

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

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

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

### Instanyl 50 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung

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

### Instanyl 100 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung

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

### Instanyl 200 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Nasenspray, Lösung (Nasenspray)  
Klare, farblose Lösung

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Instanyl ist für die Behandlung von Durchbruchschmerzen bei Erwachsenen bestimmt, die bereits eine Opioid-Basistherapie gegen ihre chronischen Tumorschmerzen erhalten. Durchbruchschmerzen sind eine vorübergehende Exazerbation von Schmerzen, die vor dem Hintergrund anderweitig kontrollierter Dauerschmerzen auftritt.

Zu den Patienten, die eine Opioid-Basistherapie erhalten, werden diejenigen gezählt, die mindestens 60 mg orales Morphinum täglich, mindestens 25 Mikrogramm transdermales Fentanyl pro Stunde, mindestens 30 mg Oxycodon täglich, mindestens 8 mg orales Hydromorphon täglich oder eine äquianalgetische Dosis eines anderen Opioids über eine Woche oder länger erhalten.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung ist von einem Arzt einzuleiten und zu überwachen, der Erfahrung mit einer Opioid-Therapie bei Tumorkranken hat. Der Arzt muss das Missbrauchspotenzial von Fentanyl bedenken.

#### Dosierung

Patienten sollten auf eine individuell wirksame Dosis eingestellt werden, die eine ausreichende Schmerzlinderung bei tolerablen Nebenwirkungen bietet. Die Patienten sollten während dieser Doseinstellung sorgfältig überwacht werden.

Zur Einstellung auf eine höhere Dosis sollte Kontakt mit medizinischem Fachpersonal aufgenommen werden. Beim Ausbleiben einer adäquaten Schmerzkontrolle ist die Möglichkeit von Hyperalgesie, Toleranz und Fortschreiten der Grunderkrankung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

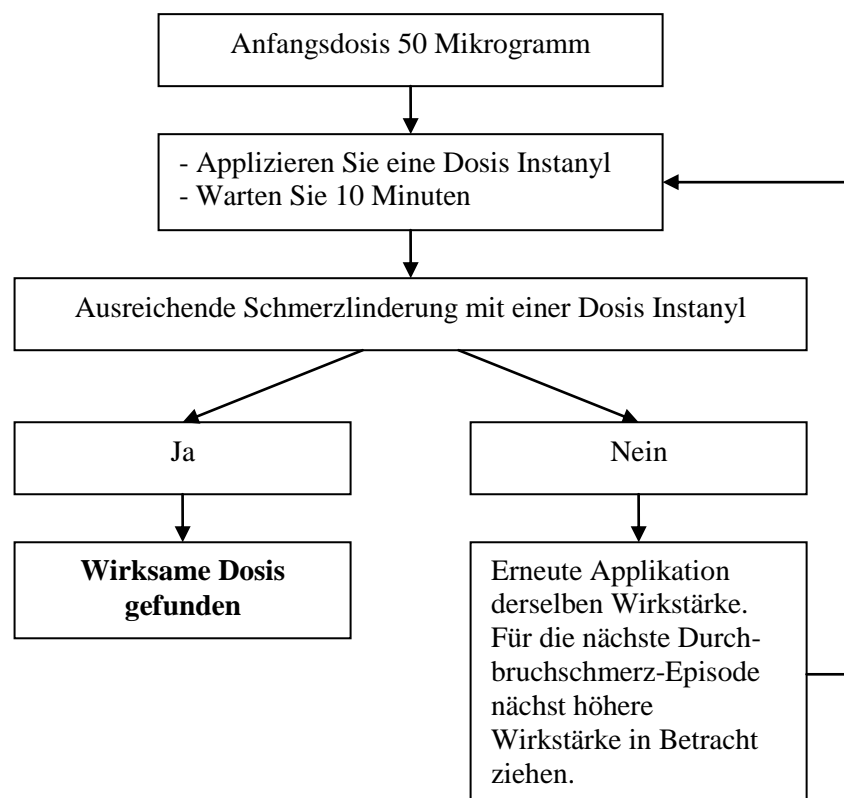
Der Patient sollte während der DosisEinstellung und auch während der Erhaltungstherapie 4 Stunden warten, bevor eine weitere Durchbruchschmerz-Episode mit Instanyl behandelt wird. In Ausnahmefällen, in denen eine erneute Schmerz-Episode früher auftritt, können Patienten diese Episode mit Instanyl behandeln,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

#### *Dosistitration*

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

#### *Titrationsschritte*

Die Anfangsdosis von Instanyl sollte 50 Mikrogramm, appliziert in ein Nasenloch, betragen. Diese wird nach Bedarf schrittweise durch eine der verfügbaren Wirkstärken (50, 100 und 200 Mikrogramm) auftitriert. Wenn nach dem ersten Sprühstoß keine hinreichende Analgesie erreicht wird, kann frühestens nach 10 Minuten eine zweite Dosis derselben Wirkstärke appliziert werden. Jeder Titrationsschritt (Dosis einer Wirkstärke) sollte üblicherweise über mehrere Durchbruchschmerz-Episoden bewertet werden.



#### *Erhaltungstherapie*

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

### *Dosisanpassung*

Generell gilt, dass die Erhaltungsdosis von Instanyl dann erhöht werden sollte, wenn ein Patient über mehrere aufeinanderfolgende Durchbruchschmerz-Episoden hinweg mehr als eine Dosis pro Episode benötigt.

Wenn bei einem Patienten häufig Durchbruchschmerz-Episoden, die weniger als 4 Stunden auseinander liegen, oder mehr als vier Durchbruchschmerz-Episoden pro 24 Stunden auftreten, sollte nach der Neubewertung der Schmerzen eine Dosisanpassung der Opioid-Basistherapie in Betracht gezogen werden.

Wenn intolerable oder persistierende Nebenwirkungen auftreten, sollte die Wirkstärke reduziert oder die Behandlung mit Instanyl durch andere Analgetika ersetzt werden.

### *Therapiebeendigung*

Instanyl sollte sofort abgesetzt werden, wenn der Patient nicht mehr unter Durchbruchschmerz-Episoden leidet. Die Opioid-Basistherapie zur Behandlung der chronischen Schmerzen sollte entsprechend der Verordnung beibehalten werden.

Wenn bei einem Patienten das vollständige Absetzen der Opioid-Therapie erforderlich ist, sollten die Opioide unter engmaschiger ärztlicher Kontrolle schrittweise reduziert werden, um mögliche Entzugserscheinungen zu vermeiden.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Zur Anwendung von Instanyl liegen für Patienten über 65 Jahren nur begrenzte Daten zur Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit vor. Ältere Patienten können eine reduzierte Clearance, eine verlängerte Halbwertszeit und eine höhere Empfindlichkeit gegenüber Fentanyl aufweisen als jüngere Patienten. Die Behandlung von älteren, kachektischen oder geschwächten Patienten ist daher mit erhöhter Vorsicht vorzunehmen.

In klinischen Studien war die individuell wirksame Dosis für ältere Patienten tendenziell niedriger als für Patienten unter 65 Jahren. Die Einstellung von älteren Patienten auf Instanyl sollte mit besonderer Vorsicht erfolgen.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Instanyl bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Instanyl ist zur nasalen Anwendung bestimmt.

Es wird empfohlen, dass der Patient während der Anwendung von Instanyl in aufrechter Haltung steht oder sitzt.

Die Reinigung des Nasensprayaufsatzes ist nach jeder Anwendung erforderlich.

### Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

Vor der ersten Anwendung von Instanyl muss das Nasenspray in die Luft gesprüht werden, bis ein feiner Sprühnebel erscheint, üblicherweise sind 3 bis 4 Pumpstöße des Nasensprays notwendig.

Wenn das Arzneimittel länger als 7 Tage nicht angewendet wurde, muss das Nasenspray einmalig in die Luft gesprüht werden, bevor die nächste Dosis appliziert wird.

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten ohne Opioid-Basistherapie, da ein erhöhtes Risiko für eine Atemdepression besteht.

Behandlung akuter Schmerzen, welche keine Durchbruchschmerzen darstellen.

Schwere Atemdepression oder schwere obstruktive Lungenerkrankungen.

Vorausgegangene Strahlentherapie im Gesichtsbereich.

Wiederholte Episoden von Epistaxis (siehe Abschnitt 4.4).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Atemdepression

Unter Fentanyl kann es zu einer klinisch relevanten Atemdepression kommen. Daher müssen die Patienten auf solche Reaktionen hin beobachtet werden.

Schmerzpatienten, die eine regelmäßige Opioid-Therapie erhalten, entwickeln eine Toleranz

gegenüber Atemdepression. Daher ist das Risiko einer Atemdepression bei diesen Patienten reduziert.

Die gleichzeitige Anwendung von ZNS-dämpfenden Arzneimitteln kann das Risiko einer Atemdepression erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Chronische Lungenerkrankungen

Bei Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen kann Fentanyl häufiger schwere Nebenwirkungen hervorrufen. Bei solchen Patienten können Opioide den Austausch der Atemluft vermindern und den Atemwegswiderstand erhöhen.

#### Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

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

#### Erhöhter intrakranieller Druck

Fentanyl sollte bei Patienten mit Anzeichen von erhöhtem intrakraniell Druck,

Bewusstseinsstörungen oder Koma mit Vorsicht angewendet werden.

Instanyl sollte bei Patienten mit Hirntumor oder einer Kopfverletzung mit Vorsicht angewendet werden.

#### Herzerkrankungen

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

#### Serotonin-Syndrom

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

Bei gleichzeitiger Verwendung von serotonergen Arzneimitteln wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRIs) und

Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmern (SNRIs) sowie von Arzneimitteln, die den Serotoninstoffwechsel beeinträchtigen [einschließlich Monoaminoxidase (MAO)-Hemmern], kann sich ein möglicherweise lebensbedrohliches Serotonin-Syndrom ausbilden. Dieses kann auch innerhalb der empfohlenen Dosierung auftreten.

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

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

#### Hyperalgesie

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

#### Nasale Beschwerden

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

#### Erkältung

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

#### Missbrauchspotenzial und Abhängigkeit

Unter der wiederholten Anwendung von Opioiden wie Fentanyl kann sich eine Toleranz und physische und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln. Es ist bekannt, dass nach Anwendung von Opioiden zur Behandlung von Tumorschmerzen eine iatrogene Abhängigkeit auftreten kann.

#### Entzugserscheinungen

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

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

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

Fentanyl wird hauptsächlich über das humane Cytochrom P450 3A4 Isoenzym-System (CYP3A4) metabolisiert. Daher können potenziell Wechselwirkungen auftreten, wenn Instanyl zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die die Aktivität von CYP3A4 beeinflussen. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die CYP3A4-Aktivität induzieren, kann die Wirksamkeit von Instanyl herabsetzen. Die gleichzeitige Anwendung von Instanyl mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z.

B. Ritonavir, Ketoconazol, Itraconazol, Troleandomycin, Clarithromycin und Nelfinavir) oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Amprenavir, Aprepitant, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Fosamprenavir und Verapamil) kann erhöhte Plasmakonzentrationen von Fentanyl zur Folge haben, was möglicherweise zu schweren Arzneimittelnebenwirkungen einschließlich einer tödlichen Atemdepression führen kann.

Patienten, die Instanyl zusammen mit moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren erhalten, sollten über einen längeren Zeitraum sorgfältig überwacht werden. Eine Dosiserhöhung sollte mit Vorsicht vorgenommen werden.

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

Die gleichzeitige Anwendung anderer ZNS-dämpfender Arzneimittel, einschließlich anderer Opioide, Sedativa oder Hypnotika, Allgemeinanästhetika, Phenothiazine, Tranquilizer, Skelettmuskelrelaxanzien, sedierender Antihistaminika und Alkohol kann zusätzlich sedierende Wirkungen hervorrufen.

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

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

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Fentanyl bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Instanyl darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Nach einer Langzeitbehandlung kann Fentanyl beim Neugeborenen Entzugserscheinungen hervorrufen.

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

##### Stillzeit

Fentanyl geht in die Muttermilch über und kann beim gestillten Kind eine Sedierung und Atemdepression hervorrufen.

Fentanyl soll von stillenden Frauen nicht angewendet werden. Mit dem Stillen soll erst wieder begonnen werden, wenn die letzte Anwendung von Fentanyl mindestens 5 Tage zurückliegt.

##### Fertilität

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings ist bekannt, dass Opioid-Analgetika die geistigen und/oder körperlichen Fähigkeiten, die zum Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen notwendig sind, beeinträchtigen. Die Patienten sollten angewiesen werden, kein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, wenn sie an Schläfrigkeit, Schwindel, Sehstörungen oder anderen Nebenwirkungen leiden, die ihre Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Ziel der klinischen Studien zu Instanyl war es, die Sicherheit und Wirksamkeit in der Behandlung von Durchbruchschmerzen zu untersuchen. Dabei erhielten alle Patienten als Basismedikation gegen ihre Dauerschmerzen Opioide wie retardiertes Morphin oder transdermales Fentanyl. Daher ist es nicht möglich, die alleinigen Effekte von Instanyl definitiv abzugrenzen.

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

##### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.



Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei der Therapie mit Instanyl und/oder anderen Fentanyl-haltigen Präparaten während klinischer Studien und seit der Markteinführung beobachtet.

Systemorganklassen	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Halluzinationen, Arzneimittelabhängigkeit (Sucht) Arzneimittelmissbrauch
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen	Sedierung, Myoklonien, Parästhesie, Dysästhesie, Geschmacksstörung	Konvulsionen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Schwindel	Reisekrankheit	
Herzerkrankungen		Hypotonie	
Gefäßerkrankungen	Flush, Hitzewallungen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Rachenreizung	Atemdepression, Epistaxis, nasales Ulcus, Rhinorrhö	Perforation der Nasenscheidewand
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen	Obstipation, Stomatitis, Mundtrockenheit	Diarrhoe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hyperhidrose	Hautschmerzen, Pruritus	
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen			Neonatales Entzugssyndrom
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Pyrexie	Fatigue, Unwohlsein, periphere Ödeme, Entzugssyndrom*
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Sturz

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

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Symptome

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

## Behandlung

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

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

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### Wirkmechanismus

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

#### Klinische Sicherheit und Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Instanyl (50, 100 und 200 Mikrogramm) wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, cross-over, placebokontrollierten pivotalen Studien an 279 opioid-toleranten erwachsenen Tumorpatienten (Alter zwischen 32 und 86 Jahren) mit Durchbruchschmerzen untersucht. Die Patienten hatten unter ihrer Opioid-Basistherapie im Durchschnitt 1 - 4 Durchbruchschmerz-Episoden täglich. Die Patienten, die in die zweite pivotalen Studie eingeschlossen waren, hatten zuvor bereits an der pharmakokinetischen Studie mit Instanyl oder an der ersten pivotalen Studie teilgenommen.

Die klinischen Studien belegen die Wirksamkeit und Sicherheit von Instanyl. Es konnte keine klare Korrelation zwischen der Höhe der Opioid-Basismedikation und den Instanyl Dosierungen nachgewiesen werden. Allerdings haben in der zweiten pivotalen Studie die Patienten, die eine niedrige Opioid-Basismedikation erhielten, mit einer entsprechend niedrigeren Stärke von Instanyl tendenziell eine wirksamere Schmerzlinderung erreicht als Patienten mit einer höheren Opioid-Basismedikation. Das zeigte sich am deutlichsten bei Patienten, die mit 50 Mikrogramm Instanyl ausreichend therapiert waren.

In klinischen Studien mit Tumorpatienten waren die am häufigsten verwendeten Wirkstärken 100 und 200 Mikrogramm, jedoch sollten Patienten auf die optimale Dosis von Instanyl zur Behandlung von Durchbruchschmerz-Episoden bei einer Krebserkrankung eingestellt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

signifikant höhere mittlere SPID<sub>0-60</sub>-Werte im Vergleich zum Placebo aufwiesen ( $p < 0,001$ ), was eine bessere Schmerzinderung durch Instanyl über 60 Minuten im Vergleich zu Placebo zeigt.

