formě nebo vícedávkového nosního spreje DoseGuard.
- Připomeňte pacientovi a/nebo pečovateli, že budou-li mít jakékoli otázky nebo obavy ohledně způsobu používání přípravku Instanyl nebo ohledně souvisejících rizik nesprávného použití a zneužití, mají se obrátit na svého lékaře.

#### Edukační materiál pro lékárníky bude obsahovat následující informace:

- Souhrn údajů o přípravku a příbalová informace
- Pokyny pro lékárníky
- Kontrolní seznam pro vydávání
- Rozšířené informace s elektronickým přístupem

### Pokyny pro lékárníky

- Léčbu má zahájit/sledovat lékař se zkušenostmi v oblasti léčby opioidy u onkologických pacientů, zejména z hlediska převozu z nemocnice domů.
- Vysvětlení použití přípravku mimo schválenou indikaci (tj. indikace, věk) a závažných rizik nesprávného použití, zneužití, chyby v medikaci, předávkování, úmrtí a závislosti.
- Nutnost sdělit pacientům/pečovatelům informace ohledně:
  - Vedení léčby a rizika zneužití a závislosti.
  - Nutnosti pravidelného přehodnocování předepisujícími lékaři.
  - Vyzvat je k hlášení jakéhokoli problému s vedením léčby.
- Sledování pacientů, u kterých hrozí zneužití a nesprávné použití v průběhu léčby pro identifikaci hlavních rysů poruchy z užívání opiátů (OUD): rozlišení rysů vedlejších účinků opioidů od poruchy z užívání opiátů.
- Význam hlášení použití mimo schválenou indikaci, nesprávného použití, zneužití, závislosti a předávkování přípravkem.
- Při rozpoznání OUD je nutné kontaktovat lékaře.
- Lékárník musí být dobře obeznámen s edukačními materiály dříve, než je předá pacientovi.
- Instanyl nosní sprej není zaměnitelný s jinými přípravky obsahujícími fentanyl.

Lékárník, který nosí sprej Instanyl vydává, musí pacientovi předat následující informace:

- Instrukce o použití nosního spreje
- Instrukce k otevření a uzavření pouzdra s dětským bezpečnostním uzávěrem (v případě vícedávkového nosního spreje), dětského bezpečnostního uzávěru (v případě vícedávkového nosního spreje DoseGuard) nebo blistru (v případě jednodávkového nosního spreje)
- Informace o systému počítání dávek uvedené na obalu a v edukačním materiálu pro vícedávkový nosní sprej nebo vícedávkový nosní sprej DoseGuard.
- Lékárník musí informovat pacienta, aby z důvodu možného odcizení a zneužití nosního spreje přípravku Instanyl jej preventivně uchovával na bezpečném místě.
- V případě vícedávkového nosního spreje nebo vícedávkového nosního spreje DoseGuard musí být všechno nepoužité léčivo nebo prázdné lahvičky systematicky vráceny do lékárny v souladu s místními požadavky.
- V případě jednodávkového nosního spreje musí být všechno nepoužité léčivo systematicky vráceno do lékárny v souladu s místními požadavky.
- Lékárník musí používat kontrolní seznam pro předepisující lékárníky.

### Kontrolní seznam pro vydávání

Požadované kroky před vydáním přípravku Instanyl. Dříve než vydáte nosní sprej Instanyl v jednodávkové formě nebo ve vícedávkové formě nebo vícedávkový nosní sprej DoseGuard, proveďte prosím všechny následující kroky:

- Dbejte na to, aby byly splněny všechny prvky schválené indikace.
- Předějte pokyny ohledně používání nosního spreje pacientovi a/nebo pečovateli.
- Pouze pro nosní sprej v jednodávkové formě: Poučte pacienta o tom, že se jedná o jednorázový nosní sprej (každý nosní sprej obsahuje pouze jednu dávku a dávkovač by se měl stisknout teprve po zasunutí konce spreje do nosu, nemá se zkoušet před použitím).
- Zajistěte, aby si pacient přečetl příbalový leták v krabici přípravku Instanyl v jednodávkové formě, ve vícedávkové formě nebo ve vícedávkové formě DoseGuard.
- Předějte pacientovi dodané edukační materiály o přípravku Instanyl pro pacienta, ve které je uvedeno následující:
  - Nádorové onemocnění a bolest.
  - Instanyl. Co to je? Jak ho mám používat?
  - Instanyl. Rizika nesprávného použití.
- Poučte pacienta o tom, jak otevřít dětský bezpečnostní uzávěr (u jednodávkové formy přípravku Instanyl), pouzdro s dětským bezpečnostním uzávěrem (u vícedávkové formy přípravku Instanyl) nebo dětský bezpečnostní uzávěr (u vícedávkové formy přípravku Instanyl DoseGuard), jak je uvedeno v edukačních materiálech pro pacienta v části „Instanyl. Co to je? Jak ho mám používat?“

- Vysvětlíte pacientovi rizika použití většího množství, než je doporučená dávka přípravku Instanyl.
- Vysvětlíte použití karet pro monitorování dávky.
- Poučíte pacienta o příznacích předávkování fentanylem a nutnosti okamžité lékařské péče.
- Vysvětlíte pacientovi, jak přípravek bezpečně uložit a uchovávat mimo dosah a dohled dětí.
- Vysvětlíte správnou likvidaci nosního spreje Instanyl v jednodávkové formě nebo ve vícedávkové formě nebo ve vícedávkové formě přípravku Instanyl DoseGuard.

#### Elektronický přístup k edukačním materiálům

Elektronický přístup ke všem aktualizacím edukačních materiálů bude vylepšen. Edukační materiály pro předepisující lékaře, lékárníky a pacienty budou dostupné prostřednictvím webových stránek a budou k dispozici ke stažení. Instruktažní videa o používání přípravku budou také k dispozici prostřednictvím webových stránek. Podrobnosti o vylepšené elektronické dostupnosti budou po schválení tohoto plánu pro řízení rizik projednány s příslušnými národními orgány a EMA, podle potřeby.



**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### POUZDRO S DĚTSKÝM BEZPEČNOSTNÍM UZÁVĚREM (Vícedávkové)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Instanyl 50 mikrogramů/dávka nosní sprej, roztok  
fentanylum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml roztoku obsahuje fentanyli citras odpovídající fentanylum 500 mikrogramů.  
Jedna dávka (100 mikrolitrů) obsahuje fentanylum 50 mikrogramů.

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje: dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, čištěná voda

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Nosní sprej, roztok 1,8 ml  
Nosní sprej, roztok 2,9 ml  
Nosní sprej, roztok 5,0 ml

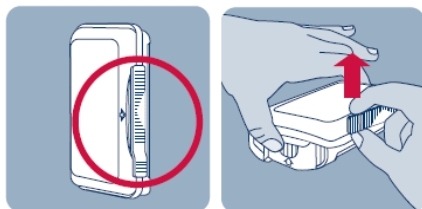
1,8 ml-10 dávek  
2,9 ml-20 dávek  
5,0 ml-40 dávek

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

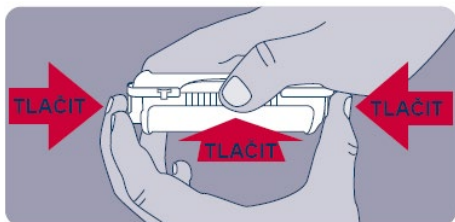
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci  
Nosní podání

##### Instrukce pro otevření a uzavření pouzdra:

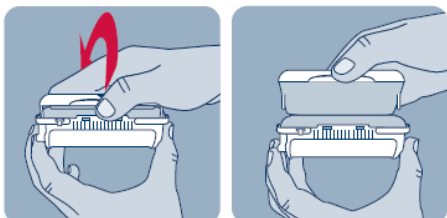
- Uchopte pouzdro



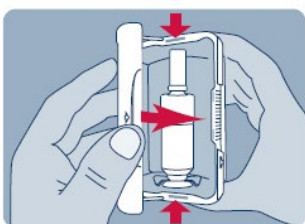
- Odstraňte pojistku, která garantuje, že toto pouzdro nebylo ještě otevřeno
- Přiložte palec a prostředníček ze stran na pouzdro



- Zmáčkněte pouzdro směrem dovnitř za použití palce a prostředníčku
- Současně vložte druhý palec na čelní záklopku a také stiskněte směrem dovnitř
- Postupně stiskněte všechny tři body

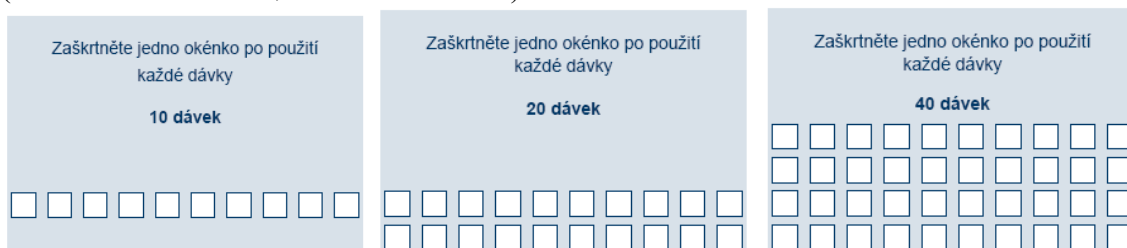


- Tahem otevřete víčko
- Po použití přípravku Instanyl musí být nosní sprej vždy uložen do vnitřní úchytky a pouzdro musí být uzavřeno



- Při zavírání pouzdra se ujistěte, že postranní stěny zapadly zpět do drážek
- Pevným tlakem dolů tlačte na stěny dokud nezaklapnou do správné pozice

Zaškrtněte jedno okénko po použití každé dávky  
(Zaškrťovací okénka 10, 20 nebo 40 okének)



Vždy po použití ukládejte nosní sprej do pouzdra s dětským bezpečnostním uzávěrem.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

## **7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Tento přípravek smí používat pouze pacienti, kteří k léčbě chronické nádorové bolesti užívají již jiné opioidy.  
Náhodné použití může vést k úmrtí.

## **8. POUŽITELNOST**

EXP

## **9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.  
Uchovávejte lahvičku ve svislé poloze.  
Chraňte před mrazem.

## **10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Údaje o likvidaci přípravku naleznete v příbalové informaci.

## **11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Dánsko

## **12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

## **13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

## **14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

## **15. NÁVOD K POUŽITÍ**

## **16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Instanyl 50

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**OZNAČENÍ/ LAHVIČKA (Vícedávkové)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Instanyl 50 mikrogramů/dávka nosní sprej  
fentanylum

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

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

**6. JINÉ**

Náhodné použití může vést k úmrtí.

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### POUZDRO S DĚTSKÝM BEZPEČNOSTNÍM UZÁVĚREM (Vícedávkové)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Instanyl 100 mikrogramů/dávka nosní sprej, roztok  
fentanylum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml roztoku obsahuje fentanyli citras, odpovídající fentanylum 1 000 mikrogramů.  
Jedna dávka (100 mikrolitrů) obsahuje fentanylum 100 mikrogramů.

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje: dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, čištěná voda

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Nosní sprej, roztok 1,8 ml  
Nosní sprej, roztok 2,9 ml  
Nosní sprej, roztok 5,0 ml

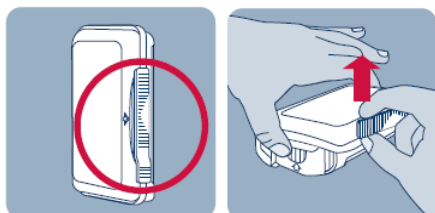
1,8 ml – 10 dávek  
2,9 ml - 20 dávek  
5,0 ml – 40 dávek

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Nosní podání

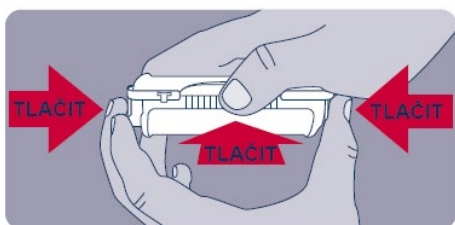
##### Instrukce pro otevření a uzavření pouzdra:

- Uchopte pouzdro



- Odstraňte pojistku, která garantuje, že toto pouzdro nebylo ještě otevřeno
- Přiložte palec a prostředníček ze stran na pouzdro

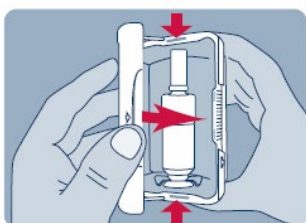




- Zmáčkněte pouzdro směrem dovnitř za použití palce a prostředníčku
- Současně vložte druhý palec na čelní záklopku a také stiskněte směrem dovnitř
- Postupně stiskněte všechny tři body

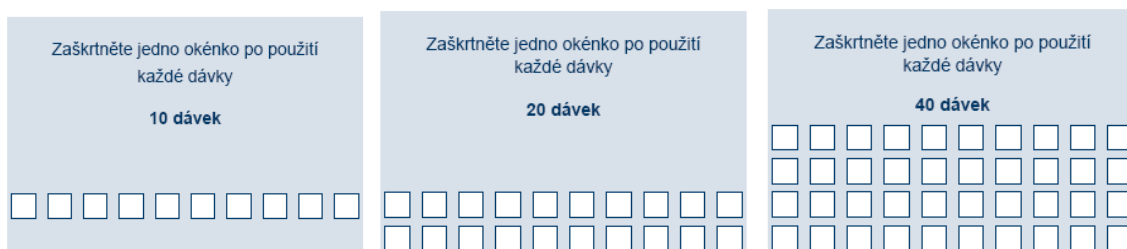


- Tahem otevřete víčko
- Po použití přípravku Instanyl musí být nosní sprej vždy uložen do vnitřní úchytky a pouzdro musí být uzavřeno



- Při zavírání pouzdra se ujistěte, že postranní stěny zapadly zpět do drážek
- Pevným tlakem dolů tlačte na stěny dokud nezaklapnou do správné pozice

Zaškrtněte jedno okénko po použití každé dávky  
(Zaškrťovací okénka 10, 20 nebo 40 okének)



Vždy po použití ukládejte nosní sprej do pouzdra s dětským bezpečnostním uzávěrem.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Tento přípravek smí používat pouze pacienti, kteří k léčbě chronické nádorové bolesti užívají již jiné opioidy.  
Náhodné použití může vést k úmrtí.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.  
Uchovávejte lahvičku ve svislé poloze.  
Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Údaje o likvidaci přípravku naleznete v příbalové informaci.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Dánsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Instanyl 100

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**OZNAČENÍ/ LAHVIČKA (Vícedávkové)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Instanyl 100 mikrogramů/dávka nosní sprej  
fentanylum

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

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

**6. JINÉ**

Náhodné použití může vést k úmrtí.

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### POUZDRO S DĚTSKÝM BEZPEČNOSTNÍM UZÁVĚREM (Vícedávkové)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Instanyl 200 mikrogramů/dávka nosní sprej, roztok  
fentanylum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml roztoku obsahuje fentanyli citras odpovídající fentanylum 2 000 mikrogramů.  
Jedna dávka (100 mikrolitrů) obsahuje fentanylum 200 mikrogramů.