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

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

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

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Fentanyl ist stark lipophil. Fentanyl weist eine 3-Kompartiment-Verteilungskinetik auf. Tierexperimentelle Daten zeigen, dass Fentanyl nach Resorption schnell in Hirn, Herz, Lungen, Nieren und Milz verteilt und dann langsam in Muskeln und Fett umverteilt wird. Die Plasmaproteinbindung von Fentanyl beträgt ca. 80 %. Die absolute Bioverfügbarkeit von Instanyl liegt bei 89 %.

Klinische Daten zeigen, dass Fentanyl sehr schnell durch die Nasenschleimhaut resorbiert wird. Nach Applikation von Instanyl in Einzeldosen von 50 bis 200 Mikrogramm Fentanyl pro Dosis wird bei opioidtoleranten Tumorpatienten die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) von 0,35 bis 1,2 ng/ml schnell erreicht. Die korrelierende mittlere  $T_{max}$  beträgt 12 - 15 Minuten. In einer Studie zur Untersuchung der Dosisproportionalität wurden jedoch auch höhere  $T_{max}$ -Werte bei gesunden Probanden beobachtet.

### Verteilung

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

### Biotransformation

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

### Elimination

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

### Linearität

Fentanyl weist eine lineare Kinetik auf. Dosislinearität von 50 Mikrogramm bis 400 Mikrogramm Instanyl konnte bei gesunden Probanden gezeigt werden.

Eine Interaktionsstudie wurde mit einem nasalen Vasokonstriktor (Oxymetazolin) durchgeführt. Patienten mit allergischer Rhinitis erhielten ein oxymetazolinhaltiges Nasenspray 1 Stunde vor Instanylgabe. Mit und ohne Oxymetazolin wurden vergleichbare Bioverfügbarkeiten (AUC) von Fentanyl erzielt. Nach Anwendung von Oxymetazolin nahm die  $C_{max}$  von Fentanyl ab und die  $T_{max}$  stieg um den Faktor 2 an. Unter der Voraussetzung, dass zuvor keine Behandlung mit nasalen

vasokonstriktorisches Mittel erfolgt ist, ist die Aufnahme von Fentanyl bei Patienten mit allergischer Rhinitis vergleichbar mit der bei gesunden Probanden. Die gleichzeitige Anwendung von nasalen vasokonstriktorisches Mitteln sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Bioäquivalenz

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

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

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Instanyl 50 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung  
3 Jahre.

Instanyl 100 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung  
42 Monate.

Instanyl 200 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung

4 Jahre.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

Nicht einfrieren.

Flasche aufrecht lagern.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Flasche (braunes Glas Typ 1) mit Dosierpumpe und Schutzkappe in einer kindersicheren Verpackung.

Erhältlich in folgenden Aufmachungen:

##### Instanyl 50 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung

1,8 ml enthalten 0,90 mg Fentanyl entsprechend 10 Dosen mit 50 Mikrogramm

2,9 ml enthalten 1,45 mg Fentanyl entsprechend 20 Dosen mit 50 Mikrogramm

5,0 ml enthalten 2,50 mg Fentanyl entsprechend 40 Dosen mit 50 Mikrogramm

##### Instanyl 100 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung

1,8 ml enthalten 1,80 mg Fentanyl entsprechend 10 Dosen mit 100 Mikrogramm

2,9 ml enthalten 2,90 mg Fentanyl entsprechend 20 Dosen mit 100 Mikrogramm

5,0 ml enthalten 5,00 mg Fentanyl entsprechend 40 Dosen mit 100 Mikrogramm

##### Instanyl 200 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung

1,8 ml enthalten 3,60 mg Fentanyl entsprechend 10 Dosen mit 200 Mikrogramm

2,9 ml enthalten 5,80 mg Fentanyl entsprechend 20 Dosen mit 200 Mikrogramm

5,0 ml enthalten 10,00 mg Fentanyl entsprechend 40 Dosen mit 200 Mikrogramm

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

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

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Takeda Pharma A/S

Dybendal Alle 10

2630 Taastrup

Dänemark

### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

##### Instanyl 50 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung

EU/1/09/531/001-003

##### Instanyl 100 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung

EU/1/09/531/004-006

##### Instanyl 200 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung

EU/1/09/531/007-009

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Juli 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. April 2014

**10. STAND DER INFORMATION**

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

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Instanyl 50 Mikrogramm, Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis  
Instanyl 100 Mikrogramm, Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis  
Instanyl 200 Mikrogramm, Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

### Instanyl 50 Mikrogramm, Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis

Jedes Einzeldosisbehältnis enthält eine Dosis (100 Mikroliter) Fentanylcitrat entsprechend 50 Mikrogramm Fentanyl

### Instanyl 100 Mikrogramm, Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis

Jedes Einzeldosisbehältnis enthält eine Dosis (100 Mikroliter) Fentanylcitrat entsprechend 100 Mikrogramm Fentanyl.

### Instanyl 200 Mikrogramm, Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis

Jedes Einzeldosisbehältnis enthält eine Dosis (100 Mikroliter) Fentanylcitrat entsprechend 200 Mikrogramm Fentanyl

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Nasenspray, Lösung (Nasenspray)  
Klare, farblose Lösung

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Instanyl ist für die Behandlung von Durchbruchschmerzen bei Erwachsenen bestimmt, die bereits eine Opioid-Basistherapie gegen ihre chronischen Tumorschmerzen erhalten. Durchbruchschmerzen sind eine vorübergehende Exazerbation von Schmerzen, die vor dem Hintergrund anderweitig kontrollierter Dauerschmerzen auftritt.

Zu den Patienten, die eine Opioid-Basistherapie erhalten, werden diejenigen gezählt, die mindestens 60 mg orales Morphinum täglich, mindestens 25 Mikrogramm transdermales Fentanyl pro Stunde, mindestens 30 mg Oxycodon täglich, mindestens 8 mg orales Hydromorphon täglich oder eine äquianalgetische Dosis eines anderen Opioids über eine Woche oder länger erhalten.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung ist von einem Arzt einzuleiten und zu überwachen, der Erfahrung mit einer Opioid-Therapie bei Tumorkranken hat. Der Arzt muss das Missbrauchspotenzial von Fentanyl bedenken.

#### Dosierung

Patienten sollten auf eine individuell wirksame Dosis eingestellt werden, die eine ausreichende Schmerzlinderung bei tolerablen Nebenwirkungen bietet. Die Patienten sollten während dieser Doseinstellung sorgfältig überwacht werden.

Zur Einstellung auf eine höhere Dosis sollte Kontakt mit medizinischem Fachpersonal aufgenommen werden. Beim Ausbleiben einer adäquaten Schmerzkontrolle ist die Möglichkeit von Hyperalgesie, Toleranz und Fortschreiten der Grunderkrankung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

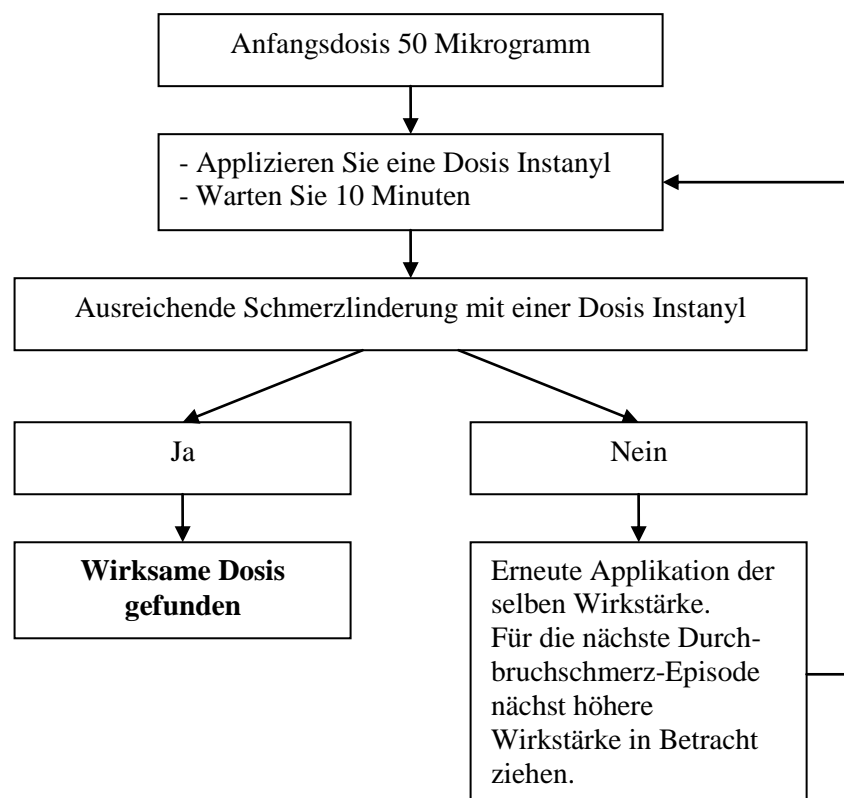
Der Patient sollte während der DosisEinstellung und auch während der Erhaltungstherapie 4 Stunden warten, bevor eine weitere Durchbruchschmerz-Episode mit Instanyl behandelt wird. In Ausnahmefällen, in denen eine erneute Schmerz-Episode früher auftritt, können Patienten diese Episode mit Instanyl behandeln,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

#### *Dosistitration*

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

#### *Titrationsschritte*

Die Anfangsdosis von Instanyl sollte 50 Mikrogramm, appliziert in ein Nasenloch, betragen. Diese wird nach Bedarf schrittweise durch eine der verfügbaren Wirkstärken (50, 100 und 200 Mikrogramm) auftitriert. Wenn nach dem ersten Sprühstoß keine hinreichende Analgesie erreicht wird, kann frühestens nach 10 Minuten eine zweite Dosis derselben Wirkstärke appliziert werden. Jeder Titrationsschritt (Dosis einer Wirkstärke) sollte üblicherweise über mehrere Durchbruchschmerz-Episoden bewertet werden.



#### *Erhaltungstherapie*

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



### *Dosisanpassung*

Generell gilt, dass die Erhaltungsdosis von Instanyl dann erhöht werden sollte, wenn ein Patient über mehrere aufeinanderfolgende Durchbruchschmerz-Episoden hinweg mehr als eine Dosis pro Episode benötigt.

Wenn bei einem Patienten häufig Durchbruchschmerz-Episoden, die weniger als 4 Stunden auseinander liegen, oder mehr als vier Durchbruchschmerz-Episoden pro 24 Stunden auftreten, sollte nach der Neubewertung der Schmerzen eine Dosisanpassung der Opioid-Basistherapie in Betracht gezogen werden.

Wenn intolerable oder persistierende Nebenwirkungen auftreten, sollte die Wirkstärke reduziert oder die Behandlung mit Instanyl durch andere Analgetika ersetzt werden.

### *Therapiebeendigung*

Instanyl sollte sofort abgesetzt werden, wenn der Patient nicht mehr unter Durchbruchschmerz-Episoden leidet. Die Opioid-Basistherapie zur Behandlung der chronischen Schmerzen sollte entsprechend der Verordnung beibehalten werden.

Wenn bei einem Patienten das vollständige Absetzen der Opioid-Therapie erforderlich ist, sollten die Opioide unter engmaschiger ärztlicher Kontrolle schrittweise reduziert werden, um mögliche Entzugserscheinungen zu vermeiden.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Zur Anwendung von Instanyl liegen für Patienten über 65 Jahren nur begrenzte Daten zur Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit vor. Ältere Patienten können eine reduzierte Clearance, eine verlängerte Halbwertszeit und eine höhere Empfindlichkeit gegenüber Fentanyl aufweisen als jüngere Patienten. Die Behandlung von älteren, kachektischen oder geschwächten Patienten ist daher mit erhöhter Vorsicht vorzunehmen.

In klinischen Studien war die individuell wirksame Dosis für ältere Patienten tendenziell niedriger als für Patienten unter 65 Jahren. Die Einstellung von älteren Patienten auf Instanyl sollte mit besonderer Vorsicht erfolgen.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Instanyl bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Instanyl ist zur nasalen Anwendung bestimmt.

Es wird empfohlen, dass sich der Kopf des Patienten während der Anwendung von Instanyl in einer aufrechten Haltung befindet.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten ohne Opioid-Basistherapie, da ein erhöhtes Risiko für eine Atemdepression besteht. Behandlung akuter Schmerzen, welche keine Durchbruchschmerzen darstellen.

Schwere Atemdepression oder schwere obstruktive Lungenerkrankungen.

Vorausgegangene Strahlentherapie im Gesichtsbereich.  
Wiederholte Episoden von Epistaxis (siehe Abschnitt 4.4).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Atemdepression

Unter Fentanyl kann es zu einer klinisch relevanten Atemdepression kommen. Daher müssen die Patienten auf solche Reaktionen hin beobachtet werden.

Schmerzpatienten, die eine regelmäßige Opioid-Therapie erhalten, entwickeln eine Toleranz gegenüber Atemdepression. Daher ist das Risiko einer Atemdepression bei diesen Patienten reduziert. Die gleichzeitige Anwendung von ZNS-dämpfenden Arzneimitteln kann das Risiko einer Atemdepression erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

##### Chronische Lungenerkrankungen

Bei Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen kann Fentanyl häufiger schwere Nebenwirkungen hervorrufen. Bei solchen Patienten können Opioide den Austausch der Atemluft vermindern und den Atemwegswiderstand erhöhen.

##### Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

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

##### Erhöhter intrakranieller Druck

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

##### Herzerkrankungen

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

##### Serotonin-Syndrom

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

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

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

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

### Hyperalgesie

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

### Nasale Beschwerden

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

### Erkältung

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

### Missbrauchspotenzial und Abhängigkeit

Unter der wiederholten Anwendung von Opioiden wie Fentanyl kann sich eine Toleranz und physische und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln. Es ist bekannt, dass nach Anwendung von Opioiden zur Behandlung von Tumorschmerzen eine iatrogene Abhängigkeit auftreten kann.

### Entzugserscheinungen

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

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

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

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

Patienten, die Instanyl zusammen mit moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren erhalten, sollten über einen längeren Zeitraum sorgfältig überwacht werden. Eine Dosiserhöhung sollte mit Vorsicht vorgenommen werden.

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie zeigte sich, dass die maximale Plasmakonzentration von nasal angewendetem Fentanyl bei gleichzeitiger Anwendung von Oxymetazolin um ca. 50 % reduziert wurde, während sich die Zeitspanne zur Erreichung von  $C_{\max}$  ( $T_{\max}$ ) verdoppelte. Dies kann

die Wirksamkeit von Instanyl verringern. Es wird empfohlen, die gleichzeitige Behandlung mit nasal anzuwendenden Arzneimitteln mit abschwellender Wirkung zu vermeiden (siehe Abschnitt 5.2).

Die gleichzeitige Anwendung anderer ZNS-dämpfender Arzneimittel, einschließlich anderer Opioiden, Sedativa oder Hypnotika, Allgemeinanästhetika, Phenothiazine, Tranquilizer, Skelettmuskelrelaxanzien, sedierender Antihistaminika und Alkohol kann zusätzlich sedierende Wirkungen hervorrufen.

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

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

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Fentanyl bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Instanyl darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Nach einer Langzeitbehandlung kann Fentanyl beim Neugeborenen Entzugsserscheinungen hervorrufen.

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

##### Stillzeit

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

##### Fertilität

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings ist bekannt, dass Opioid-Analgetika die geistigen und/oder körperlichen Fähigkeiten, die zum Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen notwendig sind, beeinträchtigen. Die Patienten sollten angewiesen werden, kein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, wenn sie an Schläfrigkeit, Schwindel, Sehstörungen oder anderen Nebenwirkungen leiden, die ihre Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Ziel der klinischen Studien zu Instanyl war es, die Sicherheit und Wirksamkeit in der Behandlung von Durchbruchschmerzen zu untersuchen. Dabei erhielten alle Patienten als Basismedikation gegen ihre Dauerschmerzen Opioide wie retardiertes Morphin oder transdermales Fentanyl. Daher ist es nicht möglich, die alleinigen Effekte von Instanyl definitiv abzugrenzen.

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

### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei der Therapie mit Instanyl und/oder anderen Fentanyl-haltigen Präparaten während klinischer Studien und seit der Markteinführung beobachtet.

Systemorganklassen	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Halluzinationen, Arzneimittelabhängigkeit (Sucht) Arzneimittelmissbrauch
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen	Sedierung, Myoklonien, Parästhesie, Dysästhesie, Geschmacksstörung	Konvulsionen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Schwindel	Reisekrankheit	
Herzerkrankungen		Hypotonie	
Gefäßerkrankungen	Flush, Hitzewallungen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Rachenreizung	Atemdepression, Epistaxis, nasales Ulcus, Rhinorrhö	Perforation der Nasenscheidewand
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen	Obstipation, Stomatitis, Mundtrockenheit	Diarrhoe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hyperhidrose	Hautschmerzen, Pruritus	
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen			Neonatales Entzugssyndrom
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Pyrexie	Fatigue, Unwohlsein, periphere Ödeme, Entzugssyndrom*,
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Sturz

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

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Symptome

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

## Behandlung

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

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

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### Wirkmechanismus

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

#### Klinische Sicherheit und Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Instanyl (50, 100 und 200 Mikrogramm) wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, cross-over, placebokontrollierten pivotalen Studien an 279 opioid-toleranten erwachsenen Tumorpatienten (Alter zwischen 32 und 86 Jahren) mit Durchbruchschmerzen untersucht. Die Patienten hatten unter ihrer Opioid-Basistherapie im Durchschnitt 1 - 4 Durchbruchschmerz-Episoden täglich. Die Patienten, die in die zweite pivotalen Studie eingeschlossen waren, hatten zuvor bereits an der pharmakokinetischen Studie mit Instanyl oder an der ersten pivotalen Studie teilgenommen.

Die klinischen Studien belegen die Wirksamkeit und Sicherheit von Instanyl. Es konnte keine klare Korrelation zwischen der Höhe der Opioid-Basismedikation und den Instanyl Dosierungen nachgewiesen werden. Allerdings haben in der zweiten pivotalen Studie die Patienten, die eine niedrige Opioid-Basismedikation erhielten, mit einer entsprechend niedrigeren Stärke von Instanyl tendenziell eine wirksamere Schmerzlinderung erreicht als Patienten mit einer höheren Opioid-Basismedikation. Das zeigte sich am deutlichsten bei Patienten, die mit 50 Mikrogramm Instanyl ausreichend therapiert waren.

In klinischen Studien mit Tumorpatienten waren die am häufigsten verwendeten Wirkstärken 100 und 200 Mikrogramm, jedoch sollten Patienten auf die optimale Dosis von Instanyl zur Behandlung von Durchbruchschmerz-Episoden bei einer Krebserkrankung eingestellt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

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

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

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Fentanyl ist stark lipophil. Fentanyl weist eine 3-Kompartiment-Verteilungskinetik auf. Tierexperimentelle Daten zeigen, dass Fentanyl nach Resorption schnell in Hirn, Herz, Lungen, Nieren und Milz verteilt und dann langsam in Muskeln und Fett umverteilt wird. Die Plasmaproteinbindung von Fentanyl beträgt ca. 80 %. Die absolute Bioverfügbarkeit von Instanyl liegt bei 89 %.

Klinische Daten zeigen, dass Fentanyl sehr schnell durch die Nasenschleimhaut resorbiert wird. Nach Applikation von Instanyl in Einzeldosen von 50 bis 200 Mikrogramm Fentanyl pro Dosis wird bei opioidtoleranten Tumorpatienten die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) von 0,35 bis 1,2 ng/ml schnell erreicht. Die korrelierende mittlere  $T_{max}$  beträgt 12 - 15 Minuten. In einer Studie zur Untersuchung der Dosisproportionalität wurden jedoch auch höhere  $T_{max}$ -Werte bei gesunden Probanden beobachtet.

### Verteilung

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

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

### Elimination

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

### Linearität

Fentanyl weist eine lineare Kinetik auf. Dosislinearität von 50 Mikrogramm bis 400 Mikrogramm Instanyl konnte bei gesunden Probanden gezeigt werden.

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



### Bioäquivalenz

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat  
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph. Eur.)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Instanyl 50 Mikrogramm, Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis  
23 Monate.

Instanyl 100 Mikrogramm, Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis  
36 Monate.

Instanyl 200 Mikrogramm, Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis  
42 Monate.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

Blisterpackung im Umkarton aufbewahren. Aufrecht lagern.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Einzel dosisbehältnis bestehend aus einer Durchstechflasche (klares Glas Typ 1), integriert in ein Polypropylen-Spraybehältnis, verpackt in einer kindersicheren Blisterpackung.

Packungsgrößen: 2, 6, 8 und 10 Einzeldosisbehältnisse

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Jedes Einzeldosisbehältnis enthält nur eine Dosis. Das Einzeldosisbehältnis darf vor dem Gebrauch nicht getestet werden.

Wegen des möglichen Missbrauchs von Fentanyl müssen nicht verwendete Einzeldosisbehältnisse systematisch und auf geeignete Weise in der kindersicheren Blisterpackung entsprechend den nationalen Anforderungen beseitigt oder in der Apotheke zurückgegeben werden.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dänemark

### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Instanyl 50 Mikrogramm, Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis  
EU/1/09/531/010-013

Instanyl 100 Mikrogramm, Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis  
EU/1/09/531/014-017

Instanyl 200 Mikrogramm, Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis  
EU/1/09/531/018-021

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Juli 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. April 2014

### **10. STAND DER INFORMATION**

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

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Instanyl 50 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung

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

### Instanyl 100 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung

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

### Instanyl 200 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

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

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Instanyl ist für die Behandlung von Durchbruchschmerzen bei Erwachsenen bestimmt, die bereits eine Opioid-Basistherapie gegen ihre chronischen Tumorschmerzen erhalten. Durchbruchschmerzen sind eine vorübergehende Exazerbation von Schmerzen, die vor dem Hintergrund anderweitig kontrollierter Dauerschmerzen auftritt.

Zu den Patienten, die eine Opioid-Basistherapie erhalten, werden diejenigen gezählt, die mindestens 60 mg orales Morphinum täglich, mindestens 25 Mikrogramm transdermales Fentanyl pro Stunde, mindestens 30 mg Oxycodon täglich, mindestens 8 mg orales Hydromorphon täglich oder eine äquianalgetische Dosis eines anderen Opioids über eine Woche oder länger erhalten.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist von einem Arzt einzuleiten und zu überwachen, der Erfahrung mit einer Opioid-Therapie bei Tumorkranken hat. Der Arzt muss das Missbrauchspotenzial von Fentanyl bedenken.

#### Dosierung

Patienten sollten auf eine individuell wirksame Dosis eingestellt werden, die eine ausreichende Schmerzlinderung bei tolerablen Nebenwirkungen bietet. Die Patienten sollten während dieser Doseinstellung sorgfältig überwacht werden.

Zur Einstellung auf eine höhere Dosis sollte Kontakt mit medizinischem Fachpersonal aufgenommen werden. Beim Ausbleiben einer adäquaten Schmerzkontrolle ist die Möglichkeit von Hyperalgesie, Toleranz und Fortschreiten der Grunderkrankung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

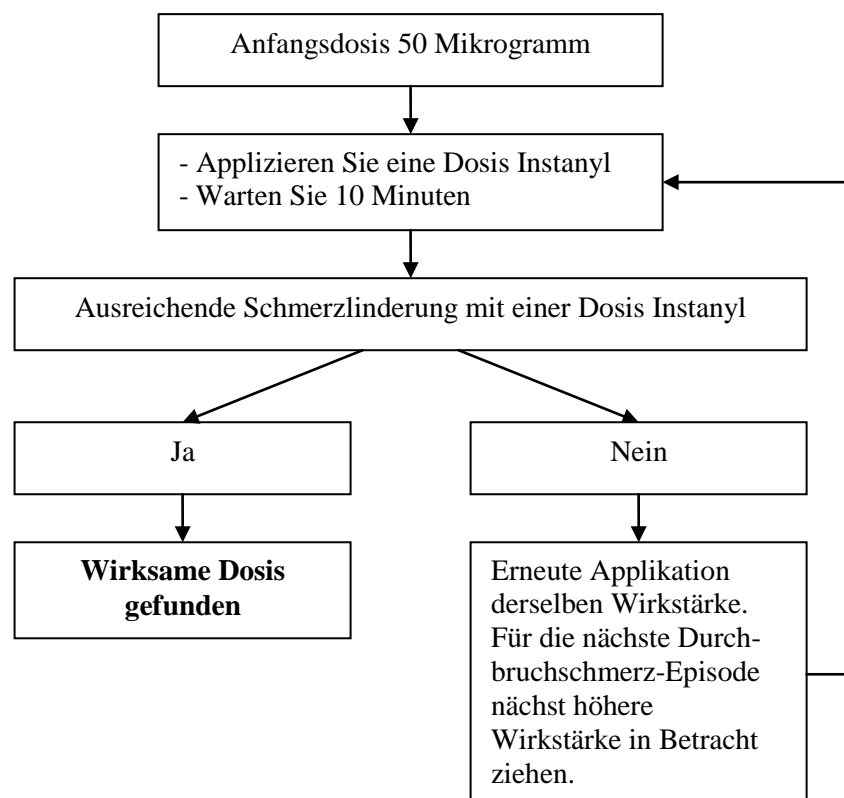
Der Patient sollte während der DosisEinstellung und auch während der Erhaltungstherapie 4 Stunden warten, bevor eine weitere Durchbruchschmerz-Episode mit Instanyl behandelt wird. In Ausnahmefällen, in denen eine erneute Schmerz-Episode früher auftritt, können Patienten diese Episode mit Instanyl behandeln,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

#### *Dosistitration*

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

#### *Titrationsschritte*

Die Anfangsdosis von Instanyl sollte 50 Mikrogramm, appliziert in ein Nasenloch, betragen. Diese wird nach Bedarf schrittweise durch eine der verfügbaren Wirkstärken (50, 100 und 200 Mikrogramm) auftitriert. Wenn nach dem ersten Sprühstoß keine hinreichende Analgesie erreicht wird, kann frühestens nach 10 Minuten eine zweite Dosis derselben Wirkstärke appliziert werden. Jeder Titrationsschritt (Dosis einer Wirkstärke) sollte üblicherweise über mehrere Durchbruchschmerz-Episoden bewertet werden.



#### *Erhaltungstherapie*

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

### *Dosisanpassung*

Generell gilt, dass die Erhaltungsdosis von Instanyl dann erhöht werden sollte, wenn ein Patient über mehrere aufeinanderfolgende Durchbruchschmerz-Episoden hinweg mehr als eine Dosis pro Episode benötigt.

Wenn bei einem Patienten häufig Durchbruchschmerz-Episoden, die weniger als 4 Stunden auseinander liegen, oder mehr als vier Durchbruchschmerz-Episoden pro 24 Stunden auftreten, sollte nach der Neubewertung der Schmerzen eine Dosisanpassung der Opioid-Basistherapie in Betracht gezogen werden.

Wenn intolerable oder persistierende Nebenwirkungen auftreten, sollte die Wirkstärke reduziert oder die Behandlung mit Instanyl durch andere Analgetika ersetzt werden.

### *Therapiebeendigung*

Instanyl sollte sofort abgesetzt werden, wenn der Patient nicht mehr unter Durchbruchschmerz-Episoden leidet. Die Opioid-Basistherapie zur Behandlung der chronischen Schmerzen sollte entsprechend der Verordnung beibehalten werden.

Wenn bei einem Patienten das vollständige Absetzen der Opioid-Therapie erforderlich ist, sollten die Opioide unter engmaschiger ärztlicher Kontrolle schrittweise reduziert werden, um mögliche Entzugserscheinungen zu vermeiden.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Zur Anwendung von Instanyl liegen für Patienten über 65 Jahren nur begrenzte Daten zur Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit vor. Ältere Patienten können eine reduzierte Clearance, eine verlängerte Halbwertszeit und eine höhere Empfindlichkeit gegenüber Fentanyl aufweisen als jüngere Patienten. Die Behandlung von älteren, kachektischen oder geschwächten Patienten ist daher mit erhöhter Vorsicht vorzunehmen.

In klinischen Studien war die individuell wirksame Dosis für ältere Patienten tendenziell niedriger als für Patienten unter 65 Jahren. Die Einstellung von älteren Patienten auf Instanyl sollte mit besonderer Vorsicht erfolgen.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Instanyl bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Instanyl ist zur nasalen Anwendung bestimmt.

Es wird empfohlen, dass der Patient während der Anwendung von Instanyl in aufrechter Haltung steht oder sitzt.

Die Reinigung des Nasensprayaufsatzes ist nach jeder Anwendung erforderlich.

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

### Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

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

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

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten ohne Opioid-Basistherapie, da ein erhöhtes Risiko für eine Atemdepression besteht.

Behandlung akuter Schmerzen, welche keine Durchbruchschmerzen darstellen.

Schwere Atemdepression oder schwere obstruktive Lungenerkrankungen.

Vorausgegangene Strahlentherapie im Gesichtsbereich.

Wiederholte Episoden von Epistaxis (siehe Abschnitt 4.4).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Atemdepression

Unter Fentanyl kann es zu einer klinisch relevanten Atemdepression kommen. Daher müssen die Patienten auf solche Reaktionen hin beobachtet werden.

Schmerzpatienten, die eine regelmäßige Opioid-Therapie erhalten, entwickeln eine Toleranz gegenüber Atemdepression. Daher ist das Risiko einer Atemdepression bei diesen Patienten reduziert. Die gleichzeitige Anwendung von ZNS-dämpfenden Arzneimitteln kann das Risiko einer Atemdepression erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Chronische Lungenerkrankungen

Bei Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen kann Fentanyl häufiger schwere Nebenwirkungen hervorrufen. Bei solchen Patienten können Opioide den Austausch der Atemluft vermindern und den Atemwegswiderstand erhöhen.

#### Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

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

#### Erhöhter intrakranieller Druck

Fentanyl sollte bei Patienten mit Anzeichen von erhöhtem intrakraniellen Druck, Bewusstseinsstörungen oder Koma mit Vorsicht angewendet werden.

Instanyl sollte bei Patienten mit Hirntumor oder einer Kopfverletzung mit Vorsicht angewendet werden.

#### Herzerkrankungen

Fentanyl kann eine Bradykardie hervorrufen. Bei der Anwendung von Fentanyl bei Patienten mit früherer oder vorbestehender Bradyarrhythmie ist Vorsicht geboten. Opioide können Hypotonie

verursachen, besonders bei Patienten mit Hypovolämie. Daher sollte Instanyl bei Patienten mit Hypotonie und/oder Hypovolämie mit Vorsicht angewendet werden.

#### Serotonin-Syndrom

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

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

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

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

#### Hyperalgesie

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

#### Nasale Beschwerden

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

#### Erkältung

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

#### Missbrauchspotenzial und Abhängigkeit

Unter der wiederholten Anwendung von Opioiden wie Fentanyl kann sich eine Toleranz und physische und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln. Es ist bekannt, dass nach therapeutischer Anwendung von Opioiden zur Behandlung von Tumorschmerzen eine iatrogene Abhängigkeit auftreten kann.

#### Entzugserscheinungen

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

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die gleichzeitige Verabreichung von Fentanyl zusammen mit einem serotonergen Arzneimittel wie einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), einem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI) oder einem Monoaminoxidase

(MAO)-Hemmer kann das Risiko für ein möglicherweise lebensbedrohliches Serotonin-Syndrom erhöhen.

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

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

Patienten, die Instanyl zusammen mit moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren erhalten, sollten über einen längeren Zeitraum sorgfältig überwacht werden. Eine Dosiserhöhung sollte mit Vorsicht vorgenommen werden.

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

Die gleichzeitige Anwendung anderer ZNS-dämpfender Arzneimittel, einschließlich anderer Opioide, Sedativa oder Hypnotika, Allgemeinanästhetika, Phenothiazine, Tranquilizer, Skelettmuskelrelaxanzien, sedierender Antihistaminika und Alkohol kann zusätzlich sedierende Wirkungen hervorrufen.

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

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

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Fentanyl bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Instanyl darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Nach einer Langzeitbehandlung kann Fentanyl beim Neugeborenen Entzugserscheinungen hervorrufen.