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje: dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, čištěná voda

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Nosní sprej, roztok 1,8 ml  
Nosní sprej, roztok 2,9 ml  
Nosní sprej, roztok 5,0 ml

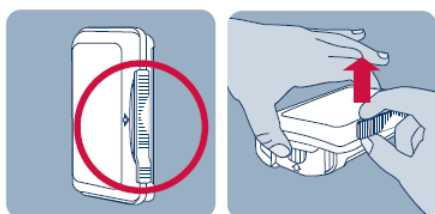
1,8 ml – 10 dávek  
2,9 ml – 20 dávek  
5,0 ml – 40 dávek

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

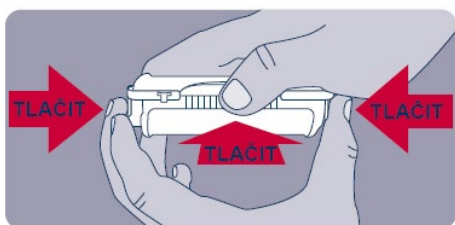
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Nosní podání

##### Instrukce pro otevření a uzavření pouzdra:

- Uchopte pouzdro



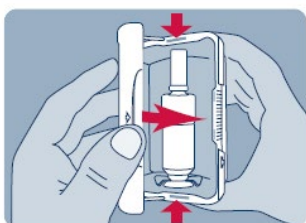
- Odstraňte pojistku, která garantuje, že toto pouzdro nebylo ještě otevřeno
- Přiložte palec a prostředníček ze stran na pouzdro



- Zmáčkněte pouzdro směrem dovnitř za použití palce a prostředníčku
- Současně vložte druhý palec na čelní záklopku a také stiskněte směrem dovnitř
- Postupně stiskněte všechny tři body

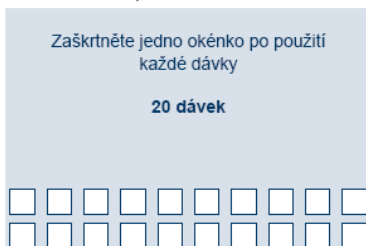
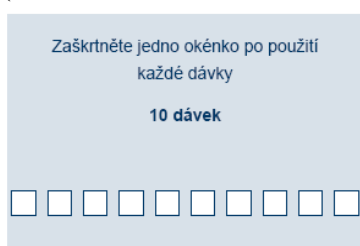


- Tahem otevřete víčko
- Po použití přípravku Instanyl musí být nosní sprej vždy uložen do vnitřní úchytky a pouzdro musí být uzavřeno



- Při zavírání pouzdra se ujistěte, že postranní stěny zapadly zpět do drážek
- Pevným tlakem dolů tlače na stěny dokud nezaklapnou do správné pozice

Zaškrtněte jedno okénko po použití každé dávky  
(Zaškrťovací okénka 10, 20 nebo 40 okének)



Vždy po použití ukládejte nosní sprej do pouzdra s dětským bezpečnostním uzávěrem.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

## **7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Tento přípravek smí používat pouze pacienti, kteří k léčbě chronické nádorové bolesti užívají již jiné opioidy.  
Náhodné použití může vést k úmrtí.

## **8. POUŽITELNOST**

EXP

## **9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.  
Uchovávejte lahvičku ve svislé poloze.  
Chraňte před mrazem.

## **10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Údaje o likvidaci přípravku naleznete v příbalové informaci.

## **11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Dánsko

## **12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

## **13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

## **14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

## **15. NÁVOD K POUŽITÍ**

## **16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Instanyl 200

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**OZNAČENÍ/ LAHVIČKA (Vícedávkové)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Instanyl 200 mikrogramů/dávka nosní sprej  
fentanylum

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

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

**6. JINÉ**

Náhodné použití může vést k úmrtí.

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ OBAL – KRABIČKA (Jedna dávka)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Instanyl 50 mikrogramů nosní sprej, roztok v jednodávkovém obalu fentanylum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jednojednodávkové balení nosního spreje obsahuje jednu dávku (100 mikrolitrů) fentanyli citras, odpovídá fentanylum 50 mikrogramů (µg).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje: dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Nosní sprej, roztok

2 jednodávková balení

6 jednodávkových balení

8 jednodávkových balení

10 jednodávkových balení

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Nosní podání

Jeden sprej (obal) obsahuje pouze jednu dávku. Sprej nesmí být zkoušen před použitím.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Tento přípravek smí používat pouze pacienti, kteří k léčbě chronické nádorové bolesti užívají již jiné opioidy.

Náhodné použití může způsobit závažné poškození a může vést k úmrtí.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.  
Uchovávejte blistr v krabičce. Uchovávejte ve svislé poloze.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Údaje o likvidaci přípravku naleznete v příbalové informaci.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Dánsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Instanyl 50, jedna dávka

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR S DĚTSKÝM BEZPEČNOSTNÍM UZÁVĚREM (Jedna dávka)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Instanyl 50 mikrogramů, nosní sprej  
fentanylum

**2. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Pharma A/S

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Nosní podání  
1 dávka  
Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.  
Náhodné použití může vést k úmrtí.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK / JEDNODÁVKOVÝ NOSNÍ SPREJ**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Instanyl 50 µg, nosní sprej  
fentanylum  
Nosní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

1 dávka

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ OBAL – KRABIČKA (Jedna dávka)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Instanyl 100 mikrogramů nosní sprej, roztok v jednodávkovém obalu  
fentanylum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno jednodávkové balení nosního spreje obsahuje jednu dávku (100 mikrolitrů) fentanyli citras, odpovídá fentanylum 100 mikrogramů (µg).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje: dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Nosní sprej, roztok

2 jednodávková balení

6 jednodávkových balení

8 jednodávkových balení

10 jednodávkových balení

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Nosní podání

Jeden sprej (obal) obsahuje pouze jednu dávku. Sprej nesmí být zkoušen před použitím.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Tento přípravek smí používat pouze pacienti, kteří k léčbě chronické nádorové bolesti užívají již jiné opioidy.

Náhodné použití může způsobit závažné poškození a může vést k úmrtí.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.  
Uchovávejte blistr v krabičce. Uchovávejte ve svislé poloze.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Údaje o likvidaci přípravku naleznete v příbalové informaci.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Dánsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Instanyl 100, jedna dávka

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.



**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR S DĚTSKÝM BEZPEČNOSTNÍM UZÁVĚREM (Jedna dávka)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Instanyl 100 mikrogramů, nosní sprej  
fentanylum

**2. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Pharma A/S

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Nosní podání  
1 dávka  
Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.  
Náhodné použití může vést k úmrtí.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK / JEDNODÁVKOVÝ NOSNÍ SPREJ**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Instanyl 100 µg, nosní sprej  
fentanylum  
Nosní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

1 dávka

**6. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ OBAL – KRABIČKA (Jedna dávka)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Instanyl 200 mikrogramů nosní sprej, roztok v jednodávkovém obalu  
fentanylum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno jednodávkové balení nosního spreje obsahuje jednu dávku (100 mikrolitrů) fentanyli citras, odpovídá fentanylum 200 mikrogramů (µg).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje: dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Nosní sprej, roztok

2 jednodávková balení

6 jednodávkových balení

8 jednodávkových balení

10 jednodávkových balení

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Nosní podání

Jeden sprej (obal) obsahuje pouze jednu dávku. Sprej nesmí být zkoušen před použitím.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Tento přípravek smí používat pouze pacienti, kteří k léčbě chronické nádorové bolesti užívají již jiné opioidy.

Náhodné použití může způsobit závažné poškození a může vést k úmrtí.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.  
Uchovávejte blistr v krabičce. Uchovávejte ve svislé poloze.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Údaje o likvidaci přípravku naleznete v příbalové informaci.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Dánsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Instanyl 200, jedna dávka

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR S DĚTSKÝM BEZPEČNOSTNÍM UZÁVĚREM (Jedna dávka)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Instanyl 200 mikrogramů, nosní sprej  
fentanylum

**2. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Pharma A/S

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Nosní podání  
1 dávka  
Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.  
Náhodné použití může vést k úmrtí.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK / JEDNODÁVKOVÝ NOSNÍ SPREJ**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Instanyl 200 µg nosní sprej  
fentanylum  
Nosní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

1 dávka

**6. JINÉ**



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNĚJŠÍ OBAL – KRABIČKA: DoseGuard**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Instanyl 50 mikrogramů/dávka nosní sprej, roztok  
fentanylum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml roztoku obsahuje fentanyli citras, odpovídá fentanylum 500 mikrogramů.  
Jedna dávka (100 mikrolitrů) obsahuje fentanylum 50 mikrogramů.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje: dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, čišťená voda

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

DoseGuard  
Nosní sprej, roztok 3,2 ml  
Nosní sprej, roztok 4,3 ml  
Nosní sprej, roztok 5,3 ml

20 dávek (3,2 ml)  
30 dávek (4,3 ml)  
40 dávek (5,3 ml)

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci  
Nosní podání

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.  
Nosní sprej po použití vždy uzavřete nasazením dětského bezpečnostního uzávěru.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Tento přípravek smí používat pouze pacienti, kteří k léčbě chronické nádorové bolesti užívají již jiné opioidy.  
Náhodné použití může způsobit závažné poškození a může vést k úmrtí.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.  
Chraňte před mrazem.  
Uchovávejte ve svislé poloze.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Údaje o likvidaci přípravku naleznete v příbalové informaci.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Dánsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Instanyl 50

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**OZNAČENÍ/ NOSNÍ SPREJ DoseGuard**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Instanyl 50 mikrogramů/dávka nosní sprej  
fentanylum  
Nosní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

20 dávek (3,2 ml)  
30 dávek (4,3 ml)  
40 dávek (5,3 ml)

**6. JINÉ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.  
Nosní sprej po použití vždy uzavřete nasazením dětského bezpečnostního uzávěru.  
Náhodné použití může vést k úmrtí.

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNĚJŠÍ OBAL – KRABIČKA: DoseGuard**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Instanyl 100 mikrogramů/dávka nosní sprej, roztok  
fentanylum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml roztoku obsahuje fentanyli citras, odpovídá fentanylum 1 000 mikrogramů.  
Jedna dávka (100 mikrolitrů) obsahuje fentanylum 100 mikrogramů.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje: dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, čišťená voda

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

DoseGuard  
Nosní sprej, roztok 3,2 ml  
Nosní sprej, roztok 4,3 ml  
Nosní sprej, roztok 5,3 ml

20 dávek (3,2 ml)  
30 dávek (4,3 ml)  
40 dávek (5,3 ml)

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Nosní podání

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.  
Nosní sprej po použití vždy uzavřete nasazením dětského bezpečnostního uzávěru.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Tento přípravek smí používat pouze pacienti, kteří k léčbě chronické nádorové bolesti užívají již jiné opioidy.  
Náhodné použití může způsobit závažné poškození a může vést k úmrtí.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.  
Chraňte před mrazem.  
Uchovávejte ve svislé poloze.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Údaje o likvidaci přípravku naleznete v příbalové informaci.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Dánsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Instanyl 100

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**OZNAČENÍ/ NOSNÍ SPREJ DoseGuard**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Instanyl 100 mikrogramů/dávka nosní sprej  
fentanylum  
Nosní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

20 dávek (3,2 ml)  
30 dávek (4,3 ml)  
40 dávek (5,3 ml)

**6. JINÉ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.  
Nosní sprej po použití vždy uzavřete nasazením dětského bezpečnostního uzávěru.  
Náhodné použití může vést k úmrtí.



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNĚJŠÍ OBAL – KRABIČKA: DoseGuard**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Instanyl 200 mikrogramů/dávka nosní sprej, roztok  
fentanylum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml roztoku obsahuje fentanyli citras, odpovídá fentanylum 2 000 mikrogramů.  
Jedna dávka (100 mikrolitrů) obsahuje fentanylum 200 mikrogramů.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dále obsahuje: dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, čišťená voda

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

DoseGuard  
Nosní sprej, roztok 3,2 ml  
Nosní sprej, roztok 4,3 ml  
Nosní sprej, roztok 5,3 ml

20 dávek (3,2 ml)  
30 dávek (4,3 ml)  
40 dávek (5,3 ml)

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Nosní podání

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.  
Nosní sprej po použití vždy uzavřete nasazením dětského bezpečnostního uzávěru.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Tento přípravek smí používat pouze pacienti, kteří k léčbě chronické nádorové bolesti užívají již jiné opioidy.  
Náhodné použití může způsobit závažné poškození a může vést k úmrtí.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.  
Chraňte před mrazem.  
Uchovávejte ve svislé poloze.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Údaje o likvidaci přípravku naleznete v příbalové informaci.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Dánsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Instanyl 200

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**OZNAČENÍ/ NOSNÍ SPREJ DoseGuard**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Instanyl 200 mikrogramů/dávka nosní sprej  
fentanylum  
Nosní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

20 dávek (3,2 ml)  
30 dávek (4,3 ml)  
40 dávek (5,3 ml)

**6. JINÉ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.  
Nosní sprej po použití vždy uzavřete nasazením dětského bezpečnostního uzávěru.  
Náhodné použití může vést k úmrtí.

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

**Instanyl 50 mikrogramů/dávka nosní sprej, roztok**  
**Instanyl 100 mikrogramů/dávka nosní sprej, roztok**  
**Instanyl 200 mikrogramů/dávka nosní sprej, roztok**  
fentanylum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán pouze Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění příznaky jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, zdravotní sestře nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je Instanyl a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Instanyl používat
3. Jak se Instanyl používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Instanyl uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je Instanyl a k čemu se používá**

Instanyl obsahuje léčivou látku fentanyl a patří do skupiny silných léků proti bolesti, které se nazývají opioidy. Opioidy zabraňují přenosu bolestivých pocitů do centrálního nervového systému. Instanyl účinkuje rychle a je používán k úlevě od průlomové bolesti u dospělých pacientů trpících nádorovým onemocněním, kteří již užívají opioidy k léčbě chronické bolesti. Průlomová bolest je náhle vzniklá bolest, která se může vyskytnout, i přestože užíváte předepsané opioidy proti bolesti.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Instanyl používat**

##### **Nepoužívejte Instanyl**

- jestliže jste alergický(á) na fentanyl nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže pravidelně neužíváte předepsané opioidní léčivo (např. kodein, fentanyl, hydromorfon, morfin, oxykodon, petidin) určené ke zvládnutí přetrvávající bolesti a to každý den podle pravidelného rozvrhu po dobu nejméně jednoho týdne. Jestliže tato léčiva neužíváte, **nesmíte** přípravek Instanyl užívat, protože může zvýšit riziko, že se vám dýchání nebezpečně zpomalí a/nebo bude mělké či dokonce přestanete dýchat.
- jestliže užíváte léčivý přípravek obsahující natrium-oxybutyrát.
- jestliže trpíte krátkodobou bolestí jinou než průlomovou.
- jestliže trpíte vážnými dýchacími obtížemi nebo trpíte vážným obstrukčním plicním onemocněním.
- jestliže jste dříve prodělal(a) radioterapii (ozařování) obličeje.
- jestliže trpíte opakovaným krvácením z nosu.

## Upozornění a opatření

Uchovávejte tento přípravek na bezpečném a zajištěném místě, kam k němu nemají ostatní osoby přístup (další informace jsou uvedeny v bodě 5 „Jak přípravek Instanyl uchovávat“).

Před použitím přípravku Instanyl se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, zvláště:

- jestliže trpíte dlouhodobě vážným obstrukčním plicním onemocněním, Vaše dýchání se může zhoršit po použití přípravku Instanyl.
- jestliže máte problémy se srdcem, zvláště pomalý tep srdce, nízký krevní tlak, nízký objem krve.
- jestliže máte problémy s játry nebo ledvinami.
- jestliže máte problém s funkcí mozku například z důvodu nádoru mozku, z důvodu poranění hlavy nebo zvýšený nitrolební tlak.
- jestliže se u vás někdy při užívání opioidů rozvinula nedostatečnost nadledvin nebo nedostatek pohlavních hormonů (androgenní deficience).
- jestliže užíváte léky na zklidnění, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky (přečtěte si také bod „Další léčivé přípravky a Instanyl“).
- jestliže užíváte antidepresiva nebo antipsychotika (přečtěte si prosím také bod „Další léčivé přípravky a Instanyl“).
- jestliže užíváte léčivé přípravky zvané parciální agonisté/antagonisté např. buprenorfin, nalbufin a pentazocin (léčivé přípravky k léčbě bolesti), protože se u vás mohou objevit příznaky syndromu z vysazení. Další informace najdete v bodu „Další léčivé přípravky a Instanyl“.
- jestliže používáte jiný nosní sprej například při běžné rýmě nebo při alergii.

Poruchy dýchání ve spánku

Přípravek Instanyl může způsobovat poruchy dýchání ve spánku, jako je spánková apnoe (přestávky v dýchání během spánku) a hypoxii (nízká hladina kyslíku v krvi) ve spánku. Příznaky mohou zahrnovat přerušované dýchání během spánku, noční probuzení způsobené dušností, potíže udržet spánek (probouzení se) nebo nadměrnou ospalost během dne. Pokud si Vy nebo jiná osoba takových příznaků všimnete, obraťte se na lékaře. Ten může zvážit snížení dávky přípravku.