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



### Stillzeit

Fentanyl geht in die Muttermilch über und kann beim gestillten Kind eine Sedierung und Atemdepression hervorrufen.

Fentanyl soll von stillenden Frauen nicht angewendet werden. Mit dem Stillen soll erst wieder begonnen werden, wenn die letzte Anwendung von Fentanyl mindestens 5 Tage zurückliegt.

### Fertilität

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings ist bekannt, dass Opioid-Analgetika die geistigen und/oder körperlichen Fähigkeiten, die zum Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen notwendig sind, beeinträchtigen. Die Patienten sollten angewiesen werden, kein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, wenn sie an Schläfrigkeit, Schwindel, Sehstörungen oder anderen Nebenwirkungen leiden, die ihre Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Ziel der klinischen Studien zu Instanyl war es, die Sicherheit und Wirksamkeit in der Behandlung von Durchbruchschmerzen zu untersuchen. Dabei erhielten alle Patienten als Basismedikation gegen ihre Dauerschmerzen Opioide wie retardiertes Morphin oder transdermales Fentanyl. Daher ist es nicht möglich, die alleinigen Effekte von Instanyl definitiv abzugrenzen.

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

### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei der Therapie mit Instanyl und/oder anderen Fentanyl-haltigen Präparaten während klinischer Studien und seit der Markteinführung beobachtet.

Systemorganklassen	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Halluzinationen, Arzneimittelabhängigkeit (Sucht) Arzneimittelmissbrauch
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen	Sedierung, Myoklonien, Parästhesie, Dysästhesie, Geschmacksstörung	Konvulsionen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Schwindel	Reisekrankheit	
Herzerkrankungen		Hypotonie	
Gefäßerkrankungen	Flush, Hitzewallungen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Rachenreizung	Atemdepression, Epistaxis, nasales Ulcus, Rhinorrhö	Perforation der Nasenscheidewand
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen	Obstipation, Stomatitis, Mundtrockenheit	Diarrhoe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hyperhidrose	Hautschmerzen, Pruritus	
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen			Neonatales Entzugssyndrom
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Pyrexie	Fatigue, Unwohlsein, periphere Ödeme, Entzugssyndrom*,
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Sturz

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

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Symptome

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

### Behandlung

Die Behandlung einer Atemdepression erfordert sofortige Gegenmaßnahmen einschließlich einer physischen oder verbalen Stimulierung des Patienten. Im Anschluss an diese Maßnahmen kann ein

Opioid-Antagonist wie z. B. Naloxon verabreicht werden. Eine Atemdepression in Folge einer Überdosierung kann länger anhalten als die Wirkungsdauer des Opioid-Antagonisten. Die Halbwertszeit des Antagonisten kann kurz sein. Daher kann eine wiederholte Gabe oder eine kontinuierliche Infusion erforderlich sein. Die Aufhebung der narkotischen Wirkung kann akute Schmerzen und die vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen zur Folge haben.

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

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### Wirkmechanismus

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

#### Klinische Sicherheit und Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Instanyl (50, 100 und 200 Mikrogramm) wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, cross-over, placebokontrollierten pivotalen Studien an 279 opioid-toleranten erwachsenen Tumorpatienten (Alter zwischen 32 und 86 Jahren) mit Durchbruchschmerzen untersucht. Die Patienten hatten unter ihrer Opioid-Basistherapie im Durchschnitt 1 – 4 Durchbruchschmerz-Episoden täglich. Die Patienten, die in die zweite pivotale Studie eingeschlossen waren, hatten zuvor bereits an der pharmakokinetischen Studie mit Instanyl oder an der ersten pivotalen Studie teilgenommen.

Die klinischen Studien belegen die Wirksamkeit und Sicherheit von Instanyl. Es konnte keine klare Korrelation zwischen der Höhe der Opioid-Basismedikation und den Instanyl Dosierungen nachgewiesen werden. Allerdings haben in der zweiten pivotalen Studie die Patienten, die eine niedrige Opioid-Basismedikation erhielten, mit einer entsprechend niedrigeren Stärke von Instanyl tendenziell eine wirksamere Schmerzlinderung erreicht als Patienten mit einer höheren Opioid-Basismedikation. Das zeigte sich am deutlichsten bei Patienten, die mit 50 Mikrogramm Instanyl ausreichend therapiert waren.

In klinischen Studien mit Tumorpatienten waren die am häufigsten verwendeten Wirkstärken 100 und 200 Mikrogramm, jedoch sollten Patienten auf die optimale Dosis von Instanyl zur Behandlung von Durchbruchschmerz-Episoden bei einer Krebserkrankung eingestellt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

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

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

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Fentanyl ist stark lipophil. Fentanyl weist eine 3-Kompartiment-Verteilungskinetik auf. Tierexperimentelle Daten zeigen, dass Fentanyl nach Resorption schnell in Hirn, Herz, Lungen, Nieren und Milz verteilt und dann langsam in Muskeln und Fett umverteilt wird. Die Plasmaproteinbindung von Fentanyl beträgt ca. 80 %. Die absolute Bioverfügbarkeit von Instanyl liegt bei 89 %.

Klinische Daten zeigen, dass Fentanyl sehr schnell durch die Nasenschleimhaut resorbiert wird. Nach Applikation von Instanyl in Einzeldosen von 50 bis 200 Mikrogramm Fentanyl pro Dosis wird bei opioidtoleranten Tumorpatienten die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) von 0,35 bis 1,2 ng/ml schnell erreicht. Die korrelierende mittlere  $T_{max}$  beträgt 12 - 15 Minuten. In einer Studie zur Untersuchung der Dosisproportionalität wurden jedoch auch höhere  $T_{max}$ -Werte bei gesunden Probanden beobachtet.

### Verteilung

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

### Biotransformation

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

### Elimination

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

### Linearität

Fentanyl weist eine lineare Kinetik auf. Dosislinearität von 50 Mikrogramm bis 400 Mikrogramm Instanyl konnte bei gesunden Probanden gezeigt werden.

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

### Bioäquivalenz

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

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

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Instanyl 50 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung  
Instanyl 100 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung  
Instanyl 200 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung  
18 Monate.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.  
Nicht einfrieren.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Erhältlich in folgenden Aufmachungen:

### Instanyl 50 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung, DoseGuard

2,0 ml enthalten 1,00 mg Fentanyl entsprechend 10 Dosen mit 50 Mikrogramm

3,2 ml enthalten 1,60 mg Fentanyl entsprechend 20 Dosen mit 50 Mikrogramm

4,3 ml enthalten 2,15 mg Fentanyl entsprechend 30 Dosen mit 50 Mikrogramm

5,3 ml enthalten 2,65 mg Fentanyl entsprechend 40 Dosen mit 50 Mikrogramm

### Instanyl 100 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung, DoseGuard

2,0 ml enthalten 2,00 mg Fentanyl entsprechend 10 Dosen mit 100 Mikrogramm

3,2 ml enthalten 3,20 mg Fentanyl entsprechend 20 Dosen mit 100 Mikrogramm

4,3 ml enthalten 4,30 mg Fentanyl entsprechend 30 Dosen mit 100 Mikrogramm

5,3 ml enthalten 5,30 mg Fentanyl entsprechend 40 Dosen mit 100 Mikrogramm

### Instanyl 200 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung, DoseGuard

2,0 ml enthalten 4,00 mg Fentanyl entsprechend 10 Dosen mit 200 Mikrogramm

3,2 ml enthalten 6,40 mg Fentanyl entsprechend 20 Dosen mit 200 Mikrogramm

4,3 ml enthalten 8,60 mg Fentanyl entsprechend 30 Dosen mit 200 Mikrogramm

5,3 ml enthalten 10,60 mg Fentanyl entsprechend 40 Dosen mit 200 Mikrogramm

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dänemark

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Instanyl 50 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung.

EU/1/09/531/022-025

Instanyl 100 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung.

EU/1/09/531/026-029

Instanyl 200 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung.

EU/1/09/531/030-033

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Juli 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. April 2014

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**



## **A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe des Mehrdosen-Nasensprays verantwortlich sind

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

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe des Einzeldosis-Nasensprays verantwortlich sind

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dänemark

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe des Mehrdosen-Nasensprays DoseGuard verantwortlich ist

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der besonderen und eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

## **D BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

### **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Vermarktung des Mehrfachdosis- und des Einzeldosis-Nasensprays muss der Zulassungsinhaber mit der nationalen Behörde des jeweiligen Mitgliedsstaates das Schulungsmaterial abstimmen.

Der Zulassungsinhaber muss sicherstellen, dass alle Ärzte, Apotheker und Patienten, bei denen davon auszugehen ist, dass sie Instanyl verschreiben/abgeben/anwenden, Schulungsmaterial zur richtigen und sicheren Anwendung des Arzneimittels erhalten.

Das Schulungsmaterial für Patienten muss Folgendes enthalten:

- Anwendungshinweise für das Nasenspray
- Eine Anleitung zum Öffnen und Schließen der kindersicheren Verpackung (für das Mehrfachdosis-Nasenspray) oder der kindersicheren Verschlusskappe (für das Mehrfachdosis-Nasenspray DoseGuard) oder zum Öffnen der Blisterpackung (für das Einzeldosis-Nasenspray).
- Für das Mehrfachdosis-Nasenspray: Informationen zum Dosis-Zählsystem.
- Die Anweisung, Instanyl Nasenspray nur anzuwenden, wenn sie andere Opiod-Schmerzmittel täglich anwenden.
- Die Anweisung, Instanyl Nasenspray nur anzuwenden, wenn sie Durchbruchschmerz-Episoden aufgrund einer Tumorerkrankung haben.
- Die Anweisung, Instanyl Nasenspray nicht anzuwenden, um andere Schmerzen, wie Kopfschmerzen, Rückenschmerzen oder Zahnschmerzen zu behandeln.
- Die Anweisung, Instanyl Nasenspray nicht für die Behandlung von mehr als vier Durchbruchschmerz-Episoden pro Tag anzuwenden.
- Die Anweisung, Instanyl Nasenspray nur anzuwenden, wenn sie geeignete Informationen über die Anwendung des Sprays und über Vorsichtsmaßnahmen vom verordnenden Arzt und/oder vom Apotheker erhalten haben.
- Das Mehrfachdosis-Nasenspray nach der Anwendung immer in die kindersichere Verpackung zurückzulegen.
- Das Mehrfachdosis-Nasenspray DoseGuard nach der Anwendung immer mit der kindersicheren Verschlusskappe verschließen.
- Instanyl immer für Kinder unzugänglich aufzubewahren, da es für sie gefährlich ist. Wenn ein Kind versehentlich Instanyl angewendet hat, kann das zum Tod führen, bitte suchen Sie unverzüglich medizinische Hilfe.
- Nur der Patient oder die Betreuungsperson sollten das Nasenspray anwenden oder handhaben, da es einen Wirkstoff enthält, der andere Menschen zum Missbrauch einladen kann.
- Für das Mehrfachdosis-Nasenspray und das Mehrfachdosis-Nasenspray DoseGuard müssen nicht verwendete Nasensprays oder leere Behältnisse systematisch entsprechend den nationalen Anforderungen entsorgt oder in der Apotheke zurückgegeben werden.

- Für das Einzeldosis-Nasenspray müssen nicht verwendete oder leere Spraybehältnisse entsprechend den nationalen Anforderungen entsorgt oder in der Apotheke zurückgegeben werden.

Das Schulungsmaterial für Ärzte muss Folgendes enthalten:

- Instanyl Nasenspray ist nur von Ärzten anzuwenden, die Erfahrung, Wissen und Kenntnisse in der Opioid-Therapie von Tumorpatienten haben.
- Instanyl Nasenspray ist nur für die Behandlung von Durchbruchschmerzen bei Erwachsenen bestimmt, die bereits eine Opioid-Basistherapie gegen ihre chronischen Tumorschmerzen erhalten.
- Instanyl Nasenspray darf nicht angewendet werden um andere kurzzeitige Schmerzen oder Schmerzzustände zu behandeln.
- Der Verordner muss sicherstellen dass der Patient versteht wie Instanyl korrekt gemäß Fachinformation und Packungsbeilage anzuwenden ist und er muss sicherstellen, dass sich Patienten und Betreuungspersonen der Risiken, die mit Instanyl verbunden sind, bewusst sind, einschließlich der Risiken bezüglich Überdosierung, falscher Anwendung, Arzneimittelabhängigkeit und Missbrauch.
- Verordner von Fentanyl Nasenspray müssen Patienten kritisch auswählen, während der gesamten Behandlung sorgfältig überwachen und über Folgendes aufklären:
  - Anwendungshinweise für das Nasenspray.
  - Anleitung zum Öffnen und Schließen der kindersicheren Verpackung (für das Mehrfachdosis-Nasenspray) oder der kindersicheren Verschlusskappe (für das Mehrfachdosis-Nasenspray DoseGuard) oder zum Öffnen der Blisterpackung (für das Einzeldosis-Nasenspray).
  - Für das Mehrfachdosis-Nasenspray Informationen zum Dosis-Zählsystem, die in der Kennzeichnung und im Schulungsmaterial enthalten sind.
  - Für das Mehrfachdosis-Nasenspray und das Mehrfachdosis-Nasenspray DoseGuard, dass alle nicht verwendeten Nasensprays oder leere Behältnisse systematisch entsprechend den nationalen Anforderungen entsorgt oder in der Apotheke zurückgegeben werden müssen.
  - Für das Einzeldosis-Nasenspray, dass nicht verwendete und leere Spraybehältnisse entsprechend den nationalen Anforderungen entsorgt oder in der Apotheke zurückgegeben werden müssen.
  - Verordner müssen die Checkliste für Verordner verwenden.

Das Schulungsmaterial für den Apotheker muss Folgendes enthalten:

- Instanyl Nasenspray ist nur für die Behandlung von Durchbruchschmerzen bei Erwachsenen bestimmt und zugelassen, die bereits eine Opioid-Basistherapie gegen Ihre chronischen Tumorschmerzen erhalten.
- Instanyl Nasenspray darf nicht angewendet werden, um andere kurzzeitige Schmerzen oder Schmerzzustände zu behandeln.
- Der Apotheker sollte wissen, dass Off-Label-Verschreibungen und Verdacht auf Missbrauch oder falsche Anwendung von Instanyl gemäß den lokalen Vorschriften zur Meldung von Nebenwirkungen gemeldet werden muss. Bitte ziehen Sie in Betracht, den Verordner zwecks Absprache zu kontaktieren.
- Der Apotheker muss mit dem Schulungsmaterial von Instanyl Nasenspray vertraut sein, bevor er/sie es in seiner Einrichtung verwendet.
- Die Wirkstärken des Instanyl Nasensprays sind mit anderen Fentanyl Präparaten nicht vergleichbar.
- Anwendungshinweise für das Nasenspray.
- Eine Anleitung zum Öffnen und Schließen der kindersicheren Verpackung (für das Mehrfachdosis-Nasenspray) oder der kindersicheren Verschlusskappe (für das Mehrfachdosis-Nasenspray DoseGuard) oder zum Öffnen der Blisterpackung (für das Einzeldosis-Nasenspray).
- Für das Mehrfachdosis-Nasenspray Informationen zum Dosis-Zählsystem, die in der Kennzeichnung und im Schulungsmaterial enthalten sind.
- Zur Vorbeugung gegen Diebstahl und Missbrauch von Instanyl Nasenspray muss der Apotheker Patienten darüber informieren, dass das Nasenspray an einem sicheren Ort aufzubewahren ist, um einen Missbrauch oder das Entwenden zu verhindern.
- Für das Mehrfachdosis-Nasenspray und das Mehrfachdosis-Nasenspray DoseGuard, dass alle nicht verwendeten Nasensprays oder leere Behältnisse systematisch entsprechend den nationalen Anforderungen entsorgt oder in der Apotheke zurückgegeben werden müssen.

- Für das Einzeldosis-Nasenspray, dass nicht verwendete und leere Spraybehältnisse entsprechend den nationalen Anforderungen entsorgt oder in der Apotheke zurückgegeben werden müssen.
- Apotheker müssen die Checkliste für Apotheker verwenden.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### KINDERSICHERE ÄUSSERE VERPACKUNG (Mehrdosen)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Instanyl 50 Mikrogramm/Dosis Nasenspray, Lösung  
Fentanyl

#### 2. WIRKSTOFF(E)

1 ml enthält Fentanylcitrat entsprechend 500 Mikrogramm Fentanyl.  
1 Dosis (100 Mikroliter) entspricht 50 Mikrogramm Fentanyl.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph. Eur.), gereinigtes Wasser

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Nasenspray, Lösung 1,8 ml  
Nasenspray, Lösung 2,9 ml  
Nasenspray, Lösung 5,0 ml

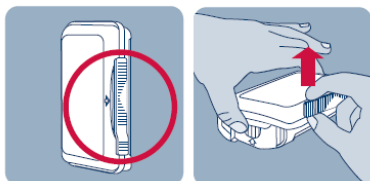
1,8 ml - 10 Dosen  
2,9 ml - 20 Dosen  
5,0 ml - 40 Dosen

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zur nasalen Anwendung.

##### Anleitung zum Öffnen und Schließen der kindersicheren Verpackung:

- Nehmen Sie die Packung in die Hand.



- Entfernen Sie die Verschlussicherung beim ersten Öffnen der Packung.
- Legen Sie Daumen und Mittelfinger auf die seitlichen Laschen.





**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 30 °C lagern.  
Flasche aufrecht lagern.  
Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Siehe Packungsbeilage für Informationen zur Entsorgung.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dänemark

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Instanyl 50

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT / FLASCHE (Mehrdosen)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Instanyl 50 Mikrogramm/Dosis Nasenspray  
Fentanyl  
Nasale Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

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

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### KINDERSICHERE ÄUSSERE VERPACKUNG (Mehrdosen)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Instanyl 100 Mikrogramm/Dosis Nasenspray, Lösung  
Fentanyl

#### 2. WIRKSTOFF(E)

1 ml enthält Fentanylcitrat entsprechend 1000 Mikrogramm Fentanyl.  
1 Dosis (100 Mikroliter) entspricht 100 Mikrogramm Fentanyl.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph. Eur.), gereinigtes Wasser

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Nasenspray, Lösung 1,8 ml  
Nasenspray, Lösung 2,9 ml  
Nasenspray, Lösung 5,0 ml

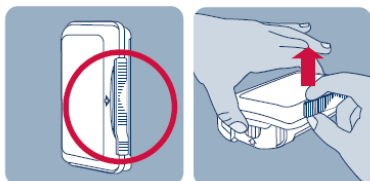
1,8 ml - 10 Dosen  
2,9 ml - 20 Dosen  
5,0 ml - 40 Dosen

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

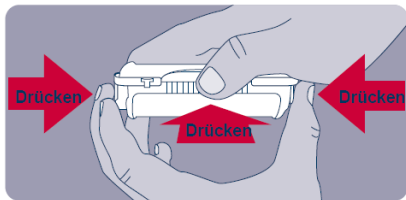
Packungsbeilage beachten.  
Zur nasalen Anwendung.

##### Anleitung zum Öffnen und Schließen der kindersicheren Verpackung:

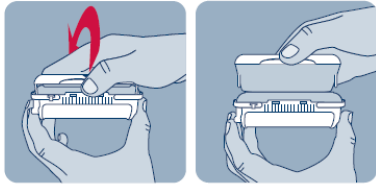
- Nehmen Sie die Packung in die Hand.



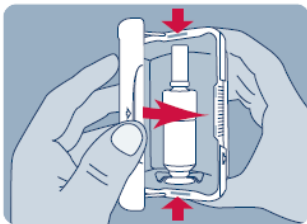
- Entfernen Sie die Verschlussicherung beim ersten Öffnen der Packung.
- Legen Sie Daumen und Mittelfinger auf die seitlichen Laschen.



- Drücken Sie die seitlichen Laschen mit Ihrem Daumen und Mittelfinger nach innen.
- Legen Sie gleichzeitig Ihren anderen Daumen auf die vordere geriffelte Grifffläche und drücken Sie diese ebenfalls nach innen.
- Drücken Sie weiter alle 3 Punkte gleichzeitig.



- Klappen Sie den Deckel auf.
- Nach Anwendung von Instanyl muss das Nasenspray wieder in die kindersichere Verpackung zurückgelegt und diese verschlossen werden.



- Achten Sie beim Schließen der Packung darauf, dass die seitlichen Laschen wieder in die Schlitze greifen.
- Drücken Sie den Deckel fest nach unten, bis die seitlichen Laschen in den Schlitzen einrasten.

Kreuzen Sie nach jedem Sprühstoß ein Kontrollkästchen an  
 [Vorlage mit 10, 20 oder 40 Kontrollkästchen]

Kreuzen Sie nach jedem Sprühstoß ein Kontrollkästchen an 10 Dosen	Kreuzen Sie nach jedem Sprühstoß ein Kontrollkästchen an 20 Dosen	Kreuzen Sie nach jedem Sprühstoß ein Kontrollkästchen an 40 Dosen
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Nasenspray nach jedem Gebrauch in die kindersichere Verpackung zurücklegen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 30 °C lagern.  
Flasche aufrecht lagern.  
Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Siehe Packungsbeilage für Informationen zur Entsorgung.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dänemark

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Instanyl 100

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT / FLASCHE (Mehrdosen)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Instanyl 100 Mikrogramm/Dosis Nasenspray  
Fentanyl  
Nasale Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

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

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### KINDERSICHERE ÄUSSERE VERPACKUNG (Mehrdosen)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Instanyl 200 Mikrogramm/Dosis Nasenspray, Lösung  
Fentanyl

#### 2. WIRKSTOFF(E)

1 ml enthält Fentanylcitrat entsprechend 2000 Mikrogramm Fentanyl.  
1 Dosis (100 Mikroliter) entspricht 200 Mikrogramm Fentanyl.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph. Eur.), gereinigtes Wasser

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Nasenspray, Lösung 1,8 ml  
Nasenspray, Lösung 2,9 ml  
Nasenspray, Lösung 5,0 ml

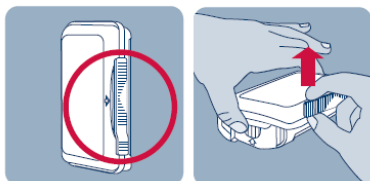
1,8 ml - 10 Dosen  
2,9 ml - 20 Dosen  
5,0 ml - 40 Dosen

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

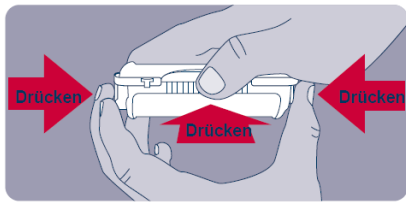
Packungsbeilage beachten.  
Zur nasalen Anwendung.

##### Anleitung zum Öffnen und Schließen der kindersicheren Verpackung:

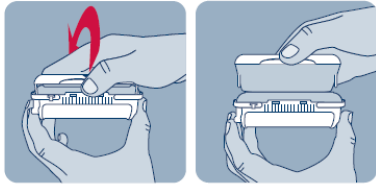
- Nehmen Sie die Packung in die Hand.



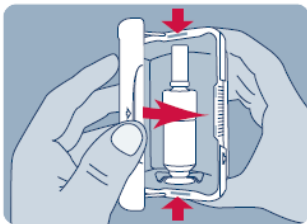
- Entfernen Sie die Verschlussicherung beim ersten Öffnen der Packung.
- Legen Sie Daumen und Mittelfinger auf die seitlichen Laschen.



- Drücken Sie die seitlichen Laschen mit Ihrem Daumen und Mittelfinger nach innen.
- Legen Sie gleichzeitig Ihren anderen Daumen auf die vordere geriffelte Grifffläche und drücken Sie diese ebenfalls nach innen.
- Drücken Sie weiter alle 3 Punkte gleichzeitig.



- Klappen Sie den Deckel auf.
- Nach Anwendung von Instanyl muss das Nasenspray wieder in die kindersichere Verpackung zurückgelegt und diese verschlossen werden.



- Achten Sie beim Schließen der Packung darauf, dass die seitlichen Laschen wieder in die Schlitze greifen.
- Drücken Sie den Deckel fest nach unten, bis die seitlichen Laschen in den Schlitzen einrasten.

Kreuzen Sie nach jedem Sprühstoß ein Kontrollkästchen an  
 [Vorlage mit 10, 20 oder 40 Kontrollkästchen]

Kreuzen Sie nach jedem Sprühstoß ein Kontrollkästchen an  <b>10 Dosen</b>	Kreuzen Sie nach jedem Sprühstoß ein Kontrollkästchen an  <b>20 Dosen</b>	Kreuzen Sie nach jedem Sprühstoß ein Kontrollkästchen an  <b>40 Dosen</b>
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Nasenspray nach jedem Gebrauch in die kindersichere Verpackung zurücklegen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.



**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 30 °C lagern.  
Flasche aufrecht lagern.  
Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Siehe Packungsbeilage für Informationen zur Entsorgung.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dänemark

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Instanyl 200

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT / FLASCHE (Mehrdosen)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Instanyl 200 Mikrogramm/Dosis Nasenspray  
Fentanyl  
Nasale Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

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

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### ÄUSSERE VERPACKUNG – UMKARTON (Einzeldosis)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Instanyl 50 Mikrogramm Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis  
Fentanyl

#### 2. WIRKSTOFF(E)

1 Dosis (100 Mikroliter) enthält Fentanylcitrat entsprechend 50 Mikrogramm ( $\mu\text{g}$ ) Fentanyl

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph. Eur.), Wasser für Injektionszwecke

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Nasenspray, Lösung

2 Einzeldosisbehältnisse

6 Einzeldosisbehältnisse

8 Einzeldosisbehältnisse

10 Einzeldosisbehältnisse

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur nasalen Anwendung.

Das Spraybehältnis enthält nur eine Dosis. Vor dem Gebrauch nicht testen.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 30 °C lagern.  
Blisterpackung im Umkarton aufbewahren. Aufrecht lagern.

**10. GEBEENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Siehe Packungsbeilage für Informationen zur Entsorgung.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dänemark

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Instanyl 50, Einzeldosis

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**KINDERSICHERE BLISTERPACKUNG (INTERMEDIÄRBEHÄLTNIS) (Einzeldosis)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Instanyl 50 Mikrogramm Nasenspray  
Fentanyl

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Pharma A/S

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG <, SPENDER UND PRODUKT CODE>**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

Nasale Anwendung  
1 Dosis  
Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT / EINEZLDOSIS NASENSPRAY**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Instanyl 50 µg Nasenspray  
Fentanyl  
Nasale Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1 Dosis

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### ÄUSSERE VERPACKUNG – UMKARTON (Einzeldosis)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Instanyl 100 Mikrogramm Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis  
Fentanyl

#### 2. WIRKSTOFF(E)

1 Dosis (100 Mikroliter) enthält Fentanylcitrat entsprechend 100 Mikrogramm ( $\mu\text{g}$ ) Fentanyl

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph. Eur.), Wasser für Injektionszwecke

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Nasenspray, Lösung

2 Einzeldosisbehältnisse

6 Einzeldosisbehältnisse

8 Einzeldosisbehältnisse

10 Einzeldosisbehältnisse

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur nasalen Anwendung.

Das Spraybehältnis enthält nur eine Dosis. Vor dem Gebrauch nicht testen.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 30 °C lagern.  
Blisterpackung im Umkarton aufbewahren. Aufrecht lagern.

**10. GEBEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Siehe Packungsbeilage für Informationen zur Entsorgung.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dänemark

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Instanyl 100, Einzeldosis



**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**KINDERSICHERE BLISTERPACKUNG (INTERMEDIÄRBEHÄLTNIS) (Einzeldosis)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Instanyl 100 Mikrogramm Nasenspray  
Fentanyl

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Pharma A/S

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG <, SPENDER UND PRODUKT CODE>**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

Nasale Anwendung  
1 Dosis  
Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT / EINZELDOSIS NASENSPRAY**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Instanyl 100 µg Nasenspray  
Fentanyl  
Nasale Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1 Dosis

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### ÄUSSERE VERPACKUNG – UMKARTON (Einzeldosis)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Instanyl 200 Mikrogramm Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis  
Fentanyl

#### 2. WIRKSTOFF(E)

1 Dosis (100 Mikroliter) enthält Fentanylcitrat entsprechend 200 Mikrogramm ( $\mu\text{g}$ ) Fentanyl

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph. Eur.), Wasser für Injektionszwecke

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Nasenspray, Lösung

2 Einzeldosisbehältnisse

6 Einzeldosisbehältnisse

8 Einzeldosisbehältnisse

10 Einzeldosisbehältnisse

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten

Zur nasalen Anwendung.

Das Spraybehältnis enthält nur eine Dosis. Vor dem Gebrauch nicht testen.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 30 °C lagern.  
Blisterpackung im Umkarton aufbewahren. Aufrecht lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Siehe Packungsbeilage für Informationen zur Entsorgung.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dänemark

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Instanyl 200, Einzeldosis

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**KINDERSICHERE BLISTERPACKUNG (INTERMEDIÄRBEHÄLTNIS) (Einzeldosis)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Instanyl 200 Mikrogramm Nasenspray  
Fentanyl

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Pharma A/S

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG <, SPENDER UND PRODUKT CODE>**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

Nasale Anwendung  
1 Dosis  
Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT / EINZELDOSIS NASENSPRAY**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Instanyl 200 µg Nasenspray  
Fentanyl  
Nasale Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1 Dosis

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### ÄUSSERE VERPACKUNG – UMKARTON: (DoseGuard)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Instanyl 50 Mikrogramm/Dosis Nasenspray, Lösung  
Fentanyl

#### 2. WIRKSTOFF(E)

1 ml enthält Fentanylcitrat entsprechend 500 Mikrogramm Fentanyl.  
1 Dosis (100 Mikroliter) entspricht 50 Mikrogramm Fentanyl.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph. Eur.), gereinigtes Wasser

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

DoseGuard

Nasenspray, Lösung 2,0 ml

Nasenspray, Lösung 3,2 ml

Nasenspray, Lösung 4,3 ml

Nasenspray, Lösung 5,3 ml

10 Dosen (2,0 ml)

20 Dosen (3,2 ml)

30 Dosen (4,3 ml)

40 Dosen (5,3 ml)

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zur nasalen Anwendung.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.  
Nach Gebrauch das Nasenspray stets mit der kindersicheren Kappe verschließen.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH



**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 30 °C lagern.  
Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Siehe Packungsbeilage für Informationen zur Entsorgung.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dänemark

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Instanyl 50



**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT / NASENSPRAY (DoseGuard)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Instanyl 50 Mikrogramm/Dosis Nasenspray  
Fentanyl  
Nasale Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

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

**6. WEITERE ANGABEN**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.  
Nach Gebrauch das Nasenspray stets mit der kindersicheren Kappe verschließen.

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### ÄUSSERE VERPACKUNG – UMKARTON: (DoseGuard)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Instanyl 100 Mikrogramm/Dosis Nasenspray, Lösung  
Fentanyl

#### 2. WIRKSTOFF(E)

1 ml enthält Fentanylcitrat entsprechend 1000 Mikrogramm Fentanyl.  
1 Dosis (100 Mikroliter) entspricht 100 Mikrogramm Fentanyl.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph. Eur.), gereinigtes Wasser

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

DoseGuard  
Nasenspray, Lösung 2,0 ml  
Nasenspray, Lösung 3,2 ml  
Nasenspray, Lösung 4,3 ml  
Nasenspray, Lösung 5,3 ml

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

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zur nasalen Anwendung.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.  
Nach Gebrauch das Nasenspray stets mit der kindersicheren Kappe verschließen.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 30 °C lagern.  
Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Siehe Packungsbeilage für Informationen zur Entsorgung.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dänemark

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Instanyl 100

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT / NASENSPRAY (DoseGuard)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Instanyl 100 Mikrogramm/Dosis Nasenspray  
Fentanyl  
Nasale Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

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

**6. WEITERE ANGABEN**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.  
Nach Gebrauch das Nasenspray stets mit der kindersicheren Kappe verschließen.