**Jestliže pocítíte zhoršené dýchání po použití přípravku Instanyl, je velmi důležité, abyste neprodleně vyhledal(a) lékaře nebo se dostavil(a) do nemocnice.**

Poradte se se svým lékařem, pokud při použití přípravku Instanyl:

- máte bolesti nebo pocítíte zvýšenou citlivost na bolest (hyperalgezií), která neodpovídá na zvýšenou dávku léku předepsanou Vaším lékařem
- zaznamenáte kombinaci následujících symptomů: pocit na zvracení, zvracení, anorexie (ztráta chuti k jídlu), únava, slabost, závrať a nízký krevní tlak. Souhrn těchto příznaků může znamenat potenciálně život ohrožující onemocnění zvané adrenální insuficience. Při tomto onemocnění nadledviny neprodukuje dostatečné množství hormonů

Jestliže trpíte opakovaným krvácením z nosu nebo nepříjemnými pocity v nose po použití přípravku Instanyl, musíte tuto skutečnost oznámit lékaři, který zváží jiný způsob léčby průlomové bolesti.

### Dlouhodobé používání a tolerance

Tento léčivý přípravek obsahuje fentanyl, což je opioid. Opakované používání opioidních přípravků k léčbě bolesti může vést ke snížené účinnosti (můžete si na něj zvyknout, což se nazývá léková tolerance). Při používání přípravku Instanyl se také může zvýšit citlivost na bolest. To se nazývá hyperalgezie. Zvyšování dávky přípravku Instanyl může pomoci dále na chvíli omezit bolest, ale může to být také škodlivé. Pokud si všimnete, že přípravek je méně účinný, poraďte se se svým lékařem. Lékař určí, zda je pro Vás lepší zvýšit dávku nebo používání přípravku Instanyl postupně snižovat.

### Závislost

Opakované používání přípravku Instanyl může také vést k závislosti a zneužívání, což může vést k život ohrožujícímu předávkování. Riziko těchto nežádoucích účinků se může zvýšit při vyšší dávce a

delší době používání. Závislost může vést k tomu, že si již nemůžete kontrolovat množství léčivého přípravku, který potřebujete používat, nebo jak často jej musíte používat. Můžete mít pocit, že musíte pokračovat v používání léčivého přípravku, i když Vám to nepomáhá zmírnit bolest.

Riziko vzniku závislosti se u jednotlivých osob liší. Vyšší riziko vzniku závislosti na přípravku můžete mít, pokud:

- jste Vy nebo někdo z Vaší rodiny zneužíval(a) nebo byl(a) závislý(á) na alkoholu, přípravcích vydávaných na lékařský předpis nebo nelegálních drogách (závislost).
- jste kuřák (kuřačka).
- jste měl(a) někdy problémy s náladou (deprese, úzkost nebo porucha osobnosti) nebo jste se léčil(a) u psychiatra kvůli jinému duševnímu onemocnění.

Pokud si při používání přípravku všimnete kterékoli z následujících známek, může se jednat o známku toho, že jste se stal(a) závislým (závislou).

- Tento léčivý přípravek musíte používat déle, než Vám doporučil lékař.
- Musíte použít vyšší než doporučenou dávku.
- Tento přípravek používáte z jiných důvodů, než je předepsáno, například „zůstat v klidu“ nebo „pomoci Vám spát“.
- Jste se opakovaně a neúspěšně pokoušel(a) přestat tento přípravek používat nebo jej kontrolovat.
- Pokud přípravek vysadíte, necítíte se dobře (např. pocit na zvracení, zvracení, průjem, úzkost, zimnice, třes a pocení), přičemž po jeho opětovném použití se cítíte lépe („abstinenční příznaky“, „příznaky z vysazení“).

Pokud si všimnete kterékoli z těchto známek, poraďte se se svým lékařem, abyste probral(a), jaký způsob léčby je pro Vás nejlepší, včetně toho, kdy je vhodné přípravek vysadit a jak to učinit bezpečně.

### **Děti a dospívající**

Instanyl nemá být používán u dětí a dospívajících do 18 let.

### **Další léčivé přípravky a Instanyl**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Instanyl může mít vliv na účinek jiných léčivých přípravků nebo jeho účinek může být ovlivněn užíváním jiných léčivých přípravků.

Zvláštní opatrnost se doporučuje při užívání následujících léků:

- jiné přípravky k léčbě bolesti a některé přípravky k léčbě bolesti nervového původu (jako je gabapentin a pregabalin).
- všechny přípravky, které normálně navozují spánek (mají zklidňující účinky), jako jsou přípravky na spaní, sedativa jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, přípravky k léčbě úzkosti (anxiolytika), přípravky k léčbě alergie (antihistaminika) a léky na zklidnění (trankvilizéry), přípravky uvolňující svalové napětí (myorelaxancia) a gabapentinoidy (gabapentin a pregabalin). Užívání těchto jiných léků současně s přípravkem Instanyl může způsobit zvýšenou ospalost, hluboký útlum a ovlivnit Vaši schopnost dýchat (útlum dýchání), což může vést ke kómatu (hluboké bezvědomí) a může být život ohrožující. Z tohoto důvodu je současné podávání určeno jen pro případy, kdy není možná jiná léčba. Nicméně pokud Vám lékař předepíše přípravek Instanyl společně se sedativy, musí být dávkování a doba trvání současné léčby Vaším lékařem omezeny. Informujte lékaře o všech sedativech, které užíváte, a pečlivě dodržujte dávkování doporučené Vaším lékařem. Je vhodné informovat přátele nebo příbuzné, aby si byli vědomi známek a příznaků uvedených výše. Kontaktujte lékaře, pokud tyto příznaky zaznamenáte.
- jakékoli přípravky, které mohou mít vliv na způsob, jakým Vaše tělo rozkládá přípravek Instanyl, jako například
  - ritonavir, nelfinavir, amprenavir a fosamprenavir (léky k léčbě HIV infekce);
  - inhibitory CYP3A4 jako jsou ketokonazol, itraconazol, a flukonazol (léky k léčbě plísňových infekcí);



- troleandomycin, klarithromycin, nebo erythromycin (léky k léčbě bakteriálních infekcí);
  - aprepitant (k léčbě těžké nevolnosti - pocitu na zvracení);
  - diltiazem a verapamil (léky k léčbě vysokého krevního tlaku a srdečních onemocnění).
- léčivé přípravky nazývané inhibitory monoaminoxidázy (MAO), které se používají k léčbě závažných depresivních stavů, pokud jste je užíval(a) v posledních dvou týdnech.
  - Riziko nežádoucích účinků se zvyšuje, pokud užíváte léky, jako jsou některá antidepresiva nebo antipsychotika. Přípravek Instanyl může vzájemně reagovat s těmito léky a může u vás dojít ke změně duševního stavu (např. neklid s potřebou pohybu (agitovanost), halucinace, kóma (hluboké bezvědomí)) a k dalším účinkům, jako je zvýšení tělesné teploty nad 38 °C, zrychlený srdeční puls, nestabilní krevní tlak a zvýraznění reflexů, ztuhlost svalů, nedostatečná koordinace a/nebo příznaky v trávicím traktu (např. pocit na zvracení, zvracení, průjem). Váš lékař vám řekne, zda je pro vás přípravek Instanyl vhodný.
  - léky nazývané parciální opioidní agonisté/antagonisté např. buprenorfin, nalbufin a pentazocin (léky k léčbě bolesti). Mohl(a) byste mít příznaky syndromu z vysazení (pocit na zvracení, zvracení, průjem, úzkost, zimnice, třes a pocení).
  - všechny léky, které se aplikují do nosu, zvláště oxymetazolin, xylometazolin a podobné léky, které se používají k úlevě od ucpaného nosu.

### **Přípravek Instanyl s jídlem, pitím a alkoholem**

Při používání přípravku Instanyl se vyvarujte pití alkoholu, protože může zvýšit riziko výskytu nebezpečných nežádoucích účinků.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Instanyl nesmí být používán v průběhu těhotenství, pokud lékař nerozhodne jinak.

Instanyl nesmí být používán v průběhu porodu, protože fentanyl může způsobit vážné dýchací obtíže u novorozence.

Fentanyl přechází do mateřského mléka a může vyvolávat nežádoucí účinky u kojeného dítěte. Nepoužívejte Instanyl, jestliže kojíte. Kojení nezačínajte po dobu nejméně 5 dní po poslední dávce přípravku Instanyl.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

V průběhu léčby přípravkem Instanyl neřídte dopravní prostředek a neobsluhujte žádné stroje. Instanyl může způsobit závrať, ospalost a poruchy zraku, které mohou ovlivnit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

## **3. Jak se Instanyl používá**

Před zahájením léčby a pravidelně v jejím průběhu s Vámi lékař také probere, co můžete očekávat od používání přípravku Instanyl, kdy a jak dlouho jej musíte používat, kdy se obrátit na svého lékaře a kdy musíte přípravek vysadit (viz také bod 2).

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á) poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávka přípravku Instanyl je nezávislá na Vaší zavedené léčbě chronické bolesti.

Pokud používáte Instanyl poprvé, lékař bude s Vámi spolupracovat na stanovení dávky přípravku, která vám přinese úlevu od průlomové bolesti. Počáteční dávkou by měla být jedna dávka 50 mikrogramů do jedné nosní dírky vždy, když budete mít epizodu průlomové bolesti. V průběhu stanovení dostatečné dávky Vám lékař může doporučit použití vyšší dávky.

Jestliže není dosaženo dostatečné úlevy od průlomové bolesti po 10 minutách po první dávce, můžete pro tuto epizodu použít pouze jednu další dávku.

Obecně před dalším použitím přípravku k léčbě epizody průlomové bolesti vyčkejte 4 hodiny. Ve výjimečných případech, kdy nová epizoda bolesti nastane dříve, můžete k její léčbě použít přípravek Instanyl, ale počkejte nejméně 2 hodiny, než tak učiníte. Pokud míváte pravidelně epizody průlomové bolesti v intervalech kratších než 4 hodiny, kontaktujte svého lékaře, protože může být nutné upravit vaši obvyklou léčbu nádorové bolesti.

Instanyl můžete použít k léčbě maximálně čtyř epizod průlomové bolesti denně.

Jestliže máte více než čtyři epizody průlomové bolesti denně, informujte svého lékaře, který může vaši obvyklou léčbu nádorové bolesti pozměnit.

Pro přehled o počtu použitých dávek přípravku Instanyl, použijte zaškrťovací okénka v přiložené brožuře, která je uložena na vrchu pouzdra s dětským bezpečnostním uzávěrem.

Neměňte svévolně dávku přípravku Instanyl ani předepsanou léčbu bolesti. Změna léčby či dávky přípravku Instanyl musí být nastavena ve spolupráci s lékařem.

Instanyl je určen pro nosní podání.

**Přečtěte si prosím návod k použití na konci této příbalové informace, kde se dozvíte, jak používat přípravek Instanyl.**

**Jestliže jste použil(a) více přípravku Instanyl, než jste měl(a) nebo pokud si myslíte, že někdo použil přípravek Instanyl náhodně**

Jestliže jste použil(a) více přípravku Instanyl, než jste měl(a), je velmi důležité, abyste neprodleně vyhledal(a) lékaře nebo se dostavil(a) do nemocnice nebo na oddělení akutního příjmu ke zhodnocení rizika a pro instrukce jak dále postupovat.

**Příznaky předávkování jsou:**

Spavost, ospalost, závratě, snížení tělesné teploty, pomalý srdeční tep, obtíže při koordinaci pohybů rukou a nohou.

Ve velmi závažných případech předávkování přípravkem Instanyl může nastat bezvědomí, útlum, křeče a závažné dechové obtíže (velmi pomalé a mělké dýchání). Předávkování může také způsobit poruchu mozku známou jako toxická leukoencefalopatie.

Jestliže se u Vás objeví výše popsané příznaky, vyhledejte neprodleně lékařskou pomoc.

**Informace pro pečovatele**

Jestliže zpozorujete u osoby, která používá Instanyl, náhlé zpomalení pohybů, obtíže s dýcháním nebo máte obtíže ji vzbudit:

- musíte neodkladně volat záchrannou službu.
- musíte se snažit do doby příjezdu záchranné služby udržet postiženou osobu při vědomí, mluvejte s ní nebo s ní šetrně znovu a znovu potřásejte.
- pokud se u postižené osoby projeví obtíže s dýcháním, musíte každých 5-10 vteřin vyzvat postiženou osobu k hlubokému nádechu.
- pokud postižená osoba přestane dýchat, musíte zahájit resuscitaci a pokračovat v ní do příjezdu záchranné služby.

Jestliže se domníváte, že kdokoliv náhodně použil Instanyl, vyhledejte neprodleně lékařskou pomoc. Snažte se udržet postiženou osobu při vědomí do příchodu odborné pomoci.

Jestliže někdo náhodně užije Instanyl, mohou se u něj projevit podobné příznaky, jako jsou popsány výše při předávkování.

**Jestliže jste zapomněl(a) užít Instanyl**

Jestliže stále přicházejí záchvaty průlomové bolesti, použijte Instanyl dle doporučení lékaře.

Pokud již záchvaty průlomové bolesti ustaly, nepoužívejte Instanyl dříve než při dalším záchvatu průlomové bolesti.

#### **Jestliže jste přestal(a) užívat Instanyl**

Nepoužívejte Instanyl, jestliže již nenastupují záchvaty průlomové bolesti. Pokračujte ale v zavedené léčbě chronické bolesti při nádorovém onemocnění. Pokud si nejste jistý(á), zeptejte se svého lékaře, zda užíváte správné dávkování svých léků.

Jestliže přestanete používat Instanyl, mohou se u vás projevit abstinenční příznaky (příznaky z vysazení léku) podobné nežádoucím účinkům popsaným pro Instanyl. Pokud pozorujete takové příznaky, kontaktujte svého lékaře. Lékař musí rozhodnout, zda je potřeba léčba ke zmírnění nebo odstranění abstinenčních příznaků.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Většina z nich obvykle ustane nebo se zmírní při pokračujícím používání přípravku.

#### **Přerušete léčbu a kontaktujte ihned svého lékaře, nemocnici nebo pohotovost, jestliže:**

- u Vás dojde k náhlé závažné alergické reakci s dýchacími obtížemi, otokem, závratěmi, zrychleným srdečním tepem, pocením nebo ztrátou vědomí.
- máte vážné dýchací obtíže.
- chroptíte při nádechu.
- máte křečovitou bolest.
- máte výraznou závrať.

#### **Tyto nežádoucí účinky mohou být velmi závažné.**

Další nežádoucí účinky hlášené po podání přípravku Instanyl:

#### **Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):

Spavost, závratě až obtíže s udržením rovnováhy, bolest hlavy, podráždění v hrdle, pocit na zvracení, zvracení, zčervenání, návaly horka, silné pocení.

#### **Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):

Nespavost, ospalost, křečovitě stahy svalů, abnormální kožní citlivost často nepříjemná, změny chuti, kinetóza (nevolnost z pohybu), nízký krevní tlak, závažné problémy s dýcháním, krvácení z nosu, vřed v nose, výtok z nosu, zácpa, zánět ústní sliznice, sucho v ústech, bolest kůže, svědění kůže, horečka.

#### **Není známo** (četnost nelze z dostupných údajů určit):

Alergická reakce, pád, průjem, křeče (záchvaty), ztráta vědomí, otok paží nebo nohou, vidění a slyšení věcí a zvuků, které nejsou skutečné (halucinace), delirium (příznaky mohou zahrnovat kombinaci agitovanosti (neklidu spojeného s potřebou pohybu), neklidu, dezorientace, zmatenosti, strachu, slyšení nebo vidění věcí, které nejsou skutečné, poruch spánku, nočních můr), léková tolerance, závislost na léku (návyk), zneužívání léku (viz bod 2), únava, malátnost, syndrom z vysazení (může se projevit výskytem následujících nežádoucích účinků: pocit na zvracení, zvracení, průjem, úzkost, zimnice, třes a pocení), dušnost.

Byly taktéž hlášeny případy, kdy u pacientů došlo k proděravění nosní přepážky – struktury, která odděluje nosní dírkou.

Dlouhodobá léčba fentanylem během těhotenství může u novorozence způsobit syndrom z vysazení léku, což může vyústit v život ohrožující stav (viz bod 2).

Informujte svého lékaře, jestliže pozorujete opakovaně krvácení z nosu nebo nepříjemné pocity v nose.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak Instanyl uchovávat**

**Léčivá látka proti bolesti v přípravku Instanyl je velmi silná a může způsobit ohrožení života u dětí. Instanyl musí být uchováván mimo dohled a dosah dětí. Po použití vždy ukládejte nosní sprej do pouzdra s dětským bezpečnostním uzávěrem.**

Uchovávejte tento přípravek na bezpečném a zajištěném místě, kam k němu nemají ostatní osoby přístup. Tento přípravek může způsobit závažné poškození nebo úmrtí osobám, kterým nebyl předepsán a použily ho náhodně nebo úmyslně.

Přípravek Instanyl nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Nosní sprej uchovávejte ve svislé poloze. Chraňte před mrazem. Jestliže dojde ke zmrznutí nosního spreje Instanyl, pumpička může prasknout. Jestliže není jisté, jak byla pumpička uchovávána, je nutné správnou funkci pumpičky zkontrolovat před použitím.

Instanyl, který má uplynulou dobu použitelnosti nebo který již není dále potřebný, může stále obsahovat dost léčiva, aby mohl být škodlivý pro ostatní, zvláště pro děti. Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Veškerý použitý i nepoužitý nosní sprej musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky nebo vrácen do lékárny v pouzdře s dětským bezpečnostním uzávěrem. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co Instanyl obsahuje**

Léčivou látkou je fentanylum

50 mikrogramů/v jedné dávce: Jeden ml roztoku obsahuje fentanyli citras, odpovídá fentanylum 500 mikrogramů. Jedna dávka/vstřík (100 mikrolitrů) obsahuje fentanylum 50 mikrogramů.

100 mikrogramů/v jedné dávce: Jeden ml roztoku obsahuje fentanyli citras, odpovídá fentanylum 1 000 mikrogramů. Jedna dávka/vstřík (100 mikrolitrů) obsahuje fentanylum 100 mikrogramů.

200 mikrogramů/v jedné dávce: Jeden ml roztoku obsahuje fentanyli citras, odpovídá fentanylum 2 000 mikrogramů. Jedna dávka/vstřík (100 mikrolitrů) obsahuje fentanylum 200 mikrogramů.

Pomocnými látkami jsou: Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, čištěná voda.

### **Jak Instanyl vypadá a co obsahuje toto balení**

Instanyl je nosní sprej, roztok. Roztok je čirý, bezbarvý. Je plněn do lahvičky z hnědého skla s dávkovací pumpičkou.

Nosní sprej je dodáván v pouzdře s dětským bezpečnostním uzávěrem ve třech rozdílných velikostech balení: 1,8 ml (odpovídá 10 dávkám), 2,9 ml (odpovídá 20 dávkám), 5,0 ml (odpovídá 40 dávkám).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Barevné označení na obalu je odlišné pro každou sílu přípravku Instanyl:

50 mikrogramů/v jedné dávce: oranžové  
100 mikrogramů/v jedné dávce: fialové  
200 mikrogramů/v jedné dávce: zelenkavo-modré

**Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Dánsko

**Výrobce**

Curida AS  
Solbærvegen 5  
NO-2409 Elverum  
Norsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Такеда България ЕООД  
Тел.: + 359 2 958 27 36  
medinfoEMEA@takeda.com

**Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: + 420 234 722 722  
medinfoEMEA@takeda.com

**Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 10 10  
medinfoEMEA@takeda.com

**Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: +49 (0)800 825 3325  
medinfoEMEA@takeda.com

**Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ελλάδα**

Takeda Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
medinfoEMEA@takeda.com

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 270 7030  
medinfoEMEA@takeda.com

**Malta**

Takeda HELLAS S.A.  
Tel: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**Nederland**

Takeda Nederland B.V.  
Tel: +31 20 203 5492  
medinfoEMEA@takeda.com

**Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30  
medinfoEMEA@takeda.com

**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 800-20 80 50  
medinfoEMEA@takeda.com

**España**

Takeda Farmacéutica España S.A.  
Tel: +34 917 90 42 22  
medinfoEMEA@takeda.com

**France**

Takeda France SAS  
Tél: +33 1 40 67 33 00  
medinfoEMEA@takeda.com

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd  
Tel: 1800 937 970  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
medinfoEMEA@takeda.com

**Κύπρος**

Takeda Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
medinfoEMEA@takeda.com

**Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
Tel.: +48223062447  
medinfoEMEA@takeda.com

**Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457  
medinfoEMEA@takeda.com

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba  
d.o.o.  
Tel: +386 (0) 59 082 480  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Puh/Tel: 0800 774 051  
medinfoEMEA@takeda.com

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: 020 795 079  
medinfoEMEA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0) 2830 640 902  
medinfoEMEA@takeda.com

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována.**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## NÁVOD K POUŽITÍ NOSNÍHO SPREJE INSTANYL

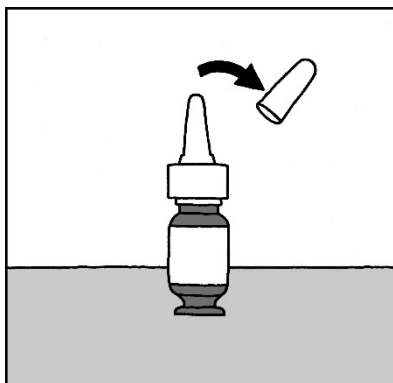
Přečtěte si prosím pečlivě následující pokyny, ve kterých je uvedeno, jak se Instanyl nosní sprej používá:

### Příprava nosního spreje Instanyl k použití:

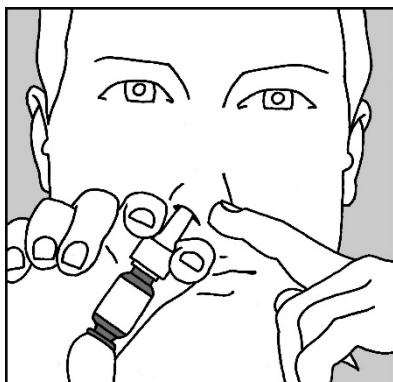
- Před prvním použitím nosního spreje:
  - Musí se 3 až 4krát stisknout (naplnit), dokud se neobjeví jemný aerosol.
- **Během procesu přípravy se trocha léčivého přípravku vystříkne do vzduchu. Proto dbejte na následující:**
  - **Přípravu k použití je třeba provádět v dobře větraném prostoru.**
  - **Nemiřte nosním sprejem na sebe ani na jiné osoby.**
  - **Nemiřte na povrchy a předměty, se kterými by mohly přijít do kontaktu další osoby, zejména děti.**
- V případě, že jste přípravek Instanyl nepoužíval(a) po více než 7 dní, je třeba sprej před dalším užitím další dávky opět připravit k použití tím, že jedenkrát stříknete naprázdno do vzduchu.

### Nosní sprej Instanyl má být používán následovně:

1. Vyčistěte si nos, pokud máte pocit ucpaní nebo máte rýmu.
2. Při použití přípravku sedněte nebo stůjte ve vzpřímené pozici.
3. Sejměte ochranný kryt z nosního spreje.



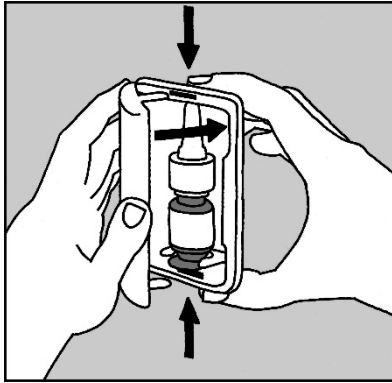
4. Držte nosní sprej ve svislé poloze.
5. Lehce skloňte hlavu dopředu.
6. Uzavřete tlakem prstu ze strany jednu nosní dírku a zasuňte konec spreje přímo do druhé nosní dírky (do hloubky zhruba 1 cm). Nezáleží na tom, kterou nosní dírku zvolíte. Pokud si musíte vzít druhou dávku po 10 minutách, abyste dosáhli dostatečné úlevy od bolesti, tato druhá dávka má být podána do druhé nosní dírky.



7. Zmáčkněte jedenkrát rychle pumpičku dvěma prsty a současně se nadechněte nosem. Je nutné, aby byla pumpička úplně stlačena dolů. Je možné, že dávku v nose nebudete cítit, ale svou dávku jste dostal(a) již ve chvíli stisku pumpičky.
8. Po použití očistěte špičku nosního spreje čistým kapesníkem, který potom vyhoďte.

Pokud po 10 minutách potřebujete ke zmírnění bolesti druhou dávku přípravku Instanyl, opakujte kroky 1 až 8 do druhé nosní dírky.

Po použití vždy uložte Instanyl do pouzdra s dětským bezpečnostním uzávěrem. **Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.**



Sledujte, kolik dávek jste užil(a) a kolik dávek vám zbývá v nosním spreji pomocí karty pro počítání dávek, která je dodávána společně s nosním sprejem Instanyl. Vždy, když používáte nosní sprej Instanyl, ujistěte se, že vy nebo Váš pečovatel vyplní informace na kartě.

**Pokud je nosní sprej Instanyl zablokovaný nebo se nefunguje správně:**

- Pokud je zablokovaný, nasměrujte nosní sprej od sebe (a od ostatních osob) a pevně stiskněte pumpičku. Tím by se mělo odstranit jakékoli zablokování.
- Pokud nosní sprej stále nefunguje správně, promluvte si s lékárníkem. **Nikdy se nepokoušejte nosní sprej sami opravit nebo rozebrat**, protože by mohlo dojít k podání nesprávné dávky.



## Příbalová informace: informace pro uživatele

**Instanyl 50 mikrogramů nosní sprej, roztok v jednodávkovém obalu**  
**Instanyl 100 mikrogramů nosní sprej, roztok v jednodávkovém obalu**  
**Instanyl 200 mikrogramů nosní sprej, roztok v jednodávkovém obalu**  
fentanylum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán pouze Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, zdravotní sestře nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Instanyl a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Instanyl používat
3. Jak se Instanyl používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Instanyl uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je Instanyl a k čemu se používá

Instanyl obsahuje léčivou látku fentanyl a patří do skupiny silných léků proti bolesti, které se nazývají opioidy. Opioidy zabraňují přenosu bolestivých pocitů do centrálního nervového systému. Instanyl účinkuje rychle a je používán k úlevě od průlomové bolesti u dospělých pacientů trpících nádorovým onemocněním, kteří již užívají opioidy k léčbě chronické bolesti. Průlomová bolest je náhle vzniklá bolest, která se může vyskytnout, i přestože užíváte předepsané opioidy proti bolesti.

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Instanyl používat

##### Nepoužívejte Instanyl

- jestliže jste alergický(á) na fentanyl nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže pravidelně neužíváte předepsané opioidní léčivo (např. kodein, fentanyl, hydromorfon, morfin, oxykodon, petidin) určené ke zvládnutí přetrvávající bolesti a to každý den podle pravidelného rozvrhu po dobu nejméně jednoho týdne. Jestliže tato léčiva neužíváte, **nesmíte** přípravek Instanyl užívat, protože může zvýšit riziko, že se vám dýchání nebezpečně zpomalí a/nebo bude mělké či dokonce přestanete dýchat.
- jestliže užíváte léčivý přípravek obsahující natrium-oxybutyrát.
- jestliže trpíte krátkodobou bolestí jinou než průlomovou.
- jestliže trpíte vážnými dýchacími obtížemi nebo trpíte vážným obstrukčním plicním onemocněním.
- jestliže jste dříve prodělal(a) radioterapii (ozařování) obličeje.
- jestliže trpíte opakovaným krvácením z nosu.

##### Upozornění a opatření

Uchovávejte tento přípravek na bezpečném a zajištěném místě, kam k němu nemají ostatní osoby přístup (další informace jsou uvedeny v bodě 5 „Jak přípravek Instanyl uchovávat“).

Před použitím přípravku Instanyl se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, zvláště:

- jestliže trpíte dlouhodobě vážným obstrukčním plicním onemocněním, Vaše dýchání se může zhoršit po použití přípravku Instanyl.
- jestliže máte problémy se srdcem, zvláště pomalý tep srdce, nízký krevní tlak, nízký objem krve.
- jestliže máte problémy s játry nebo ledvinami.
- jestliže máte problém s funkcí mozku například z důvodu nádoru mozku, z důvodu poranění hlavy nebo zvýšený nitrolební tlak.
- jestliže se u vás někdy při užívání opioidů rozvinula nedostatečnost nadledvin nebo nedostatek pohlavních hormonů (androgenní deficience).
- jestliže užíváte léky na zklidnění, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky (přečtěte si také bod „Další léčivé přípravky a Instanyl“).
- jestliže užíváte antidepresiva nebo antipsychotika (přečtěte si prosím také bod „Další léčivé přípravky a Instanyl“).
- jestliže užíváte léčivé přípravky zvané parciální agonisté/antagonisté např. buprenorfin, nalbufin a pentazocin (léčivé přípravky k léčbě bolesti), protože se u vás mohou objevit příznaky syndromu z vysazení. Další informace najdete v bodu „Další léčivé přípravky a Instanyl“.
- jestliže používáte jiný nosní sprej například při běžné rýmě nebo při alergii.

#### Poruchy dýchání ve spánku

Přípravek Instanyl může způsobovat poruchy dýchání ve spánku, jako je spánková apnoe (přestávky v dýchání během spánku) a hypoxii (nízká hladina kyslíku v krvi) ve spánku. Příznaky mohou zahrnovat přerušované dýchání během spánku, noční probuzení způsobené dušností, potíže udržet spánek nebo nadměrnou ospalost během dne. Pokud si Vy nebo jiná osoba takových příznaků všimnete, obraťte se na lékaře. Ten může zvážit snížení dávky přípravku.

**Jestliže pocítíte zhoršené dýchání po použití přípravku Instanyl, je velmi důležité, abyste neprodleně vyhledal(a) lékaře nebo se dostavil(a) do nemocnice.**

Poradte se se svým lékařem, pokud při použití přípravku Instanyl:

- máte bolesti nebo pocítujete zvýšenou citlivost na bolest (hyperalgezií), která neodpovídá na zvýšenou dávku léku předepsanou Vaším lékařem
- zaznamenáte kombinaci následujících symptomů: pocit na zvracení, zvracení, anorexie (ztráta chuti k jídlu), únava, slabost, závrať a nízký krevní tlak. Souhrn těchto příznaků může znamenat potenciálně život ohrožující onemocnění zvané adrenální insuficience. Při tomto onemocnění nadledviny neprodukují dostatečné množství hormonů

Jestliže trpíte opakovaným krvácením z nosu nebo nepříjemnými pocity v nose po použití přípravku Instanyl, musíte tuto skutečnost oznámit lékaři, který zváží jiný způsob léčby průlomové bolesti.

#### Dlouhodobé používání a tolerance

Tento léčivý přípravek obsahuje fentanyl, což je opioid. Opakované používání opioidních přípravků k léčbě bolesti může vést ke snížené účinnosti (můžete si na něj zvyknout, což se nazývá léková tolerance). Při používání přípravku Instanyl se také může zvýšit citlivost na bolest. To se nazývá hyperalgezie. Zvyšování dávky přípravku Instanyl může pomoci dále na chvíli omezit bolest, ale může to být také škodlivé. Pokud si všimnete, že přípravek je méně účinný, poraďte se se svým lékařem. Lékař určí, zda je pro Vás lepší zvýšit dávku nebo používání přípravku Instanyl postupně snižovat.

#### Závislost

Opakované používání přípravku Instanyl může také vést k závislosti a zneužívání, což může vést k život ohrožujícímu předávkování. Riziko těchto nežádoucích účinků se může zvýšit při vyšší dávce a delší době používání. Závislost může vést k tomu, že si již nemůžete kontrolovat množství léčivého

přípravku, který potřebujete používat, nebo jak často jej musíte používat. Můžete mít pocit, že musíte pokračovat v používání léčivého přípravku, i když Vám to nepomáhá zmírnit bolest. Riziko vzniku závislosti se u jednotlivých osob liší. Vyšší riziko vzniku závislosti na přípravku můžete mít, pokud:

- jste Vy nebo někdo z Vaší rodiny zneužíval(a) nebo byl(a) závislý(á) na alkoholu, přípravcích vydávaných na lékařský předpis nebo nelegálních drogách (závislost).
- jste kuřák (kuřačka).
- jste měl(a) někdy problémy s náladou (deprese, úzkost nebo porucha osobnosti) nebo jste se léčil(a) u psychiatra kvůli jinému duševnímu onemocnění.