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### ÄUSSERE VERPACKUNG – UMKARTON: (DoseGuard)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Instanyl 200 Mikrogramm/Dosis Nasenspray, Lösung  
Fentanyl

#### 2. WIRKSTOFF(E)

1 ml enthält Fentanylcitrat entsprechend 2000 Mikrogramm Fentanyl.  
1 Dosis (100 Mikroliter) entspricht 200 Mikrogramm Fentanyl.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph. Eur.), gereinigtes Wasser

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

DoseGuard  
Nasenspray, Lösung 2,0 ml  
Nasenspray, Lösung 3,2 ml  
Nasenspray, Lösung 4,3 ml  
Nasenspray, Lösung 5,3 ml

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

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zur nasalen Anwendung.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.  
Nach Gebrauch das Nasenspray stets mit der kindersicheren Kappe verschließen.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH



**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht über 30 °C lagern.  
Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Siehe Packungsbeilage für Informationen zur Entsorgung.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dänemark

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Instanyl 200

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****ETIKETT / NASENSPRAY (DoseGuard)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Instanyl 200 Mikrogramm/Dosis Nasenspray  
Fentanyl  
Nasale Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG****3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

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

**6. WEITERE ANGABEN**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.  
Nach Gebrauch das Nasenspray stets mit der kindersicheren Kappe verschließen.

## **B. PACKUNGSBEILAGE**



**Gebrauchsinformation: Information für Anwender**  
**Instanyl® 50 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung**  
**Instanyl® 100 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung**  
**Instanyl® 200 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung**  
Fentanyl

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

**Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Instanyl und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Instanyl beachten?
3. Wie ist Instanyl anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Instanyl aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

**1. Was ist Instanyl und wofür wird es angewendet?**

Instanyl enthält den Wirkstoff Fentanyl und gehört zu einer Gruppe stark wirksamer Schmerzmittel, den so genannten Opioiden. Opiode wirken, indem sie die Schmerzsignale zum Gehirn blockieren. Instanyl wirkt sehr schnell und wird zur Linderung von Durchbruchschmerzen bei erwachsenen Krebspatienten angewendet, die bereits Opiode gegen ihre Dauerschmerzen erhalten. Durchbruchschmerzen sind zusätzliche, plötzlich auftretende Schmerzen, die trotz Anwendung Ihrer üblichen Dauerschmerztherapie mit Opioiden auftreten.

**2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Instanyl beachten?**

**Instanyl darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Fentanyl oder einen der sonstigen Bestandteile von Instanyl sind.
- wenn Sie zur Behandlung Ihrer Dauerschmerzen nicht regelmäßig ein verordnetes Opioid (z. B. Codein, Fentanyl, Hydromorphon, Morphin, Oxycodon, Pethidin) jeden Tag nach einem festen Dosierplan über mindestens eine Woche eingenommen haben. Wenn Sie diese Arzneimittel nicht erhalten haben, dürfen Sie Instanyl nicht anwenden, da dies ansonsten das Risiko für eine gefährlich verlangsamte und/oder flache Atmung oder sogar einen Atemstillstand erhöhen kann.
- wenn Sie unter kurzzeitigem Schmerz (aber keinem Durchbruchschmerz) leiden.
- wenn Sie unter starken Atembeschwerden oder einer schwerwiegenden obstruktiven Lungenerkrankung leiden.
- wenn Sie im Vorfeld eine Strahlentherapie im Gesichtsbereich erhalten haben.
- wenn Sie unter wiederholtem Auftreten von Nasenbluten leiden.

**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Instanyl anwenden.

- Wenn Sie an einer langandauernden obstruktiven Lungenerkrankung leiden, könnte Instanyl Ihre Atmung beeinträchtigen.
- Wenn Sie Herzbeschwerden haben, besonders bei verlangsamtem Herzschlag, niedrigem Blutdruck oder geringem Blutvolumen.

- Wenn Sie unter einer Beeinträchtigung Ihrer Leber- oder Nierenfunktion leiden.
- Wenn Sie unter einer Beeinträchtigung der Hirnfunktion leiden, z. B. durch einen Hirntumor, eine Kopfverletzung oder erhöhtem Hirndruck.
- Wenn Sie Antidepressiva oder Antipsychotika einnehmen, lesen Sie bitte den Abschnitt „Anwendung von Instanyl zusammen mit anderen Arzneimitteln“.
- Wenn Sie andere Nasensprays anwenden, z. B. bei Erkältung oder Allergien.

Wenn während der Behandlung mit Instanyl Atembeschwerden auftreten, ist es wichtig, mit Ihrem Arzt oder Ihrem Krankenhaus unverzüglich Kontakt aufzunehmen.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie während der Anwendung von Instanyl

- an Schmerzen oder erhöhter Schmerzempfindlichkeit (Hyperalgesie) leiden, die nicht auf eine von Ihrem Arzt verordnete höhere Dosis Ihres Arzneimittels ansprechen.
- eine Kombination der folgenden Symptome bemerken: Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Ermüdung, Schwäche, Schwindelgefühl und niedriger Blutdruck. Zusammen könnten diese Symptome auf eine Nebenniereninsuffizienz hinweisen, eine potenziell lebensbedrohliche Störung, bei der die Nebennieren nicht mehr ausreichend Hormone produzieren.
- bereits bei einer früheren Anwendung von Opioiden eine Nebenniereninsuffizienz oder einen Mangel an Geschlechtshormonen (Androgenmangel) entwickelt haben.

Wenn während der Behandlung mit Instanyl wiederholt Nasenbluten oder Nasenbeschwerden auftreten, müssen Sie Ihren Arzt darüber informieren, damit er eine alternative Behandlung Ihrer Durchbruchschmerzen in Erwägung ziehen kann.

Wenn Sie den Eindruck haben, dass Sie von Instanyl abhängig werden, ist es wichtig, Ihren Arzt zu informieren.

### **Kinder und Jugendliche**

Instanyl sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

### **Anwendung von Instanyl zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Instanyl kann die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen bzw. in seiner Wirkung von anderen Arzneimitteln beeinflusst werden.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Sie mit einem der folgenden Arzneimittel behandelt werden:

- Alle Arzneimittel, die Sie in der Regel schläfrig machen (einen beruhigenden Effekt haben), wie Schlaftabletten, Arzneimittel gegen Angstzustände, Antihistaminika oder Beruhigungsmittel.
- Alle Arzneimittel, die die Art und Weise, wie Ihr Körper Instanyl abbaut, beeinflussen könnten, wie z. B.:
  - Ritonavir, Nelfinavir, Amprenavir und Fosamprenavir (Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion).
  - CYP3A4-Hemmer wie Ketoconazol, Itraconazol oder Fluconazol (angewendet zur Behandlung von Pilzkrankungen).
  - Troleandomycin, Clarithromycin oder Erythromycin (Arzneimittel zur Behandlung von bakteriellen Infektionen).
  - Aprepitant (angewendet zur Behandlung schwerer Übelkeit).
  - Diltiazem und Verapamil (Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck oder Herzerkrankungen).
- So genannte Monoaminoxidase-Hemmer (MAOH) (angewendet bei schweren Depressionen), auch dann, wenn Sie mit diesen innerhalb der vorangegangenen 2 Wochen behandelt wurden.
- Das Risiko für Nebenwirkungen steigt, wenn Sie Arzneimittel, wie bestimmte Antidepressiva oder Antipsychotika einnehmen. Instanyl kann Wechselwirkungen mit diesen Arzneimitteln eingehen, und es kann zu Veränderungen der psychischen Verfassung (z. B. Erregtheit, Halluzinationen, Koma) und anderen Wirkungen wie eine Körpertemperatur über 38 °C, eine

- Beschleunigung des Herzschlags, einen instabilen Blutdruck sowie gesteigerte Reflexe, Muskelsteife, Koordinationsmangel und / oder gastrointestinale Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) kommen. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, ob Instanyl für Sie geeignet ist.
- So genannte partielle Opioid-Agonisten / Antagonisten, z. B. Buprenorphin, Nalbuphin und Pentazocin (Arzneimittel zur Schmerzbehandlung). Es kann während der Einnahme dieser Arzneimittel zu Entzugserscheinungen (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Angstzustände, Schüttelfrost, Zittern und Schwitzen) kommen.
  - Andere über die Nase anzuwendende Arzneimittel, insbesondere Oxymetazolin, Xylometazolin und ähnliche Arzneimittel, die zur Befreiung einer verstopften Nase angewendet werden.

### **Anwendung von Instanyl zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol**

Trinken Sie während der Behandlung mit Instanyl keinen Alkohol, da das Risiko gefährlicher Nebenwirkungen dadurch erhöht werden kann.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Instanyl darf während der Schwangerschaft nur nach Rücksprache mit Ihrem Arzt angewendet werden.

Instanyl darf während der Geburt nicht angewendet werden, da Fentanyl zu schwerwiegenden Atemproblemen beim Neugeborenen führen kann.

Fentanyl kann in die Muttermilch übergehen und beim gestillten Säugling Nebenwirkungen hervorrufen. Wenden Sie Instanyl nicht an, wenn Sie stillen. Mit dem Stillen soll erst wieder begonnen werden, wenn die letzte Anwendung von Instanyl mindestens 5 Tage zurückliegt.

### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Während der Behandlung mit Instanyl sollten Sie keine Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen. Instanyl kann Schwindel oder Benommenheit hervorrufen, was Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen kann.

## **3. Wie ist Instanyl anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die Dosierung von Instanyl ist unabhängig von Ihrer Dauerschmerztherapie.

Bei der ersten Anwendung von Instanyl wird Ihr Arzt mit Ihnen zusammen die Dosis zur Linderung des Durchbruchschmerzes ermitteln.

Die Anfangsdosis bei jeder Durchbruchschmerz-Episode beträgt einen Sprühstoß von 50 Mikrogramm in ein Nasenloch. Während der Ermittlung der für Sie wirksamen Dosis wird Ihr Arzt Sie gegebenenfalls anweisen, eine höhere Dosis anzuwenden.

Sollte Ihr Durchbruchschmerz nach 10 Minuten nicht gelindert sein, wenden Sie höchstens einen zusätzlichen Sprühstoß in das andere Nasenloch bei dieser Schmerz-Episode an.

Mit der Behandlung einer weiteren Durchbruchschmerz-Episode sollten Sie generell 4 Stunden warten. In Ausnahmefällen, in denen eine neue Episode früher auftritt, können Sie diese mit Instanyl behandeln, müssen jedoch mindestens 2 Stunden abwarten. Wenn Sie regelmäßig Durchbruchschmerz-Episoden haben, die weniger als 4 Stunden auseinander liegen, kontaktieren Sie Ihren Arzt, da Ihre gewöhnliche Krebs-Schmerz-Therapie möglicherweise geändert werden muss.

Sie können Instanyl für die Behandlung von bis zu 4 Durchbruchschmerz-Episoden pro Tag anwenden.

Wenn Sie mehr als 4 Durchbruchschmerz-Episoden am Tag haben, kontaktieren Sie Ihren Arzt, da dann Ihre Dauerschmerztherapie möglicherweise angepasst werden sollte.

Damit Sie nachvollziehen können, wie viele Dosen Instanyl Sie angewendet haben, sollten Sie die Kontrollkästchen in der Broschüre, die auf der Oberseite der kindersicheren äußeren Verpackung angebracht ist, verwenden.

Ändern Sie nicht eigenmächtig die Dosierung von Instanyl oder von Ihren anderen Schmerzmitteln. Jede Änderung der Dosierung muss zusammen mit Ihrem Arzt vorgenommen werden.

Instanyl ist zur nasalen Anwendung bestimmt.

### **Bitte lesen Sie die Anweisung zur Anwendung am Ende dieser Gebrauchsinformation, um die Anwendung von Instanyl zu erlernen**

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Instanyl angewendet haben, als Sie sollten oder wenn Sie meinen, dass jemand Instanyl versehentlich angewendet hat**

Kontaktieren Sie Ihren Arzt, ein Krankenhaus oder eine Notaufnahme zur Risikoeinschätzung und zur Beratung, wenn Sie eine größere Menge Instanyl angewendet haben als Sie sollten.

#### *Symptome einer Überdosierung sind:*

Schläfrigkeit, Benommenheit, Schwindel, verringerte Körpertemperatur, verlangsamter Herzschlag, Koordinationsstörungen von Armen und Beinen.

In schwerwiegenden Fällen kann eine Überdosierung von Instanyl zu Koma, Sedierung, Krämpfen oder schweren Atembeschwerden (sehr langsame oder flache Atmung) führen.

Wenn Sie eines der oben genannten Symptome bemerken, sollten Sie unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch nehmen.

#### Hinweis für Pflegende

Wenn Sie bemerken, dass der Patient nach Anwendung von Instanyl plötzlich verlangsamt agiert, Atembeschwerden hat oder wenn Sie Schwierigkeiten haben, den Patienten aufzuwecken:

- Rufen Sie unverzüglich den Notdienst.
- Versuchen Sie, den Patienten wach zu halten, während Sie auf den Notdienst warten, indem Sie mit ihm reden oder ihn hin und wieder vorsichtig schütteln.
- Im Fall von Atembeschwerden, fordern Sie den Patienten auf, alle 5 bis 10 Sekunden zu atmen.
- Im Falle eines Atemstillstands, versuchen Sie den Patienten zu reanimieren, bis der Notdienst eintrifft.

Wenn Sie meinen, dass jemand versehentlich Instanyl angewendet hat, nehmen Sie unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch. Versuchen Sie, die Person bis zum Eintreffen des Notdienstes wach zu halten.

Wenn jemand versehentlich Instanyl angewendet hat, treten möglicherweise die gleichen Symptome wie im Abschnitt „Symptome einer Überdosierung“ beschrieben auf.

#### **Wenn Sie die Anwendung von Instanyl vergessen haben**

Wenn die Durchbruchschmerzen noch anhalten, können Sie Instanyl wie vom Arzt verordnet anwenden. Wenn die Durchbruchschmerzen bereits abgeklungen sind, wenden Sie Instanyl erst wieder bei Auftreten der nächsten Durchbruchschmerz-Episode an.

#### **Wenn Sie die Anwendung von Instanyl abbrechen**

Sie sollten die Anwendung von Instanyl beenden, wenn Sie nicht länger an Durchbruchschmerzen leiden. Sie sollten allerdings Ihre übliche Dauerschmerzmedikation gegen Ihre Krebschmerzen weiter einnehmen. Kontaktieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich bei der richtigen Dosierung Ihrer Dauerschmerztherapie unsicher sind.

Wenn Sie die Anwendung von Instanyl beenden, können Entzugserscheinungen ähnlich den möglichen Nebenwirkungen von Instanyl auftreten. Nehmen Sie Kontakt mit Ihrem Arzt auf, wenn

Sie Entzugserscheinungen wahrnehmen. Ihr Arzt wird beurteilen, ob Sie medizinische Behandlung benötigen, um die Entzugserscheinungen zu verringern oder zu beseitigen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Häufig verschwinden die Nebenwirkungen oder nehmen bei fortgesetzter Anwendung des Arzneimittels an Intensität ab.

**Brechen Sie die Behandlung sofort ab und kontaktieren Sie Ihren Arzt, das Krankenhaus oder die Notaufnahme falls:**

- Sie starke Atembeschwerden haben,
- Ein rasselndes Geräusch auftritt, wenn Sie einatmen,
- Sie krampfartige Schmerzen haben,
- Sie unter starkem Schwindel leiden.

**Diese Nebenwirkungen können sehr schwerwiegend sein.**

Andere mögliche Nebenwirkungen nach Anwendung von Instanyl:

**Häufige Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen): Schläfrigkeit, Schwindel (auch mit Gleichgewichtsstörungen), Kopfschmerzen, Reizung des Rachenraums, Übelkeit, Erbrechen, Gesichtsröte, Hitzegefühl, starkes Schwitzen.

**Gelegentliche Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen): Schlaflosigkeit, Benommenheit, krampfartige Muskelkontraktionen, unnormale, teilweise unangenehme Hautempfindungen, Veränderung des Geschmackssinns, Reisekrankheit, niedriger Blutdruck, schwere Atemprobleme, Nasenbluten, Nasenschleimhautgeschwür, laufende Nase, Verstopfung, Entzündung der Mundschleimhaut, Mundtrockenheit, Schmerzen der Haut, Juckreiz, Fieber.