Pokud si při používání přípravku všimnete kterékoli z následujících známek, může se jednat o známku toho, že jste se stal(a) závislým (závislou).

- Tento léčivý přípravek musíte používat déle, než Vám doporučil lékař.
- Musíte použít vyšší než doporučenou dávku.
- Tento přípravek používáte z jiných důvodů, než je předepsáno, například „zůstat v klidu“ nebo „pomoci Vám spát“.
- Jste se opakovaně a neúspěšně pokoušel(a) přestat tento přípravek používat nebo jej kontrolovat.
- Pokud přípravek vysadíte, necítíte se dobře (např. pocit na zvracení, zvracení, průjem, úzkost, zimnice, třes a pocení), přičemž po jeho opětovném použití se cítíte lépe („abstinenční příznaky“, „příznaky z vysazení“).

Pokud si všimnete kterékoli z těchto známek, poraďte se se svým lékařem, abyste probral(a), jaký způsob léčby je pro Vás nejlepší, včetně toho, kdy je vhodné přípravek vysadit a jak to učinit bezpečně.

### **Děti a dospívající**

Instanyl nemá být používán u dětí a dospívajících do 18 let.

### **Další léčivé přípravky a Instanyl**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Instanyl může mít vliv na účinek jiných léčivých přípravků nebo jeho účinek může být ovlivněn užíváním jiných léčivých přípravků.

Zvláštní opatrnost se doporučuje při užívání následujících léků:

- jiné přípravky k léčbě bolesti a některé přípravky k léčbě bolesti nervového původu (jako je gabapentin a pregabalin).
- všechny přípravky, které normálně navozují spánek (mají zklidňující účinky), jako jsou přípravky na spaní, sedativa, jako jsou benzodiazepiny nebo podobné látky, přípravky k léčbě úzkosti (anxiolytika), přípravky k léčbě alergie (antihistaminika) a léky na zklidnění (trankvilizéry), přípravky uvolňující svalové napětí (myorelaxancia) a gabapentiny (gabapentin a pregabalin). Užívání těchto jiných léků současně s přípravkem Instanyl může způsobit zvýšenou ospalost, hluboký útlum a ovlivnit Vaši schopnost dýchat (útlum dýchání), což může vést ke kómatu (hluboké bezvědomí) a může být život ohrožující. Z tohoto důvodu je současné podávání určeno jen pro případy, kdy není možná jiná léčba.

Nicméně pokud Vám lékař předepíše přípravek Instanyl společně se sedativy, musí být dávkování a doba trvání současné léčby Vaším lékařem omezeny.

Informujte lékaře o všech sedativech, které užíváte, a pečlivě dodržujte dávkování doporučené Vaším lékařem. Je vhodné informovat přátele nebo příbuzné, aby si byli vědomi známek a příznaků uvedených výše. Kontaktujte lékaře, pokud tyto příznaky zaznamenáte.

- jakékoli přípravky, které mohou mít vliv na způsob, jakým Vaše tělo rozkládá přípravek Instanyl, jako například
  - ritonavir, nelfinavir, amprenavir a fosamprenavir (léky k léčbě HIV infekce);
  - inhibitory CYP3A4, jako jsou ketokonazol, itraconazol, a flukonazol (léky k léčbě plísňových infekcí);
  - troleandomycin, klarithromycin, nebo erythromycin (léky k léčbě bakteriálních infekcí);

- aprepitant (k léčbě těžké nevolnosti - pocitu na zvracení);
  - diltiazem a verapamil (léky k léčbě vysokého krevního tlaku a srdečních onemocnění).
- léčivé přípravky nazývané inhibitory monoaminoxidázy (IMAO), které se používají k léčbě závažných depresivních stavů, pokud jste je užíval(a) v posledních dvou týdnech.
  - Riziko nežádoucích účinků se zvyšuje, pokud užíváte léky, jako jsou některá antidepresiva nebo antipsychotika. Přípravek Instanyl může vzájemně reagovat s těmito léky a může u vás dojít ke změně duševního stavu (např. neklid s potřebou pohybu (agitovanost), halucinace, kóma (hluboké bezvědomí)) a k dalším účinkům, jako je zvýšení tělesné teploty nad 38 °C, zrychlený srdeční puls, nestabilní krevní tlak a zvýraznění reflexů, ztuhlost svalů, nedostatečná koordinace a/nebo příznaky v trávicím traktu (např. pocit na zvracení, zvracení, průjem). Váš lékař vám sdělí, zda je pro vás přípravek Instanyl vhodný.
  - léky nazývané parciální opioidní agonisté/antagonisté např. buprenorfin, nalbufin a pentazocin (léky k léčbě bolesti. Mohl(a) byste mít příznaky syndromu z vysazení (pocit na zvracení, zvracení, průjem, úzkost, zimnice, třes a pocení).
  - všechny léky, které se aplikují do nosu, zvláště oxymetazolin, xylometazolin a podobné léky, které se používají k úlevě od ucpaného nosu.

### **Přípravek Instanyl s jídlem, pitím a alkoholem**

Při používání přípravku Instanyl se vyvarujte pití alkoholu, protože může zvýšit riziko výskytu nebezpečných nežádoucích účinků.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoli lék.

Instanyl nesmí být používán v průběhu těhotenství, pokud lékař nerozhodne jinak.

Instanyl nesmí být používán v průběhu porodu, protože fentanyl může způsobit vážné dýchací obtíže u novorozence.

Fentanyl přechází do mateřského mléka a může vyvolávat nežádoucí účinky u kojeného dítěte. Nepoužívejte Instanyl, jestliže kojíte. Kojení byste nezačínáte po dobu nejméně 5 dní po poslední dávce přípravku Instanyl.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

V průběhu léčby přípravkem Instanyl neřídte dopravní prostředek a neobsluhujte žádné stroje. Instanyl může způsobit závrať, ospalost a poruchy zraku, které mohou ovlivnit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

## **3. Jak se Instanyl používá**

Před zahájením léčby a pravidelně v jejím průběhu s Vámi lékař také probere, co můžete očekávat od používání přípravku Instanyl, kdy a jak dlouho jej musíte používat, kdy se obrátit na svého lékaře a kdy musíte přípravek vysadit (viz také bod 2).

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á) poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávka přípravku Instanyl je nezávislá na Vaší zavedené léčbě chronické bolesti.

Pokud používáte Instanyl poprvé, lékař bude s Vámi spolupracovat na stanovení dávky přípravku, která vám přinese úlevu od průlomové bolesti. Počáteční dávkou by měla být jedna dávka 50 mikrogramů do jedné nosní dírky vždy, když budete mít epizodu průlomové bolesti. V průběhu stanovení dostatečné dávky Vám lékař může doporučit použití vyšší dávky.

Jestliže není dosaženo dostatečné úlevy od průlomové bolesti po 10 minutách po první dávce, můžete pro tuto epizodu použít pouze jednu další dávku.

Obecně před dalším použitím přípravku k léčbě epizody průlomové bolesti vyčkejte 4 hodiny. Ve výjimečných případech, kdy nová epizoda bolesti nastane dříve, můžete k její léčbě použít přípravek Instanyl, ale počkejte nejméně 2 hodiny, než tak učiníte. Pokud míváte pravidelně epizody průlomové bolesti v intervalech kratších než 4 hodiny, kontaktujte svého lékaře, protože může být nutné upravit vaši obvyklou léčbu nádorové bolesti.

Instanyl můžete použít k léčbě maximálně čtyř epizod průlomové bolesti denně.

Jestliže máte více než čtyři epizody průlomové bolesti denně, informujte svého lékaře, který může vaši obvyklou léčbu nádorové bolesti pozměnit.

Neměňte svévolně dávku přípravku Instanyl ani předepsanou léčbu bolesti. Změna léčby či dávky přípravku Instanyl musí být nastavena ve spolupráci s lékařem.

Instanyl je určen pro nosní podání.

### **Přečtěte si prosím návod k použití na konci této příbalové informace, kde se dozvíte, jak používat přípravek Instanyl.**

#### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Instanyl, než jste měl(a), nebo pokud si myslíte, že někdo použil přípravek Instanyl náhodně**

Jestliže jste použil(a) více přípravku Instanyl, než jste měl(a), je velmi důležité, abyste neprodleně vyhledal(a) lékaře nebo se dostavil(a) do nemocnice nebo na oddělení akutního příjmu ke zhodnocení rizika a pro instrukce, jak dále postupovat.

#### **Příznaky předávkování jsou:**

Spavost, ospalost, závratě, snížení tělesné teploty, pomalý srdeční tep, obtíže při koordinaci pohybů rukou a nohou.

Ve velmi závažných případech předávkování přípravkem Instanyl může nastat bezvědomí, útlum, křeče a závažné dechové obtíže (velmi pomalé a mělké dýchání). Předávkování může také způsobit poruchu mozku známou jako toxická leukoencefalopatie.

Jestliže se u vás objeví výše popsané příznaky, vyhledejte neprodleně lékařskou pomoc.

#### **Informace pro pečovatele**

Jestliže zpozorujete u osoby, která používá Instanyl, náhlé zpomalení pohybů, obtíže s dýcháním nebo máte obtíže ji vzbudit:

- musíte neodkladně volat záchranou službu.
- musíte se snažit do doby příjezdu záchrané služby udržet postiženou osobu při vědomí, mluvit s ní nebo s ní šetrně znovu a znovu potřásejte.
- pokud se u postižené osoby projeví obtíže s dýcháním, každých 5-10 vteřin musíte vyzvat postiženou osobu k hlubokému nádechu.
- pokud postižená osoba přestane dýchat, musíte zahájit resuscitaci a pokračovat v ní do příjezdu záchrané služby.

Jestliže se domníváte, že kdokoli náhodně použil Instanyl, vyhledejte neprodleně lékařskou pomoc.

Snažte se udržet postiženou osobu při vědomí do příchodu odborné pomoci.

Jestliže někdo náhodně užije Instanyl, mohou se u něj projevit podobné příznaky, jako jsou popsány výše při předávkování.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít Instanyl**

Jestliže stále přicházejí záchvaty průlomové bolesti, použijte Instanyl dle doporučení lékaře.

Pokud již záchvaty průlomové bolesti ustaly, nepoužívejte Instanyl dříve než při dalším záchvatu průlomové bolesti.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat Instanyl**

Nepoužívejte Instanyl, jestliže již nenastupují záchvaty průlomové bolesti. Pokračujte ale v zavedené léčbě chronické bolesti při nádorovém onemocnění. Pokud si nejste jistý(á), zeptejte se svého lékaře, zda užíváte správné dávkování svých léků.

Jestliže přestanete používat Instanyl, mohou se u vás projevit abstinenční příznaky (příznaky z vysazení léku) podobné nežádoucím účinkům popsaným pro Instanyl. Pokud pozorujete takové příznaky, kontaktujte svého lékaře. Lékař musí rozhodnout, zda je potřeba léčba ke zmírnění nebo odstranění abstinenčních příznaků.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Většina z nich obvykle ustane nebo se zmírní při pokračujícím používání přípravku.

### **Přerušete léčbu a kontaktujte ihned svého lékaře, nemocnici, nebo pohotovost jestliže:**

- u Vás dojde k náhlé závažné alergické reakci s dýchacími obtížemi, otokem, závratěmi, zrychleným srdečním tepem, pocením nebo ztrátou vědomí.
- máte vážné dýchací obtíže.
- chroptíte při nádechu.
- máte křečovitou bolest.
- máte výraznou závrať.

**Tyto nežádoucí účinky mohou být velmi závažné.**

Další nežádoucí účinky hlášené po podání přípravku Instanyl:

### **Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):

Spavost, závratě až obtíže s udržením rovnováhy, bolest hlavy, podráždění v hrdle, pocit na zvracení, zvracení, zčervenání, návaly horka, silné pocení.

### **Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):

Nespavost, spavost, křečovitá stahy svalů, abnormální kožní citlivost často nepříjemná, změny chuti, kinetóza (nevolnost z pohybu), nízký krevní tlak, závažné problémy s dýcháním, krvácení z nosu, vřed v nose, výtok z nosu, zácpa, zánět ústní sliznice, sucho v ústech, bolest kůže, svědění kůže, horečka.

### **Není známo** (četnost nelze z dostupných údajů určit):

Alergická reakce, pád, průjem, křeče (záchvaty), ztráta vědomí, otok paží nebo nohou, vidění a slyšení věcí a zvuků, které nejsou skutečné (halucinace), delirium (příznaky mohou zahrnovat kombinaci agitovanosti (neklidu spojeného s potřebou pohybu), neklidu, dezorientace, zmatenosti, strachu, slyšení nebo vidění věcí, které nejsou skutečné, poruch spánku, nočních můr), léková tolerance, závislost na léku (návyk), zneužívání léku (viz bod 2), únava, malátnost, syndrom z vysazení (může se projevit výskytem následujících nežádoucích účinků: pocit na zvracení, zvracení, průjem, úzkost, zimnice, třes a pocení), dušnost.

Byly taktéž hlášeny případy, kdy u pacientů došlo k proděravění nosní přepážky – struktury, která odděluje nosní dírkou.

Dlouhodobá léčba fentanylem během těhotenství může u novorozence způsobit syndrom z vysazení léku, což může vyústit v život ohrožující stav (viz bod 2).

Informujte svého lékaře, jestliže pozorujete opakovaně krvácení z nosu nebo nepříjemné pocity v nose.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak Instanyl uchovávat**

**Léčivá látka proti bolesti v přípravku Instanyl je velmi silná a může způsobit ohrožení života u dětí. Instanyl musí být uchováván mimo dohled a dosah dětí.**

Uchovávejte tento přípravek na bezpečném a zajištěném místě, kam k němu nemají ostatní osoby přístup. Tento přípravek může způsobit závažné poškození nebo úmrtí osobám, kterým nebyl předepsán a použily ho náhodně nebo úmyslně.

Přípravek Instanyl nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na jednodávkovém obalu za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce. Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte blistr v krabičce. Uchovávejte ve svislé poloze.

Instanyl může být škodlivý pro ostatní osoby, zvláště pro děti. Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Veškerá nepoužitá jednodávková balení musí být vždy znovu uložena v blistru s dětským bezpečnostním uzávěrem odolným proti nežádoucímu vniknutí dětí a zlikvidována v souladu s místními požadavky, nebo vrácena do lékárny. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co Instanyl obsahuje**

Léčivou látkou je fentanylum. Obsah je:

50 mikrogramů: 1 dávka (100 mikrolitrů) obsahuje fentanyli citras, odpovídá fentanylum 50 mikrogramů.

100 mikrogramů: 1 dávka (100 mikrolitrů) obsahuje fentanyli citras, odpovídá fentanylum 100 mikrogramů.

200 mikrogramů: 1 dávka (100 mikrolitrů) obsahuje fentanyli citras, odpovídá fentanylum 200 mikrogramů.

Pomocnými látkami jsou dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci.

## **Jak Instanyl vypadá a co obsahuje toto jednodávkové balení**

Instanyl je nosní sprej, roztok v jednodávkovém obalu. Roztok je čirý a bezbarvý.

Jedno jednodávkové balení obsahuje 1 dávku přípravku Instanyl a je dodáváno v blistru odolném proti nežádoucímu vniknutí dětí. Instanyl je na trh dodáván v rozdílných velikostech 2, 6, 8 a 10 jednodávkových balení.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Barevné označení na obalu je odlišné pro každou sílu přípravku Instanyl:

50 mikrogramů je oranžové.

100 mikrogramů je fialové.

200 mikrogramů je zelenkavo-modré.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Dánsko

### **Výrobce**

Curida AS

Solbærvegen 5

NO-2409 Elverum

Norsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium NV

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

medinfoEMEA@takeda.com

#### **Lietuva**

Takeda, UAB

Tel: +370 521 09 070

medinfoEMEA@takeda.com

#### **България**

Такеда България ЕООД

Тел.: + 359 2 958 27 36

medinfoEMEA@takeda.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium NV

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

medinfoEMEA@takeda.com

#### **Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.

Tel: + 420 234 722 722

medinfoEMEA@takeda.com

#### **Magyarország**

Takeda Pharma Kft.