**Häufigkeit nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Stürze, Durchfall, Konvulsionen (Krämpfe), Anschwellen der Arme oder Beine, Sehen oder Hören von nicht vorhandenen Dingen (Halluzinationen), Arzneimittelmisbrauch, Arzneimittelabhängigkeit (Sucht), Ermüdung, Unwohlsein, Entzugserscheinungen (können sich durch das Auftreten der folgenden Nebenwirkungen äußern: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Angstzustände, Schüttelfrost, Zittern und Schwitzen).

Es gibt auch Berichte über Patienten, welche ein Loch in der Nasenscheidewand, der Wand, welche die beiden Nasenlöcher voneinander trennt, entwickelten.

Die längerfristige Behandlung mit Fentanyl in der Schwangerschaft kann beim Neugeborenen Entzugserscheinungen hervorrufen, die lebensbedrohlich sein können (siehe Abschnitt 2).

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie wiederholt Nasenbluten oder Nasenbeschwerden haben.

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das [in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Instanyl aufzubewahren?

**Der schmerzlindernde Wirkstoff in Instanyl ist sehr stark und kann für Kinder lebensbedrohlich sein. Instanyl muss für Kinder unzugänglich aufbewahrt werden. Legen Sie das Nasenspray nach jeder Anwendung in die kindersichere Verpackung zurück.**

Sie dürfen Instanyl nach dem auf der Flasche nach " Verw. bis: " angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nicht über 30 °C lagern. Das Nasenspray aufrecht lagern. Nicht einfrieren. Wenn Instanyl Nasenspray gefroren ist, kann die Sprühpumpe brechen. Wenn Sie unsicher sind, wie das Nasenspray gelagert wurde, sollten Sie vor Gebrauch die Sprühpumpe kontrollieren.

Instanyl kann nach Ablauf des Verfalldatums oder wenn es nicht mehr benötigt wird, noch genügend Arzneimittel enthalten, um anderen Menschen, insbesondere Kindern, zu schaden. Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Jedes benutzte oder unbenutzte Nasenspray sollte systematisch entsprechend den nationalen Anforderungen in der kindersicheren äußeren Verpackung entsorgt oder in der Apotheke zurückgegeben werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Instanyl enthält:

Der Wirkstoff ist Fentanyl. Der Gehalt ist:

50 Mikrogramm/Dosis: 1 ml enthält Fentanylcitrat entsprechend 500 Mikrogramm Fentanyl.

1 Sprühstoß (100 Mikroliter) enthält 50 Mikrogramm Fentanyl.

100 Mikrogramm/Dosis: 1 ml enthält Fentanylcitrat entsprechend 1.000 Mikrogramm Fentanyl.

1 Sprühstoß (100 Mikroliter) enthält 100 Mikrogramm Fentanyl.

200 Mikrogramm/Dosis: 1 ml enthält Fentanylcitrat entsprechend 2.000 Mikrogramm Fentanyl.

1 Sprühstoß (100 Mikroliter) enthält 200 Mikrogramm Fentanyl.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph. Eur.), gereinigtes Wasser.

### Wie Instanyl aussieht und Inhalt der Packung

Instanyl ist ein Nasenspray, Lösung. Die Lösung ist klar und farblos. Sie ist abgefüllt in eine braune Glasflasche mit einer Dosierpumpe.

Das Nasenspray wird in einer kindersicheren äußeren Verpackung in drei verschiedenen Packungsgrößen angeboten:

1,8 ml (entsprechend 10 Dosen), 2,9 ml (entsprechend 20 Dosen) und 5,0 ml (entsprechend 40 Dosen).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Die Unterscheidung der drei Wirkstärken von Instanyl erfolgt über verschiedene Farben:

Die Etikettierung der 50 Mikrogramm/Dosis ist orange.

Die Etikettierung der 100 Mikrogramm/Dosis ist violett.

Die Etikettierung der 200 Mikrogramm/Dosis ist grün-blau.

**Pharmazeutischer Unternehmer****Takeda Pharma A/S**

Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dänemark

**Hersteller****Takeda GmbH**

Robert-Bosch-Straße 8  
78224 Singen  
Deutschland

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

**Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel.: +370 521 09 070

**България**

Такеда България  
Тел.: +359 2 958 27 36

**Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel.: +361 2707030

**Česká republika**

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

**Malta / Κύπρος**

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

**Danmark**

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

**Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Norge**

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

**Eesti**

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

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

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

**România**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel.: +39 06 502601

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel.: +371 67840082

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/YYYY}**

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



## **ANWENDUNG DES INSTANYL NASENSPRAYS**

Bitte lesen Sie die folgenden Anweisungen sorgfältig durch, um die Anwendung von Instanyl Nasenspray zu erlernen:

- Vor der ersten Anwendung des Nasensprays: sprühen Sie das Nasenspray in die Luft bis ein feiner Sprühnebel erscheint (3 bis 4 Sprühstöße des Nasensprays sind üblicherweise erforderlich). Vermeiden Sie, in Richtung anderer Personen zu sprühen. Wenn Instanyl länger als 7 Tage nicht angewendet wurde, muss das Nasenspray einmalig in die Luft gesprüht werden, bevor die nächste Dosis angewendet wird.
- Während der Vorbereitung wird eine kleine Menge des Arzneimittels ausgestoßen. Beachten Sie deshalb:
- Führen Sie die Vorbereitung in einem gut belüfteten Raum durch.
- Sprühen Sie das Nasenspray nicht in Ihre Richtung oder in Richtung anderer Personen.
- Sprühen Sie nicht in die Richtung von Oberflächen oder Gegenständen, die mit anderen Menschen, insbesondere Kindern, in Kontakt kommen könnten.

### Instanyl sollte folgendermaßen angewendet werden:

- Falls Ihre Nase verstopft ist oder Sie eine Erkältung haben schnäuzen Sie sich.
- Sitzen oder stehen Sie in aufrechter Haltung.
- Entfernen Sie die Schutzkappe des Nasensprays.
- Halten Sie das Nasenspray aufrecht.
- Neigen Sie Ihren Kopf leicht nach vorn.
- Schließen Sie ein Nasenloch, indem Sie einen Finger gegen eine Seite Ihrer Nase halten und führen Sie die Spraydüse in das andere Nasenloch ein (ungefähr 1 cm tief). Es spielt keine Rolle, welches Nasenloch Sie verwenden. Falls Sie nach 10 Minuten eine zweite Dosis benötigen, um Ihre Schmerzen ausreichend zu lindern, sollten Sie für diese Dosis das andere Nasenloch nehmen.
- Betätigen Sie das Nasenspray einmal zügig, während Sie durch die Nase einatmen. Es kann sein, dass Sie den Sprühstoß nicht in Ihrer Nase spüren. Sie haben ihn aber erhalten, als Sie das Nasenspray betätigt haben.
- Legen Sie Instanyl nach jedem Gebrauch in die kindersichere Verpackung zurück.

**Gebrauchsinformation: Information für Anwender**  
**Instanyl® 50 Mikrogramm, Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis**  
**Instanyl® 100 Mikrogramm, Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis**  
**Instanyl® 200 Mikrogramm, Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis**  
Fentanyl

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

**Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Instanyl und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Instanyl beachten?
3. Wie ist Instanyl anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Instanyl aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

**1. Was ist Instanyl und wofür wird es angewendet?**

Instanyl enthält den Wirkstoff Fentanyl und gehört zu einer Gruppe stark wirksamer Schmerzmittel, den so genannten Opioiden. Opiode wirken, indem sie die Schmerzsignale zum Gehirn blockieren. Instanyl wirkt sehr schnell und wird zur Linderung von Durchbruchschmerzen bei erwachsenen Krebspatienten angewendet, die bereits Opiode gegen ihre Dauerschmerzen erhalten. Durchbruchschmerzen sind zusätzliche, plötzlich auftretende Schmerzen, die trotz Anwendung Ihrer üblichen Dauerschmerztherapie mit Opioiden auftreten.

**2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Instanyl beachten?**

**Instanyl darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Fentanyl oder einen der sonstigen Bestandteile von Instanyl sind.
- wenn Sie zur Behandlung Ihrer Dauerschmerzen nicht regelmäßig ein verordnetes Opioid (z. B. Codein, Fentanyl, Hydromorphon, Morphin, Oxycodon, Pethidin) jeden Tag nach einem festen Dosierplan über mindestens eine Woche eingenommen haben. Wenn Sie diese Arzneimittel nicht erhalten haben, dürfen Sie Instanyl nicht anwenden, da dies ansonsten das Risiko für eine gefährlich verlangsamte und/oder flache Atmung oder sogar einen Atemstillstand erhöhen kann.
- wenn Sie unter kurzzeitigem Schmerz (aber keinem Durchbruchschmerz) leiden.
- wenn Sie unter starken Atembeschwerden oder einer schwerwiegenden obstruktiven Lungenerkrankung leiden.
- wenn Sie im Vorfeld eine Strahlentherapie im Gesichtsbereich erhalten haben.
- wenn Sie unter wiederholtem Auftreten von Nasenbluten leiden.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Instanyl anwenden.

- Wenn Sie an einer langandauernden obstruktiven Lungenerkrankung leiden, könnte Instanyl Ihre Atmung beeinträchtigen.
- Wenn Sie Herzbeschwerden haben, besonders bei verlangsamtem Herzschlag, niedrigem Blutdruck oder geringem Blutvolumen.
- Wenn Sie unter einer Beeinträchtigung Ihrer Leber- oder Nierenfunktion leiden.
- Wenn Sie unter einer Beeinträchtigung der Hirnfunktion leiden, z. B. durch einen Hirntumor, eine Kopfverletzung oder erhöhtem Hirndruck.
- Wenn Sie Antidepressiva oder Antipsychotika einnehmen, lesen Sie bitte den Abschnitt „Anwendung von Instanyl zusammen mit anderen Arzneimitteln“.
- Wenn Sie andere Nasensprays anwenden, z. B. bei Erkältung oder Allergien.

Wenn während der Behandlung mit Instanyl Atembeschwerden auftreten, ist es wichtig, mit Ihrem Arzt oder Ihrem Krankenhaus unverzüglich Kontakt aufzunehmen.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie während der Anwendung von Instanyl

- an Schmerzen oder erhöhter Schmerzempfindlichkeit (Hyperalgesie) leiden, die nicht auf eine von Ihrem Arzt verordnete höhere Dosis Ihres Arzneimittels ansprechen.
- eine Kombination der folgenden Symptome bemerken: Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Ermüdung, Schwäche, Schwindelgefühl und niedriger Blutdruck. Zusammen könnten diese Symptome auf eine Nebenniereninsuffizienz hinweisen, eine potenziell lebensbedrohliche Störung, bei der die Nebennieren nicht mehr ausreichend Hormone produzieren.
- bereits bei einer früheren Anwendung von Opioiden eine Nebenniereninsuffizienz oder einen Mangel an Geschlechtshormonen (Androgenmangel) entwickelt haben.

Wenn während der Behandlung mit Instanyl wiederholt Nasenbluten oder Nasenbeschwerden auftreten, müssen Sie Ihren Arzt darüber informieren, damit er eine alternative Behandlung Ihrer Durchbruchschmerzen in Erwägung ziehen kann.

Wenn Sie den Eindruck haben, dass Sie von Instanyl abhängig werden, ist es wichtig, Ihren Arzt zu informieren.

## **Kinder und Jugendliche**

Instanyl sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

## **Anwendung von Instanyl zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Instanyl kann die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen bzw. in seiner Wirkung von anderen Arzneimitteln beeinflusst werden.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Sie mit einem der folgenden Arzneimittel behandelt werden:

- Alle Arzneimittel, die Sie in der Regel schläfrig machen (einen beruhigenden Effekt haben), wie Schlaftabletten, Arzneimittel gegen Angstzustände, Antihistaminika oder Beruhigungsmittel.
- Alle Arzneimittel, die die Art und Weise, wie Ihr Körper Instanyl abbaut, beeinflussen könnten, wie z. B.:
  - Ritonavir, Nelfinavir, Amprenavir und Fosamprenavir (Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion).
  - CYP3A4-Hemmer wie Ketoconazol, Itraconazol oder Fluconazol (angewendet zur Behandlung von Pilzkrankheiten).
  - Troleandomycin, Clarithromycin oder Erythromycin (Arzneimittel zur Behandlung von bakteriellen Infektionen).
  - Aprepitant (angewendet zur Behandlung schwerer Übelkeit).

- Diltiazem und Verapamil (Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck oder Herzerkrankungen).
- So genannte Monoaminoxidase-Hemmer (MAOH) (angewendet bei schweren Depressionen), auch dann, wenn Sie mit diesen innerhalb der vorangegangenen 2 Wochen behandelt wurden.
- Das Risiko für Nebenwirkungen steigt, wenn Sie Arzneimittel, wie bestimmte Antidepressiva oder Antipsychotika einnehmen. Instanyl kann Wechselwirkungen mit diesen Arzneimitteln eingehen und es kann zu Veränderungen der psychischen Verfassung (z. B. Erregtheit, Halluzinationen, Koma) und anderen Wirkungen wie eine Körpertemperatur über 38 °C, eine Beschleunigung des Herzschlags, einen instabilen Blutdruck sowie gesteigerte Reflexe, Muskelsteife, Koordinationsmangel und/oder gastrointestinale Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) kommen. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, ob Instanyl für Sie geeignet ist.
- So genannte partielle Opioid-Agonisten / Antagonisten, z. B. Buprenorphin, Nalbuphin und Pentazocin (Arzneimittel zur Schmerzbehandlung). Es kann während der Einnahme dieser Arzneimittel zu Entzugserscheinungen (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Angstzustände, Schüttelfrost, Zittern und Schwitzen) kommen.
- Andere über die Nase anzuwendende Arzneimittel, insbesondere Oxymetazolin, Xylometazolin und ähnliche Arzneimittel, die zur Befreiung einer verstopften Nase angewendet werden.

### **Bei Anwendung von Instanyl zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol**

Trinken Sie während der Behandlung mit Instanyl keinen Alkohol, da das Risiko gefährlicher Nebenwirkungen dadurch erhöht werden kann.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Instanyl darf während der Schwangerschaft nur nach Rücksprache mit Ihrem Arzt angewendet werden.

Instanyl darf während der Geburt nicht angewendet werden, da Fentanyl zu schwerwiegenden Atemproblemen beim Neugeborenen führen kann.

Fentanyl kann in die Muttermilch übergehen und beim gestillten Säugling Nebenwirkungen hervorrufen. Wenden Sie Instanyl nicht an, wenn Sie stillen. Mit dem Stillen soll erst wieder begonnen werden, wenn die letzte Anwendung von Instanyl mindestens 5 Tage zurückliegt.

### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Während der Behandlung mit Instanyl sollten Sie keine Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen. Instanyl kann Schwindel oder Benommenheit hervorrufen, was Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen kann.

## **3. Wie ist Instanyl anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die Dosierung von Instanyl ist unabhängig von Ihrer Dauerschmerztherapie.

Bei der ersten Anwendung von Instanyl wird Ihr Arzt mit Ihnen zusammen die Dosis zur Linderung des Durchbruchschmerzes ermitteln.

Die Anfangsdosis bei jeder Durchbruchschmerz-Episode beträgt einen Sprühstoß von 50 Mikrogramm in ein Nasenloch. Während der Ermittlung der für Sie wirksamen Dosis wird Ihr Arzt Sie gegebenenfalls anweisen, eine höhere Dosis anzuwenden.

Sollte Ihr Durchbruchschmerz nach 10 Minuten nicht gelindert sein, wenden Sie höchstens einen zusätzlichen Sprühstoß in das andere Nasenloch bei dieser Schmerz-Episode an.

Mit der Behandlung einer weiteren Durchbruchschmerz-Episode sollten Sie generell 4 Stunden warten. In Ausnahmefällen, in denen eine neue Episode früher auftritt, können Sie diese mit Instanyl behandeln, müssen jedoch mindestens 2 Stunden abwarten. Wenn Sie regelmäßig Durchbruchschmerz-Episoden haben, die weniger als 4 Stunden auseinander liegen, kontaktieren Sie Ihren Arzt, da Ihre gewöhnliche Krebs-Schmerz-Therapie möglicherweise geändert werden muss.