Tel.: +36 1 270 7030

medinfoEMEA@takeda.com

#### **Danmark**

Takeda Pharma A/S

Tlf: +45 46 77 10 10

medinfoEMEA@takeda.com

#### **Malta**

Takeda HELLAS S.A.

Tel: +30 210 6387800

medinfoEMEA@takeda.com

#### **Deutschland**

Takeda GmbH

Tel: +49 (0)800 825 3325

medinfoEMEA@takeda.com

#### **Nederland**

Takeda Nederland B.V.

Tel: +31 20 203 5492

medinfoEMEA@takeda.com

#### **Eesti**

Takeda Pharma AS

Tel: +372 6177 669

medinfoEMEA@takeda.com

#### **Norge**

Takeda AS

Tlf: +47 800 800 30

medinfoEMEA@takeda.com



**Ελλάδα**

Takeda Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**España**

Takeda Farmacéutica España S.A.  
Tel: +34 917 90 42 22  
medinfoEMEA@takeda.com

**France**

Takeda France SAS  
Tél: + 33 1 40 67 33 00  
medinfoEMEA@takeda.com

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd  
Tel: 1800 937 970  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601  
medinfoEMEA@takeda.com

**Κύπρος**

Takeda Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
medinfoEMEA@takeda.com

**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)-800 20 80 50  
medinfoEMEA@takeda.com

**Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
Tel.: +48223062447  
medinfoEMEA@takeda.com

**Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457  
medinfoEMEA@takeda.com

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba  
d.o.o.  
Tel: +386 (0) 59 082 480  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Puh/Tel: 0800 774 051  
medinfoEMEA@takeda.com

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: 020 795 079  
medinfoEMEA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0) 2830 640 902  
medinfoEMEA@takeda.com

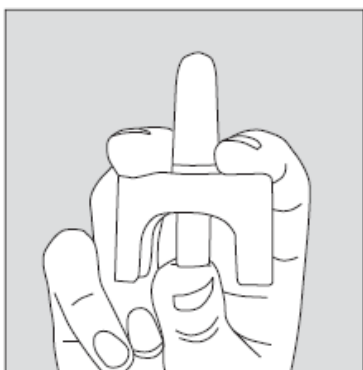
**Tato příbalová informace byla naposledy revidována.**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## NÁVOD K POUŽITÍ PŘÍPRAVKU INSTANYL JEDNODÁVKOVÝ NOSNÍ SPREJ

Přečtěte si prosím pečlivě následující pokyny, ve kterých je uvedeno, jak se Instanyl jednodávkový nosní sprej používá:

- Každé jednodávkové balení je zataveno v blistru s dětským bezpečnostním uzávěrem. Neotevírejte blistr dříve, než jste připraven(a) sprej použít. Jedno jednodávkové balení obsahuje pouze jednu dávku přípravku Instanyl. Sprej před použitím nepoužívejte „na zkoušku“.
- K otevření přestříhnete nůžkami blistr podél linie (nad symbolem nůžek). Uchopte okraj fólie, odlepte ji a vyjměte nosní sprej.
- Vyčistěte si nos, pokud máte pocit ucpaní nosu nebo máte rýmu.
- Jemně uchopte jednodávkový obal tak, že palcem podpíráte píst ve spodní části spreje a ukazováček a prostředníček máte položeny po obou stranách vrchní části spreje (viz obrázek). Ještě píst nestlačujte.



- Uzavřete tlakem ukazováčku druhé ruky ze strany jednu nosní díрку a zasuňte konec spreje přímo do druhé nosní dířky (do hloubky zhruba 1 cm). Nezáleží na tom, kterou nosní dířku zvolíte. Pokud si musíte vzít druhou dávku po 10 minutách, abyste dosáhli dostatečné úlevy od bolesti, tato druhá dávka má být podána do druhé nosního dířky.



- Držte hlavu vzpřímenou.
- Pro uvolnění dávky pevně stlačte palcem píst směrem nahoru a současně se jemně nadechněte nosem a poté odstraňte nosní sprej z nosu. Je možné, že dávku v nose nebudete cítit, ale svou dávku jste již dostali ve chvíli stisku pístu. Vaše jednodávkové balení je nyní prázdné.

## Příbalová informace: informace pro uživatele

**Instanyl 50 mikrogramů/dávka nosní sprej, roztok**  
**Instanyl 100 mikrogramů/dávka nosní sprej, roztok**  
**Instanyl 200 mikrogramů/dávka nosní sprej, roztok**  
fentanylum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán pouze Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění příznaky jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo zdravotní sestře nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Instanyl a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Instanyl používat
3. Jak se Instanyl používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Instanyl uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je Instanyl a k čemu se používá

Instanyl obsahuje léčivou látku fentanyl a patří do skupiny silných léků proti bolesti, které se nazývají opioidy. Opioidy zabraňují přenosu bolestivých pocitů do centrálního nervového systému. Instanyl účinkuje rychle a je používán k úlevě od průlomové bolesti u dospělých pacientů trpících nádorovým onemocněním, kteří již užívají opioidy k léčbě chronické bolesti. Průlomová bolest je náhle vzniklá bolest, která se může vyskytnout, i přestože užíváte předepsané opioidy proti bolesti.

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Instanyl používat

##### Nepoužívejte Instanyl

- jestliže jste alergický(á) na fentanyl nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže pravidelně neužíváte předepsané opioidní léčivo (např. kodein, fentanyl, hydromorfon, morfin, oxykodon, petidin) určené ke zvládnutí přetrvávající bolesti a to každý den podle pravidelného rozvrhu po dobu nejméně jednoho týdne. Jestliže tato léčiva neužíváte, **nesmíte** přípravek Instanyl užívat, protože může zvýšit riziko, že se vám dýchání nebezpečně zpomalí a/nebo bude mělké či dokonce přestanete dýchat.
- jestliže užíváte léčivý přípravek obsahující natrium-oxybutyrát.
- jestliže trpíte krátkodobou bolestí jinou než průlomovou.
- jestliže trpíte vážnými dýchacími obtížemi nebo trpíte vážným obstrukčním plicním onemocněním.
- jestliže jste dříve prodělal(a) radioterapii (ozařování) obličeje.
- jestliže trpíte opakovaným krvácením z nosu.

##### Upozornění a opatření

Uchovávejte tento přípravek na bezpečném a zajištěném místě, kam k němu nemají ostatní osoby přístup (další informace jsou uvedeny v bodě 5 „Jak přípravek Instanyl uchovávat“).

Před použitím přípravku Instanyl se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, zvláště:

- jestliže trpíte dlouhodobě vážným obstrukčním plicním onemocněním, Vaše dýchání se může zhoršit po použití přípravku Instanyl.
- jestliže máte problémy se srdcem, zvláště pomalý tep srdce, nízký krevní tlak, nízký objem krve.
- jestliže máte problémy s játry nebo ledvinami.
- jestliže máte problém s funkcí mozku například z důvodu nádoru mozku, z důvodu poranění hlavy nebo zvýšený nitrolební tlak.
- jestliže se u vás někdy při užívání opioidů rozvinula nedostatečnost nadledvin nebo nedostatek pohlavních hormonů (androgenní deficience).
- jestliže užíváte léky na zklidnění, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky (přečtěte si také bod „Další léčivé přípravky a Instanyl“).
- jestliže užíváte antidepresiva nebo antipsychotika (přečtěte si prosím také bod „Další léčivé přípravky a Instanyl“).
- jestliže užíváte léčivé přípravky zvané parciální agonisté/antagonisté např. buprenorfin, nalbufin a pentazocin (léčivé přípravky k léčbě bolesti), protože se u vás mohou objevit příznaky syndromu z vysazení. Další informace najdete v bodu „Další léčivé přípravky a Instanyl“.
- jestliže používáte jiný nosní sprej například při běžné rýmě nebo při alergii.

#### Poruchy dýchání ve spánku

Přípravek Instanyl může způsobovat poruchy dýchání ve spánku, jako je spánkové apnoe (přestávky v dýchání během spánku) a hypoxii (nízká hladina kyslíku v krvi) ve spánku. Příznaky mohou zahrnovat přerušované dýchání během spánku, noční probuzení způsobené dušností, potíže udržet spánek (probouzení se) nebo nadměrnou ospalost během dne. Pokud si Vy nebo jiná osoba takových příznaků všimnete, obraťte se na lékaře. Ten může zvážit snížení dávky přípravku.

**Jestliže pocítíte zhoršené dýchání po použití přípravku Instanyl, je velmi důležité, abyste neprodleně vyhledal(a) lékaře nebo se dostavil(a) do nemocnice.**

Poradte se se svým lékařem, pokud při použití přípravku Instanyl:

- máte bolesti nebo pocítujete zvýšenou citlivost na bolest (hyperalgezií), která neodpovídá na zvýšenou dávku léku předepsanou Vaším lékařem
- zaznamenáte kombinaci následujících symptomů: pocit na zvracení, zvracení, anorexie (ztráta chuti k jídlu), únava, slabost, závrať a nízký krevní tlak. Souhrn těchto příznaků může znamenat potenciálně život ohrožující onemocnění zvané adrenální insuficience. Při tomto onemocnění nadledviny neprodukuje dostatečné množství hormonů

Jestliže trpíte opakovaným krvácením z nosu nebo nepříjemnými pocity v nose po použití přípravku Instanyl, musíte tuto skutečnost oznámit lékaři, který zváží jiný způsob léčby průlomové bolesti.

#### Dlouhodobé používání a tolerance

Tento léčivý přípravek obsahuje fentanyl, což je opioid. Opakované používání opioidních přípravků k léčbě bolesti může vést ke snížené účinnosti (můžete si na něj zvyknout, což se nazývá léková tolerance). Při používání přípravku Instanyl se také může zvýšit citlivost na bolest. To se nazývá hyperalgezie. Zvyšování dávky přípravku Instanyl může pomoci dále na chvíli omezit bolest, ale může to být také škodlivé. Pokud si všimnete, že přípravek je méně účinný, poraďte se se svým lékařem. Lékař určí, zda je pro Vás lepší zvýšit dávku nebo používání přípravku Instanyl postupně snižovat.

#### Závislost

Opakované používání přípravku Instanyl může také vést k závislosti a zneužívání, což může vést k život ohrožujícímu předávkování. Riziko těchto nežádoucích účinků se může zvýšit při vyšší dávce a delší době používání. Závislost může vést k tomu, že si již nemůžete kontrolovat množství léčivého

přípravku, který potřebujete používat, nebo jak často jej musíte používat. Můžete mít pocit, že musíte pokračovat v používání léčivého přípravku, i když Vám to nepomáhá zmírnit bolest. Riziko vzniku závislosti se u jednotlivých osob liší. Vyšší riziko vzniku závislosti na přípravku můžete mít, pokud:

- jste Vy nebo někdo z Vaší rodiny zneužíval(a) nebo byl(a) závislý(á) na alkoholu, přípravcích vydávaných na lékařský předpis nebo nelegálních drogách (závislost).
- jste kuřák (kuřačka).
- jste měl(a) někdy problémy s náladou (deprese, úzkost nebo porucha osobnosti) nebo jste se léčil(a) u psychiatra kvůli jinému duševnímu onemocnění.

Pokud si při používání přípravku všimnete kterékoli z následujících známek, může se jednat o známku toho, že jste se stal(a) závislým (závislou).

- Tento léčivý přípravek musíte používat déle, než Vám doporučil lékař.
- Musíte použít vyšší než doporučenou dávku.
- Tento přípravek používáte z jiných důvodů, než je předepsáno, například „zůstat v klidu“ nebo „pomoci Vám spát“.
- Jste se opakovaně a neúspěšně pokoušel(a) přestat tento přípravek používat nebo jej kontrolovat.
- Pokud přípravek vysadíte, necítíte se dobře (např. pocit na zvracení, zvracení, průjem, úzkost, zimnice, třes a pocení), přičemž po jeho opětovném použití se cítíte lépe („abstinenční příznaky“, „příznaky z vysazení“).

Pokud si všimnete kterékoli z těchto známek, poraďte se se svým lékařem, abyste probral(a), jaký způsob léčby je pro Vás nejlepší, včetně toho, kdy je vhodné přípravek vysadit a jak to učinit bezpečně.

### **Děti a dospívající**

Instanyl nemá být používán u dětí a dospívajících do 18 let.

### **Další léčivé přípravky a Instanyl**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Instanyl může mít vliv na účinek jiných léčivých přípravků nebo jeho účinek může být ovlivněn užíváním jiných léčivých přípravků.

Zvláštní opatrnost se doporučuje při užívání následujících léků:

- jiné přípravky k léčbě bolesti a některé přípravky k léčbě bolesti nervového původu (jako je gabapentin a pregabalin).
- všechny přípravky, které normálně navozují spánek (mají zklidňující účinky), jako jsou přípravky na spaní, sedativa, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, přípravky k léčbě úzkosti (anxiolytika), přípravky k léčbě alergie (antihistaminika) a léky na zklidnění (trankvilizéry), přípravky uvolňující svalové napětí (myorelaxancia) a gabapentiny (gabapentin a pregabalin). Užívání těchto jiných léků současně s přípravkem Instanyl může způsobit zvýšenou ospalost, hluboký útlum a ovlivnit Vaši schopnost dýchat (útlum dýchání), což může vést ke kómatu (hluboké bezvědomí) a může být život ohrožující. Z tohoto důvodu je současné podávání určeno jen pro případy, kdy není možná jiná léčba.

Nicméně pokud Vám lékař předepíše přípravek Instanyl společně se sedativy, musí být dávkování a doba trvání současné léčby Vaším lékařem omezeny.

Informujte lékaře o všech sedativech, které užíváte, a pečlivě dodržujte dávkování doporučené Vaším lékařem. Je vhodné informovat přátele nebo příbuzné, aby si byli vědomi známek a příznaků uvedených výše. Kontaktujte lékaře, pokud tyto příznaky zaznamenáte.

- jakékoli přípravky, které mohou mít vliv na způsob, jakým Vaše tělo rozkládá přípravek Instanyl, jako například:
  - ritonavir, nelfinavir, amprenavir a fosamprenavir (léky k léčbě HIV infekce);
  - inhibitory CYP3A4 jako jsou ketokonazol, itraconazol, a flukonazol (léky k léčbě plísňových infekcí);
  - troleandomycin, klarithromycin, nebo erythromycin (léky k léčbě bakteriálních infekcí);

- aprepitant (k léčbě těžké nevolnosti - pocitu na zvracení);
- diltiazem a verapamil (léky k léčbě vysokého krevního tlaku a srdečního onemocnění).
- léčivé přípravky nazývané inhibitory monoaminoxidázy (IMAO), které se používají k léčbě závažných depresivních stavů, pokud jste je užíval(a) v posledních dvou týdnech.
- Riziko nežádoucích účinků se zvyšuje, pokud užíváte léky, jako jsou některá antidepresiva nebo antipsychotika. Přípravek Instanyl může vzájemně reagovat s těmito léky a může u vás dojít ke změně duševního stavu (např. neklid s potřebou pohybu (agitovanost), halucinace, kóma (hluboké bezvědomí)) a k dalším účinkům, jako je zvýšení tělesné teploty nad 38 °C, zrychlený srdeční puls, nestabilní krevní tlak a zvýraznění reflexů, ztuhlost svalů, nedostatečná koordinace a/nebo příznaky v trávicím traktu (např. pocit na zvracení, zvracení, průjem). Váš lékař vám řekne, zda je pro vás přípravek Instanyl vhodný.
- léky nazývané parciální opioidní agonisté/antagonisté např. buprenorfin, nalbuřin a pentazocin (léky k léčbě bolesti). Mohl(a) byste mít příznaky syndromu z vysazení (pocit na zvracení, zvracení, průjem, úzkost, zimnice, třes a pocení).
- všechny léky, které se aplikují do nosu, zvláště oxymetazolin, xylometazolin a podobné léky, které se používají k úlevě od ucpaného nosu.

### **Přípravek Instanyl s jídlem, pitím a alkoholem**

Při používání přípravku Instanyl se vyvarujte pití alkoholu, protože může zvýšit riziko výskytu nebezpečných nežádoucích účinků.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Instanyl nesmí být používán v průběhu těhotenství, pokud lékař nerozhodne jinak.

Instanyl nesmí být používán v průběhu porodu, protože fentanyl může způsobit vážné dýchací obtíže u novorozence.

Fentanyl přechází do mateřského mléka a může vyvolávat nežádoucí účinky u kojeného dítěte. Nepoužívejte Instanyl, jestliže kojíte. Kojení nezačínajte po dobu nejméně 5 dní po poslední dávce přípravku Instanyl.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

V průběhu léčby přípravkem Instanyl neřídte dopravní prostředek a neobsluhujte žádné stroje. Instanyl může způsobit závrať, ospalost a poruchy zraku, které mohou ovlivnit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

## **3. Jak se Instanyl používá**

Před zahájením léčby a pravidelně v jejím průběhu s Vámi lékař také probere, co můžete očekávat od používání přípravku Instanyl, kdy a jak dlouho jej musíte používat, kdy se obrátit na svého lékaře a kdy musíte přípravek vysadit (viz také bod 2).

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á) poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávka přípravku Instanyl je nezávislá na Vaší zavedené léčbě chronické bolesti.

Pokud používáte Instanyl poprvé, lékař bude s Vámi spolupracovat na stanovení dávky přípravku, která vám přinese úlevu od průlomové bolesti.

Počáteční dávkou by měla být jedna dávka 50 mikrogramů do jedné nosní dírky vždy, když budete mít epizodu průlomové bolesti. V průběhu stanovení dostatečné dávky Vám lékař může doporučit použití vyšší dávky.

Jestliže není dosaženo dostatečné úlevy od průlomové bolesti po 10 minutách po první dávce, můžete pro tuto epizodu použít pouze jednu další dávku.

Obecně před dalším použitím přípravku k léčbě epizody průlomové bolesti vyčkejte 4 hodiny. Ve výjimečných případech, kdy nová epizoda bolesti nastane dříve, můžete k její léčbě použít přípravek Instanyl, ale počkejte nejméně 2 hodiny, než tak učiníte. Pokud míváte pravidelně epizody průlomové bolesti v intervalech kratších než 4 hodiny, kontaktujte svého lékaře, protože může být nutné upravit vaši obvyklou léčbu nádorové bolesti.

Instanyl můžete použít k léčbě maximálně čtyř epizod průlomové bolesti denně.

Jestliže máte více než čtyři epizody průlomové bolesti denně, informujte svého lékaře, který může vaši obvyklou léčbu nádorové bolesti pozměnit.

### **Neměňte svévolně dávku přípravku Instanyl ani předepsanou léčbu bolesti. Změna léčby či dávky přípravku Instanyl musí být nastavena ve spolupráci s lékařem.**

Součástí přípravku Instanyl je elektronické počítadlo dávek a systém uzamčení nosního spreje na určitou dobu mezi dávkami, které snižují riziko předávkování a pomáhají vám přípravek používat správně. Počítadlo dávek umožňuje vám i vašemu lékaři sledování a úpravu vašeho užívání. Poté, co byly během 60 minut užity dvě dávky, Instanyl se uzamkne na 2 hodiny od užití první dávky do doby, než bude možné užít dávku další.

Instanyl je určen pro nosní podání.

### **Přečtěte si prosím návod k použití na zadní straně této příbalové informace, kde se dozvíte, jak používat nosní sprej.**

### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Instanyl, než jste měl(a) nebo pokud si myslíte, že někdo užil přípravek Instanyl náhodně**

Jestliže jste použil(a) více přípravku Instanyl, než jste měl(a), je velmi důležité, abyste neprodleně vyhledal(a) lékaře nebo se dostavil(a) do nemocnice nebo na oddělení akutního příjmu ke zhodnocení rizika a pro instrukce jak dále postupovat.

### **Příznaky předávkování jsou:**

Spavost, ospalost, závratě, snížení tělesné teploty, pomalý srdeční tep, obtíže při koordinaci pohybů rukou a nohou.

Ve velmi závažných případech předávkování přípravkem Instanyl může nastat bezvědomí, útlum, křeče, a závažné dechové obtíže (velmi pomalé a mělké dýchání). Předávkování může také způsobit poruchu mozku známou jako toxická leukoencefalopatie.

Jestliže se u vás objeví výše popsané příznaky, vyhledejte neprodleně lékařskou pomoc.

### **Informace pro pečovatele**

Jestliže zpozorujete u osoby, která používá Instanyl, náhlé zpomalení pohybů, obtíže s dýcháním nebo máte obtíže ji vzbudit:

- musíte neodkladně volat záchrannou službu.
- musíte se snažit do doby příjezdu záchranné služby udržet postiženou osobu při vědomí, mluvit s ní nebo s ní šetrně znovu a znovu potřásejte.
- pokud se u postižené osoby projeví obtíže s dýcháním, musíte každých 5-10 vteřin vyzvat postiženou osobu k hlubokému nádechu.
- pokud postižená osoba přestane dýchat, musíte zahájit resuscitaci a pokračovat v ní do příjezdu záchranné služby.

Jestliže se domníváte, že kdokoliv náhodně použil Instanyl, vyhledejte neprodleně lékařskou pomoc. Snažte se udržet postiženou osobu při vědomí do příchodu odborné pomoci.

Jestliže někdo náhodně užije Instanyl, mohou se u něj projevit podobné příznaky, jako jsou popsány výše při předávkování.

### **Jestliže jste zapomněl(a) použít Instanyl**

Jestliže stále přicházejí záchvaty průlomové bolesti, použijte Instanyl dle doporučení lékaře. Pokud již záchvaty průlomové bolesti ustaly, nepoužívejte Instanyl dříve než při dalším záchvatu průlomové bolesti.

### **Jestliže jste přestal(a) používat Instanyl**

Nepoužívejte Instanyl, jestliže již nenastupují záchvaty průlomové bolesti. Pokračujte ale v zavedené léčbě chronické bolesti při nádorovém onemocnění. Pokud si nejste jistý(á), zeptejte se svého lékaře, zda užíváte správné dávkování svých léků.

Jestliže přestanete používat Instanyl, mohou se u vás projevit abstinenční příznaky (příznaky z odebrání léku) podobné nežádoucím účinkům popsaným pro Instanyl. Pokud pozorujete takové příznaky, kontaktujte svého lékaře. Lékař musí rozhodnout, zda je potřeba léčba ke zmírnění nebo odstranění abstinenčních příznaků.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Většina z nich obvykle ustane nebo se zmírní při pokračujícím používání přípravku.

### **Přerušete léčbu a kontaktujte ihned svého lékaře, nemocnici nebo pohotovost, jestliže:**

- u Vás dojde k náhlé závažné alergické reakci s dýchacími obtížemi, otokem, závratěmi, zrychleným srdečním tepem, pocením nebo ztrátou vědomí.
- máte vážné dýchací obtíže
- chroptíte při nádechu
- máte křečovitou bolest
- máte výraznou závrať

**Tyto nežádoucí účinky mohou být velmi závažné.**

Další nežádoucí účinky hlášené po podání přípravku Instanyl:

### **Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):

Spavost, závrať až obtíže s udržením rovnováhy, bolest hlavy, podráždění v hrdle, pocit na zvracení, zvracení, zčervenání, návaly horka, silné pocení.

### **Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):

Nespavost, ospalost, křečovitá stahy svalů, abnormální kožní citlivost často nepříjemná, změny chuti, kinetóza (nevolnost z pohybu), nízký krevní tlak, závažné problémy s dýcháním, krvácení z nosu, vřed v nose, výtok z nosu, zácpa, zánět ústní sliznice, sucho v ústech, bolest kůže, svědění kůže, horečka.

### **Není známo** (četnost nelze z dostupných údajů určit):

Alergická reakce, pád, průjem, křeče (záchvaty), ztráta vědomí, otok paží nebo nohou, vidění a slyšení věcí a zvuků, které nejsou skutečné (halucinace), delirium (příznaky mohou zahrnovat kombinaci agitovanosti (neklidu spojeného s potřebou pohybu), neklidu, dezorientace, zmatenosti, strachu, slyšení nebo vidění věcí, které nejsou skutečné, poruch spánku, nočních můr), léková tolerance, závislost na léku (návyk), zneužívání léku (viz bod 2), únava, malátnost, syndrom z vysazení (může se projevit výskytem následujících nežádoucích účinků: pocit na zvracení, zvracení, průjem, úzkost, zimnice, třes a pocení), dušnost.

Byly taktéž hlášeny případy, kdy u pacientů došlo k proděravění nosního septa – přepážky, která odděluje nosní dírky.



Dlouhodobá léčba fentanylem během těhotenství může u novorozence způsobit syndrom z vysazení léku, což může vyústit v život ohrožující stav (viz bod 2).

Informujte svého lékaře, jestliže pozorujete opakovaně krvácení z nosu nebo nepříjemné pocity v nose.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak Instanyl uchovávat**

**Léčivá látka proti bolesti v přípravku Instanyl je velmi silná a může způsobit ohrožení života u dětí. Instanyl musí být uchováván mimo dohled a dosah dětí. Po použití vždy uzavřete nosní sprej dětským bezpečnostním uzávěrem.**

Uchovávejte tento přípravek na bezpečném a zajištěném místě, kam k němu nemají ostatní osoby přístup. Tento přípravek může způsobit závažné poškození nebo úmrtí osobám, kterým nebyl předepsán a použily ho náhodně nebo úmyslně.

Přípravek Instanyl nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Nosní sprej uchovávejte ve svislé poloze. Chraňte před mrazem. Jestliže dojde ke zmrznutí nosního spreje Instanyl, pumpička může prasknout. Jestliže není jisté, jak byla pumpička uchovávána, je nutné správnou funkci pumpičky zkontrolovat před použitím.

Instanyl, který má uplynulou dobu použitelnosti nebo který již není dále potřebný, může stále obsahovat dost léčiva, aby mohl být škodlivý pro ostatní, zvláště pro děti.



Tento přístroj je označen v souladu se směrnicí EU o odpadních elektrických a elektronických zařízeních (OEEZ). Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Veškerý použitý i nepoužitý nosní sprej musí být vrácen do lékárny nebo zlikvidován v souladu s jinými místními požadavky. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co Instanyl obsahuje**

Léčivou látkou je fentanylum

50 mikrogramů/v jedné dávce: Jeden ml roztoku obsahuje fentanyli citras, odpovídá fentanylum 500 mikrogramů. Jedna dávka/vstřík (100 mikrolitrů) obsahuje fentanylum 50 mikrogramů.

100 mikrogramů/v jedné dávce: Jeden ml roztoku obsahuje fentanyli citras, odpovídá fentanylum 1 000 mikrogramů. Jedna dávka/vstřík (100 mikrolitrů) obsahuje fentanylum 100 mikrogramů.

200 mikrogramů/v jedné dávce: Jeden ml roztoku obsahuje fentanyli citras, odpovídá fentanylum 2 000 mikrogramů. Jedna dávka/vstřík (100 mikrolitrů) obsahuje fentanylum 200 mikrogramů.

Pomocnými látkami jsou: Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, čištěná voda.

### **Jak Instanyl vypadá a co obsahuje toto balení**

Instanyl DoseGuard je nosní sprej, roztok. Roztok je čirý, bezbarvý. Je dodáván jako nosní sprej s dávkovací pumpičkou, elektronickým displejem, počítadlem dávek, vestavěným uzamykacím mechanismem a s dětským bezpečnostním uzávěrem.

Nosní sprej je dodáván ve třech různých velikostech balení: 3,2 ml (odpovídá 20 dávkám), 4,3 ml (odpovídá 30 dávkám) a 5,3 ml (odpovídá 40 dávkám).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Barevné označení na obalu je odlišné pro každou sílu přípravku Instanyl:

50 mikrogramů/v jedné dávce: oranžové

100 mikrogramů/v jedné dávce: fialové

200 mikrogramů/v jedné dávce: zelenkavo-modré

#### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Dánsko

#### **Výrobce**

Curida AS

Solbærvegen 5

NO 2409 Elverum

Norsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **België/Belgique/Belgien/**

Takeda Belgium NV

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

medinfoEMEA@takeda.com

#### **Lietuva**

Takeda, UAB

Tel: +370 521 09 070

medinfoEMEA@takeda.com

#### **България**

Такеда България ЕООД

Тел.: + 359 2 958 27 36

medinfoEMEA@takeda.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium NV

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

medinfoEMEA@takeda.com

#### **Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.

Tel: + 420 234 722 722

medinfoEMEA@takeda.com

#### **Magyarország**

Takeda Pharma Kft.

Tel.: +36 1 270 7030

medinfoEMEA@takeda.com

#### **Danmark**

Takeda Pharma A/S

Tlf: +45 46 77 10 10

medinfoEMEA@takeda.com

#### **Malta**

Takeda HELLAS S.A.

Tel: +30 210 6387800

medinfoEMEA@takeda.com

#### **Deutschland**

Takeda GmbH

Tel: +49 (0)800 825 3325

medinfoEMEA@takeda.com

#### **Nederland**

Takeda Nederland B.V.

Tel: +31 20 203 5492

medinfoEMEA@takeda.com

#### **Eesti**

Takeda Pharma AS

Tel: +372 6177 669

medinfoEMEA@takeda.com

#### **Norge**

Takeda AS

Tlf: +47 800 800 30

medinfoEMEA@takeda.com

**Ελλάδα**

Takeda Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**España**

Takeda Farmacéutica España S.A.  
Tel: +34 917 90 42 22  
medinfoEMEA@takeda.com

**France**

Takeda France SAS  
Tél: +33 1 40 67 33 00  
medinfoEMEA@takeda.com

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd  
Tel: 1800 937 970  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601  
medinfoEMEA@takeda.com

**Κύπρος**

Takeda Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
medinfoEMEA@takeda.com

**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 800-20 80 50  
medinfoEMEA@takeda.com

**Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
Tel.: +48223062447  
medinfoEMEA@takeda.com

**Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457  
medinfoEMEA@takeda.com

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba  
d.o.o.  
Tel: +386 (0) 59 082 480  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Puh/Tel: 0800 774 051  
medinfoEMEA@takeda.com

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: 020 795 079  
medinfoEMEA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0) 2830 640 902  
medinfoEMEA@takeda.com

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována.**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## NÁVOD K POUŽITÍ PŘÍPRAVKU INSTANYL

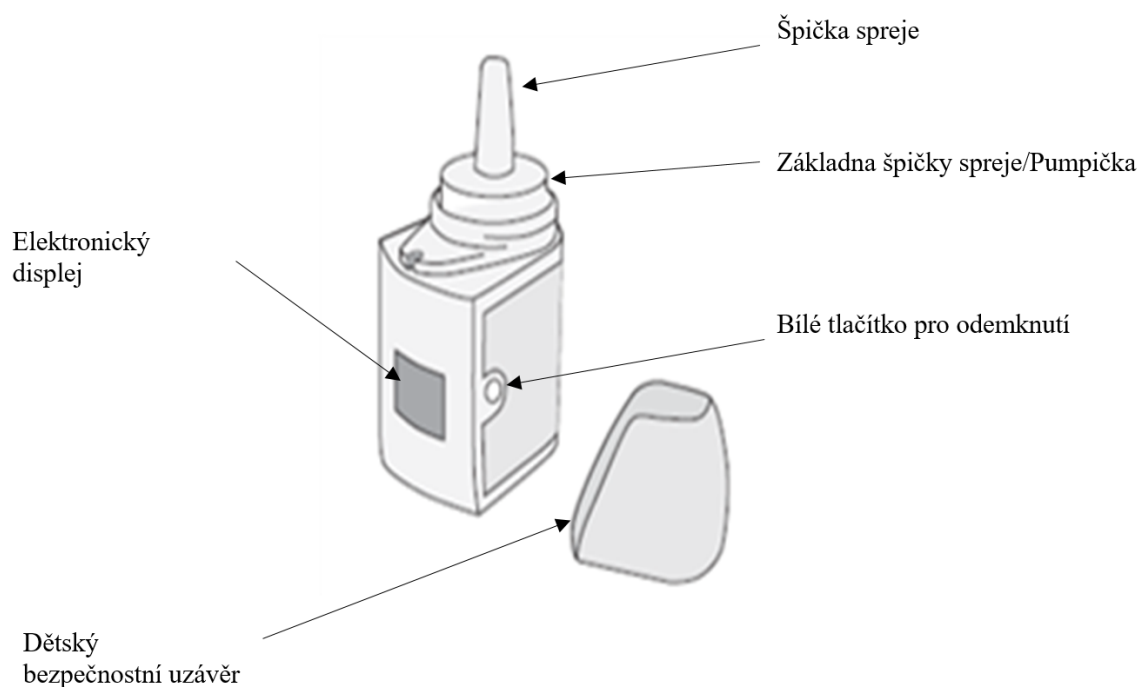
Přečtěte si prosím pečlivě následující pokyny, ve kterých je uvedeno, jak se Instanyl nosní sprej používá.

### Důležité informace před použitím:

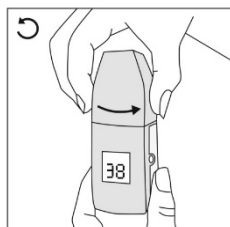
- Tento zdravotnický prostředek neupravujte.
- Dbejte na to, aby se do tohoto prostředku nedostaly žádné tekutiny.

### Instanyl nosní sprej obsahuje:

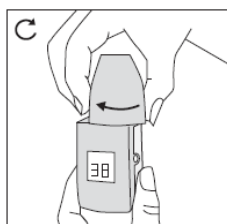
- vestavěný uzamykací prvek, který určuje, jak často lze nosní sprej použít
- dětský bezpečnostní uzávěr, který musí být nasazen, když se nosní sprej nepoužívá
- elektronický displej, který:
  - zobrazuje, kolikrát pumpičku před použitím stisknete (naplníte)
  - zobrazuje počet zbývajících dávek
  - ukazuje, zda je nosní sprej uzamčen, nebo připraven k použití



### Jak sejmout a znovu nasadit dětský bezpečnostní uzávěr



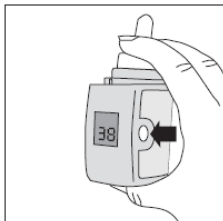
Dětský bezpečnostní uzávěr sejmete tak, že zatlačíte na obě strany uzávěru a poté jím otočíte proti směru hodinových ručiček a zvednete jej.



Dětský bezpečnostní uzávěr opět nasadíte tak, že jej položíte na špičku nosního spreje a otočíte jím ve směru hodinových ručiček. Po opětovném nasazení se dětský bezpečnostní uzávěr zaklapne.

**Po použití vždy nasad'te na nosní sprej dětský bezpečnostní uzávěr.**

## Příprava přípravku Instanyl nosní sprej



Před prvním použitím nosního spreje je třeba nosní sprej připravit k použití tak, aby byl na displeji zobrazen počet dávek.

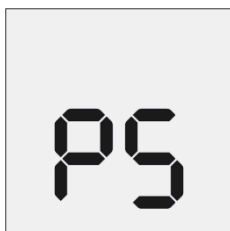
Návod k přípravě prostředku je uveden níže („Postup přípravy“).

Poznámka: Stisknutí pumpičky provedete tak, že položíte dva prsty na horní část obou stran základny špičky spreje a palec pod sprej a stisknete.

**Upozornění: Během procesu přípravy se trochu léčivého přípravku vystříkne do vzduchu. Proto dbejte na následující:**

- **Přípravu k použití je nutné provádět v dobře větraném prostoru.**
- **Nemiřte nosním sprejem na sebe ani na jiné osoby.**
- **Nemiřte nosním sprejem na povrchy a předměty, se kterými by mohly přijít do kontaktu další osoby, zejména děti.**
- **Léčivý přípravek vystříknutý během přípravy nevdechujte.**

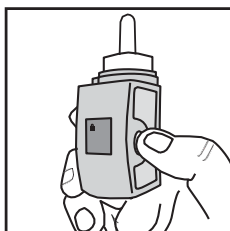
### Postup přípravy:



1. Stiskněte a uvolněte bílé tlačítko na straně nosního spreje. Rozsvítí se displej a na něm se zobrazí údaj „P5“.



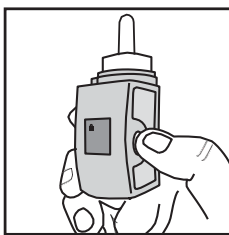
2. Nosní sprej držte ve svislé poloze a jednou vystříknete do vzduchu. Nyní se na displeji zobrazí údaj „P4“ a objeví se symbol zámku.



3. Jakmile začne symbol zámku blikat, znovu stiskněte a uvolněte bílé tlačítko na straně a symbol zámku z displeje zmizí.



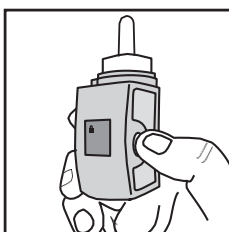
4. Podržte nosní sprej ve svislé poloze a znovu vystříknete do vzduchu. Nyní se na displeji zobrazí údaj „P3“ a symbol zámku.



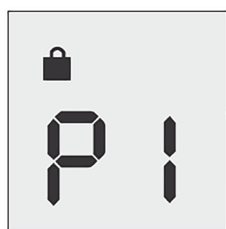
5. Jakmile symbol zámku začne blikat, znovu stiskněte a uvolněte bílé tlačítko na straně a symbol zámku z displeje zmizí.



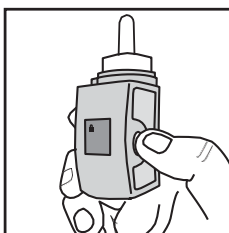
6. Podržte nosní sprej ve svislé poloze a znovu vystříkněte do vzduchu. Nyní se na displeji zobrazí údaj „P2“ a symbol zámku.



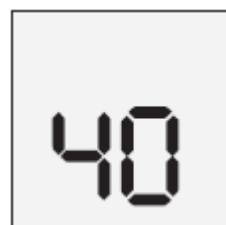
7. Jakmile symbol zámku začne blikat, znovu stiskněte a uvolněte bílé tlačítko na straně a symbol zámku z displeje zmizí.



8. Podržte nosní sprej ve svislé poloze a znovu vystříkněte do vzduchu. Nyní se na displeji zobrazí údaj „P1“ a symbol zámku.



9. Jakmile symbol zámku začne blikat, znovu stiskněte a uvolněte bílé tlačítko na straně a symbol zámku z displeje zmizí.

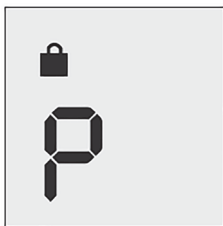


10. Podržte nosní sprej ve svislé poloze a znovu vystříkněte do vzduchu. Nyní se na displeji zobrazí počet dávek v nosním spreji (tj. 20, 30 nebo 40 dávek) a blikající symbol zámku.

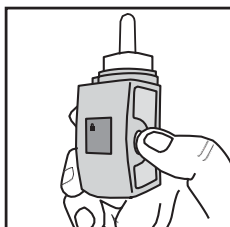
Nosní sprej je nyní připraven k použití.

Poznámka: V závislosti na tom, jaký máte předpis, může být výchozím údajem číslo 20, 30 nebo 40.

## Opětovná příprava nosního spreje Instanyl (po 7 nebo více dnech)

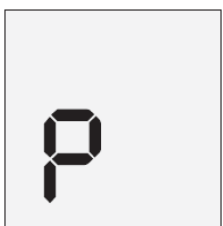


Jestliže jste Instanyl déle než 7 dní nepoužíval(a), je nutné ho před použitím další dávky znovu připravit k použití jedním vystříknutím. To bude signalizováno písmenem „P“ na displeji.

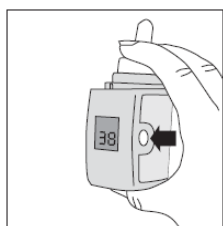


### Postup opětovné přípravy:

1. Sejměte uzávěr.
2. Stiskněte a uvolněte bílé tlačítko na straně. Symbol zámku z displeje zmizí.



3. Na displeji se zobrazí údaj „P“ bez symbolu zámku, který označuje, že prostředek lze nyní připravit.



4. Nosní sprej držte ve svislé poloze a jednou vystříkněte do vzduchu.

**Upozornění: Během procesu přípravy se trocha léčivého přípravku vystříkne do vzduchu. Proto dbejte na následující:**

- Přípravu k použití je nutné provádět v dobře větraném prostoru.
- Nemiřte nosním sprejem na sebe ani jiné osoby.
- Nemiřte nosním sprejem na povrchy a předměty, se kterými by mohly přijít do kontaktu další osoby, zejména děti.



5. Po provedení přípravy se na displeji zobrazí počet zbývajících dávek a nosní sprej je opět připraven k použití.

## Jak se Instanyl nosní sprej používá

Nosní sprej lze použít jen tehdy, když na displeji není zobrazen symbol zámku.



1. Vysmrkejte se, pokud máte pocit ucpaného nosu nebo máte rýmu.
2. Umyjte si ruce.
3. Sed'te nebo stávejte ve vzpřímené poloze.
4. Nosní sprej držte ve svislé poloze.
5. Stiskněte a uvolněte bílé tlačítko na straně nosního spreje (blikající symbol zámku zmizí).
6. Hlavu nakloňte mírně dopředu.
7. Uzavřete tlakem prstu ze strany jednu nosní dírku a aplikátor spreje zasuňte do druhé nosní dírky.
8. Dvěma prsty současně stiskněte jednou pumpičku úplně dolů a přitom se nadechněte nosem.  
Poznámka: Po úplném stisknutí pumpičky a vystříknutí dávky nosního spreje uslyšíte „kliknutí“.
9. Na displeji se zobrazí číslo o jedno nižší a krátce se objeví symbol zámku.
10. Jestliže **po 10 minutách** potřebujete pro úlevu od bolesti druhou dávku přípravku Instanyl, zopakujte kroky 1 až 8 s **druhou nosní dírkou**.
11. Aplikátor nosního spreje po každém použití očistěte čistým papírovým ubrouskem, který pak vyhodíte.
12. Znovu nasad'te dětský bezpečnostní uzávěr tak, že jej položíte na nosní sprej a otočíte jím ve směru hodinových ručiček.

**Před stiskem pumpičky nosního spreje nezapomeňte stisknout a uvolnit bílé tlačítko na jeho straně.**

**Po použití nikdy nezapomeňte nasadit dětský bezpečnostní uzávěr zpět a nosní sprej uzavřít.**

**Pamatujte na to, že nosní sprej je třeba stále držet ve svislé poloze.**



Na každou epizodu průlomové bolesti umožňuje nosní sprej aplikaci až dvou dávek přípravku.

Po druhé dávce, kterou lze aplikovat 10 minut po první dávce, se nosní sprej uzamkne. Na displeji se zobrazí symbol zámku společně se symbolem odpočítávacích hodin, což znázorňuje zbývající dobu uzamčení, než budete moci nosní sprej použít znovu (každá černá značka odpovídá 10 minutám).

Po uplynutí této doby začne symbol zámku blikat.

Nosní sprej je nyní připraven k použití, pokud nastane další epizoda průlomové bolesti.

Před léčbou další epizody průlomové bolesti počkejte 4 hodiny.

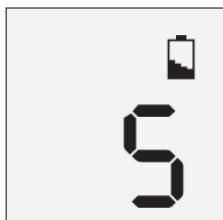
Instanyl můžete použít k léčbě až 4 epizod průlomové bolesti denně. Jestliže máte více než 4 epizody průlomové bolesti denně, informujte svého lékaře, který může vaši obvyklou léčbu bolesti pozměnit.

Jakmile bude nosní sprej prázdný, na displeji se zobrazí „0“ a symbol zámku.



## Likvidace

Nevyhazujte nosní sprej Instanyl do odpadních vod nebo domácího odpadu. Veškerý použitý i nepoužitý nosní sprej musí být vrácen do lékárny nebo zlikvidován v souladu s jinými místními požadavky. Na další pokyny týkající se likvidace se zeptejte svého lékárníka.



### Slabá baterie

Jestliže se na displeji zobrazí symbol baterie, znamená to, že baterie bude brzy vybitá. Počet dávek na displeji se změní na „5“. To je přibližný počet dávek, které jsou v nosním spreji k dispozici, než bude baterie příliš vybitá a displej zhasne.

Jestliže se na displeji zobrazí symbol baterie, doporučujeme, abyste kontaktovali svého lékaře nebo lékárníka, který vám předepíše nový sprej.

## Vysvětlení symbolů na elektronickém displeji



Před použitím nosního spreje je nutno 5krát stisknout pumpičku (připravit nosní sprej k použití) (viz bod „Příprava Instanylu nosního spreje“). Po každém stisku pumpičky displej zobrazí číslo o jedno nižší než předchozí (P5, P4, P3, P2 a P1). Nosní sprej je připraven k použití, když se na displeji zobrazí počet dávek (tj. 20, 30 nebo 40 dávek).

Před přípravou k použití si prosím přečtěte bezpečnostní upozornění uvedené výše (Viz bod „Postup přípravy“ výše).



Nosní sprej se nepoužíval po dobu 7 nebo více dní a musí být před použitím další dávky znovu připraven k použití jedním vystříknutím do vzduchu v dobře větraném prostoru (viz níže).

Po opětovné přípravě nosního spreje k použití symbol „P“ z displeje zmizí.

Před opětovnou přípravou k použití si prosím přečtěte bezpečnostní upozornění uvedené výše (Viz bod „Postup opětovné přípravy“ výše).



### Symbol ZÁMKU

Nosní sprej je uzamčen a nelze jej používat.

Po uplynutí doby uzamčení spreje začne symbol zámku blikat. Po stisku bílého tlačítka na straně nosního spreje symbol zámku z displeje zmizí. Nyní lze nosní sprej použít znovu, objeví-li se epizoda průlomové bolesti.



### Symbol ODPOČÍTÁVACÍCH HODIN

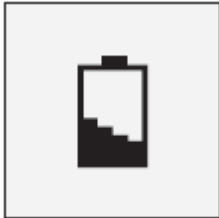
Znázorňuje, kolik času z doby uzamčení ještě zbývá.

Odpočítávací hodiny odpočítávají sestupně. Každá černá značka odpovídá 10 minutám. Maximální doba uzamčení je 2 hodiny. Před léčbou další epizody průlomové bolesti se doporučuje počkat 4 hodiny.

Symbol ODPOČÍTÁVACÍCH HODIN je zobrazen společně se symbolem ZÁMKU.



Zobrazuje se počet dávek, které v nosním spreji zbývají. Po každém užití dávky se na displeji zobrazí číslo o jedno nižší. V závislosti na druhu nosního spreje může být výchozím údajem číslo 20, 30 nebo 40.



#### Symbol BATERIE

Baterie bude brzy vybitá. Počet dávek na displeji se změní na 5. To je přibližný počet dávek, které jsou v nosním spreji k dispozici, než bude baterie příliš vybitá a displej zhasne. Baterii nelze vyměnit a je třeba se obrátit na svého lékaře nebo lékárníka, aby Vám obstaral nový nosní sprej.

**Jestliže zjistíte, že nosní sprej nefunguje tak, jak je uvedeno v „Návodu k použití“, obraťte se prosím na svého lékaře nebo lékárníka.**

**PŘÍLOHA IV**  
**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI**

## **Vědecké závěry**

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) fentanylu (transmukozní cesta podání) dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

Na základě hlášení uvedených v literatuře, spontánních hlášení a předchozích opatření přijatých u jiných opioidních přípravků (např. fentanylové transdermální náplasti, injekční roztok) se výbor PRAC domnívá, že by předepisujícím lékařům a pacientům mají být sděleny další informace týkající se poruchy z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku u přípravků obsahujících fentanyl (transmukozní cesta podání) mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Na základě hlášení uvedených v literatuře, spontánních hlášení a předchozích opatření přijatých u jiných opioidních přípravků (např. fentanylové transdermální náplasti, injekční roztok) se výbor PRAC domnívá, že v informacích o přípravku mají být uvedeny další informace o uchovávání přípravku na bezpečném místě. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku přípravků obsahujících fentanyl (transmukozní cesta podání) mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Na základě dostupných údajů o toxické leukoencefalopatii v souvislosti s předávkováním uvedených v literatuře a spontánních hlášení zahrnujících případy, kdy je příčinná souvislost s předávkováním fentanylem přinejmenším přiměřeně možná, dospěl zpravodaj výboru PRAC k závěru, že informace o přípravku u přípravků obsahujících fentanyl (transmukozní cesta podání) mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s celkovými závěry výboru PRAC a zdůvodněním doporučení.

## **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se fentanylu (transmukozní cesta podání) výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících fentanyl (transmukozní cesta podání) zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.