Sie können Instanyl für die Behandlung von bis zu 4 Durchbruchschmerz-Episoden pro Tag anwenden.

Wenn Sie mehr als 4 Durchbruchschmerz-Episoden am Tag haben, kontaktieren Sie Ihren Arzt, da dann Ihre Dauerschmerztherapie möglicherweise angepasst werden sollte.

Ändern Sie nicht eigenmächtig die Dosierung von Instanyl oder von Ihren anderen Schmerzmitteln. Jede Änderung der Dosierung muss zusammen mit Ihrem Arzt vorgenommen werden.

Instanyl ist zur nasalen Anwendung bestimmt.

**Bitte lesen Sie die Anweisung zur Anwendung am Ende dieser Gebrauchsinformation, um die Anwendung von Instanyl zu erlernen.**

**Wenn Sie eine größere Menge von Instanyl angewendet haben, als Sie sollten oder wenn Sie meinen, dass jemand Instanyl versehentlich angewendet hat**

Kontaktieren Sie Ihren Arzt, ein Krankenhaus oder eine Notaufnahme zur Risikoeinschätzung und zur Beratung, wenn Sie eine größere Menge Instanyl angewendet haben, als Sie sollten.

*Symptome einer Überdosierung sind:*

Schläfrigkeit, Benommenheit, Schwindel, verringerte Körpertemperatur, verlangsamter Herzschlag, Koordinationsstörungen von Armen und Beinen.

In schwerwiegenden Fällen kann eine Überdosierung zu Koma, Sedierung, Krämpfen oder schweren Atembeschwerden (sehr langsame oder flache Atmung) führen.

Wenn Sie eines der oben genannten Symptome bemerken, sollten Sie unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch nehmen.

**Hinweis für Pflegende**

Wenn Sie bemerken, dass der Patient nach Anwendung von Instanyl plötzlich verlangsamt agiert, Atembeschwerden hat oder wenn Sie Schwierigkeiten haben, den Patienten aufzuwecken:

- Rufen Sie unverzüglich den Notdienst.
- Während Sie auf den Notdienst warten, versuchen Sie, den Patienten wach zu halten, indem Sie mit ihm reden oder ihn hin und wieder vorsichtig schütteln.
- Im Fall von Atembeschwerden, fordern Sie den Patienten auf, alle 5 bis 10 Sekunden zu atmen.
- Im Falle eines Atemstillstands, versuchen Sie den Patienten zu reanimieren, bis der Notdienst eintrifft.

Wenn Sie meinen, dass jemand versehentlich Instanyl angewendet hat, nehmen Sie unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch. Versuchen Sie, die Person bis zum Eintreffen des Notdienstes wach zu halten.

Wenn jemand versehentlich Instanyl angewendet hat, treten möglicherweise die gleichen Symptome wie im Abschnitt „Symptome einer Überdosierung“ beschrieben auf.

**Wenn Sie die Anwendung von Instanyl vergessen haben**

Wenn die Durchbruchschmerzen noch anhalten, können Sie Instanyl wie vom Arzt verordnet anwenden. Wenn die Durchbruchschmerzen bereits abgeklungen sind, wenden Sie Instanyl erst wieder bei Auftreten der nächsten Durchbruchschmerz-Episode an.

**Wenn Sie die Anwendung von Instanyl abbrechen**

Sie sollten die Anwendung von Instanyl beenden, wenn Sie nicht länger an Durchbruchschmerzen leiden. Sie sollten allerdings Ihre übliche Dauerschmerzmedikation gegen Ihre Krebschmerzen weiter

einnehmen. Kontaktieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich bei der richtigen Dosierung Ihrer Dauerschmerztherapie unsicher sind.

Wenn Sie die Anwendung von Instanyl beenden, können Entzugserscheinungen ähnlich den möglichen Nebenwirkungen von Instanyl auftreten. Nehmen Sie Kontakt mit Ihrem Arzt auf, wenn Sie Entzugserscheinungen wahrnehmen. Ihr Arzt wird beurteilen, ob Sie medizinische Behandlung benötigen, um die Entzugserscheinungen zu verringern oder zu beseitigen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Häufig verschwinden die Nebenwirkungen oder nehmen bei fortgesetzter Anwendung des Arzneimittels an Intensität ab.

**Brechen Sie die Behandlung sofort ab und kontaktieren Sie Ihren Arzt, das Krankenhaus oder die Notaufnahme falls:**

- Sie starke Atembeschwerden haben,
- Ein rasselndes Geräusch auftritt, wenn Sie einatmen,
- Sie krampfartige Schmerzen haben,
- Sie unter starkem Schwindel leiden.

**Diese Nebenwirkungen können sehr schwerwiegend sein.**

Andere mögliche Nebenwirkungen nach Anwendung von Instanyl:

**Häufige Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen): Schläfrigkeit, Schwindel (auch mit Gleichgewichtsstörungen), Kopfschmerzen, Reizung des Rachenraums, Übelkeit, Erbrechen, Gesichtsröte, Hitzegefühl, starkes Schwitzen.

**Gelegentliche Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen): Schlaflosigkeit, Benommenheit, krampfartige Muskelkontraktionen, unnormale, teilweise unangenehme Hautempfindungen, Veränderung des Geschmackssinns, Reisekrankheit, niedriger Blutdruck, schwere Atemprobleme, Nasenbluten, Nasenschleimhautgeschwür, laufende Nase, Verstopfung, Entzündung der Mundschleimhaut, Mundtrockenheit, Schmerzen der Haut, Juckreiz, Fieber.

**Häufigkeit nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Stürze, Durchfall, Krämpfe, Anschwellen der Arme oder Beine, Sehen oder Hören von nicht vorhandenen Dingen (Halluzinationen), Arzneimittelmisbrauch, Arzneimittelabhängigkeit (Sucht), Ermüdung, Unwohlsein, Entzugserscheinungen (können sich durch das Auftreten der folgenden Nebenwirkungen äußern: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Angstzustände, Schüttelfrost, Zittern und Schwitzen).

Es gibt auch Berichte über Patienten, welche ein Loch in der Nasenscheidewand, der Wand, welche die beiden Nasenlöcher voneinander trennt, entwickelten.

Die längerfristige Behandlung mit Fentanyl in der Schwangerschaft kann beim Neugeborenen Entzugserscheinungen hervorrufen, die lebensbedrohlich sein können (siehe Abschnitt 2).

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie wiederholt Nasenbluten oder Nasenbeschwerden haben.

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Instanyl aufzubewahren?**

**Der schmerzlindernde Wirkstoff in Instanyl ist sehr stark und kann für Kinder lebensbedrohlich sein.**

**Instanyl muss für Kinder unzugänglich aufbewahrt werden.**

Sie dürfen Instanyl nach dem auf dem Umkarton und dem Einzeldosisbehältnis nach „Verwendbar bis:“ bzw. „Verw. bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nicht über 30 °C lagern. Blisterpackung im Umkarton aufbewahren. Aufrecht lagern.

Instanyl kann anderen Menschen, insbesondere Kindern, schaden. Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Jedes nicht verwendete Einzeldosisbehältnis muss systematisch und auf geeignete Weise in der kindersicheren Blisterpackung entsprechend den nationalen Anforderungen entsorgt oder in der Apotheke zurückgegeben werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Instanyl enthält:**

Der Wirkstoff ist Fentanyl. Der Gehalt ist:

50 Mikrogramm: 1 Dosis (100 Mikroliter) enthält Fentanylcitrat entsprechend 50 Mikrogramm Fentanyl.

100 Mikrogramm: 1 Dosis (100 Mikroliter) enthält Fentanylcitrat entsprechend 100 Mikrogramm Fentanyl.

200 Mikrogramm: 1 Dosis (100 Mikroliter) enthält Fentanylcitrat entsprechend 200 Mikrogramm Fentanyl.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph. Eur.), Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie Instanyl aussieht und Inhalt der Packung:**

Instanyl ist ein Nasenspray, Lösung, in einem Einzeldosis-Spraybehältnis. Die Lösung ist klar und farblos.

Das Einzeldosisbehältnis enthält 1 Dosis von Instanyl und ist in einer kindersicheren Blisterpackung verpackt. Instanyl wird in Packungsgrößen mit 2, 6, 8 und 10 Einzeldosisbehältnissen angeboten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Die Unterscheidung der drei Wirkstärken von Instanyl erfolgt über verschiedene Farben:

Die Etikettierung der 50 Mikrogramm Stärke ist orange.

Die Etikettierung der 100 Mikrogramm Stärke ist violett.

Die Etikettierung der 200 Mikrogramm Stärke ist grün-blau.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

**Takeda Pharma A/S**

Dybendal Alle 10

2630 Taastrup  
Dänemark

**Hersteller**  
**Takeda Pharma A/S**  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dänemark

**Takeda GmbH**  
Robert-Bosch-Strasse 8  
D – 78224 Singen  
Deutschland

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien/Luxembourg/  
Luxemburg**  
Takeda Belgium  
Tel./Τέλ.: +32 2 464 06 11  
takeda-belgium@takeda.com

**Lietuva**  
Takeda, UAB  
Tel.: +370 521 09 070

**България**  
Такеда България  
Тел.: +359 2 958 27 36

**Magyarország**  
Takeda Pharma Kft.  
Tel.: +361 2707030

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel.: +39 06 502601

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel.: +371 67840082

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

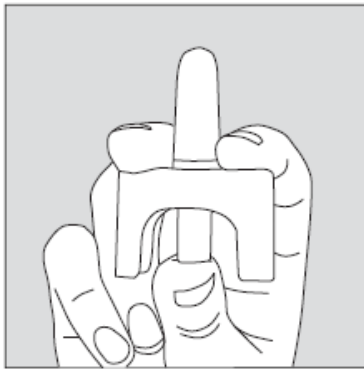
**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/YYYY}**

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

## ANWEISUNGEN ZUR ANWENDUNG DES INSTANYL EINZELDOSIS-NASENSPRAYS

Bitte lesen Sie die folgenden Anweisungen sorgfältig durch, um die Anwendung von Instanyl Nasenspray zu erlernen:

- Jedes Einzeldosisbehältnis ist in einer kindersicheren Blisterpackung versiegelt. Öffnen Sie die Blisterpackung nicht, bevor Sie bereit sind, das Spray anzuwenden. Jedes Einzeldosisbehältnis enthält nur eine Dosis Instanyl. Vor Gebrauch nicht testen.
- Um die Blisterpackung zu öffnen, schneiden Sie mit einer Schere entlang der Linie (über dem Scheren-Symbol). Halten Sie die Folie am Rand fest, ziehen Sie sie zurück und nehmen Sie das Nasenspray aus der Folie.
- Falls Ihre Nase verstopft ist oder Sie eine Erkältung haben, schnäuzen Sie sich.
- Halten Sie das Einzeldosisbehältnis, indem Sie mit Ihrem Daumen vorsichtig den Kolben an der Unterseite berühren und Ihren Mittel- und Zeigefinger an je einer Seite der Sprühdüse platzieren (siehe Abbildung). Drücken Sie den Kolben noch nicht nach oben.



- Verschließen Sie ein Nasenloch, indem Sie Ihren anderen Zeigefinger seitlich gegen die Nase pressen und führen Sie die Sprühdüse in das freie Nasenloch ein (ungefähr 1 cm tief). Es spielt keine Rolle, welches Nasenloch Sie verwenden. Falls Sie nach 10 Minuten eine zweite Dosis benötigen, um Ihre Schmerzen ausreichend zu lindern, sollten Sie für diese Dosis das andere Nasenloch nehmen.



- Halten Sie Ihren Kopf aufrecht.
- Drücken Sie den Kolben mit Ihrem Daumen fest nach oben, um die Dosis freizusetzen und atmen Sie gleichzeitig behutsam durch die Nase ein. Entfernen Sie dann das Spraybehältnis aus Ihrer Nase. Es kann sein, dass Sie den Sprühstoß nicht in Ihrer Nase spüren. Sie haben ihn aber erhalten, als Sie den Kolben nach oben gedrückt haben.
- Ihr Einzeldosisbehältnis ist nun leer.

**Gebrauchsinformation: Information für Anwender**  
**Instanyl® 50 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung**  
**Instanyl® 100 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung**  
**Instanyl® 200 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung**  
Fentanyl

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

**Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Instanyl und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Instanyl beachten?
3. Wie ist Instanyl anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Instanyl aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

**1. Was ist Instanyl und wofür wird es angewendet?**

Instanyl enthält den Wirkstoff Fentanyl und gehört zu einer Gruppe stark wirksamer Schmerzmittel, den so genannten Opioiden. Opiode wirken, indem sie die Schmerzsignale zum Gehirn blockieren. Instanyl wirkt sehr schnell und wird zur Linderung von Durchbruchschmerzen bei erwachsenen Krebspatienten angewendet, die bereits Opiode gegen ihre Dauerschmerzen erhalten. Durchbruchschmerzen sind zusätzliche, plötzlich auftretende Schmerzen, die trotz Anwendung Ihrer üblichen Dauerschmerztherapie mit Opioiden auftreten.

**2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Instanyl beachten?**

**Instanyl darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Fentanyl oder einen der sonstigen Bestandteile von Instanyl sind.
- wenn Sie zur Behandlung Ihrer Dauerschmerzen nicht regelmäßig ein verordnetes Opioid (z. B. Codein, Fentanyl, Hydromorphon, Morphin, Oxycodon, Pethidin) jeden Tag nach einem festen Dosierplan über mindestens eine Woche eingenommen haben. Wenn Sie diese Arzneimittel nicht erhalten haben, dürfen Sie Instanyl nicht anwenden, da dies ansonsten das Risiko für eine gefährlich verlangsamte und/oder flache Atmung oder sogar einen Atemstillstand erhöhen kann.
- wenn Sie unter kurzzeitigem Schmerz (aber keinem Durchbruchschmerz) leiden.
- wenn Sie unter starken Atembeschwerden oder einer schwerwiegenden obstruktiven Lungenerkrankung leiden.
- wenn Sie im Vorfeld eine Strahlentherapie im Gesichtsbereich erhalten haben.
- wenn Sie unter wiederholtem Auftreten von Nasenbluten leiden.

**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Instanyl anwenden.

- Wenn Sie an einer langandauernden obstruktiven Lungenerkrankung leiden, könnte Instanyl Ihre Atmung beeinträchtigen.
- Wenn Sie Herzbeschwerden haben, besonders bei verlangsamtem Herzschlag, niedrigem Blutdruck oder geringem Blutvolumen.

- Wenn Sie unter einer Beeinträchtigung Ihrer Leber- oder Nierenfunktion leiden.
- Wenn Sie unter einer Beeinträchtigung der Hirnfunktion leiden, z. B. durch einen Hirntumor, eine Kopfverletzung oder erhöhtem Hirndruck.
- Wenn Sie Antidepressiva oder Antipsychotika einnehmen, lesen Sie bitte den Abschnitt „Anwendung von Instanyl zusammen mit anderen Arzneimitteln“.
- Wenn Sie andere Nasensprays anwenden, z. B. bei Erkältung oder Allergien.

Wenn während der Behandlung mit Instanyl Atembeschwerden auftreten, ist es wichtig, mit Ihrem Arzt oder Ihrem Krankenhaus unverzüglich Kontakt aufzunehmen.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie während der Anwendung von Instanyl:

- an Schmerzen oder erhöhter Schmerzempfindlichkeit (Hyperalgesie) leiden, die nicht auf eine von Ihrem Arzt verordnete höhere Dosis Ihres Arzneimittels ansprechen.
- eine Kombination der folgenden Symptome bemerken: Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Ermüdung, Schwäche, Schwindelgefühl und niedriger Blutdruck. Zusammen könnten diese Symptome auf eine Nebenniereninsuffizienz hinweisen, eine potenziell lebensbedrohliche Störung, bei der die Nebennieren nicht mehr ausreichend Hormone produzieren.
- bereits bei einer früheren Anwendung von Opioiden eine Nebenniereninsuffizienz oder einen Mangel an Geschlechtshormonen (Androgenmangel) entwickelt haben.

Wenn während der Behandlung mit Instanyl wiederholt Nasenbluten oder Nasenbeschwerden auftreten, müssen Sie Ihren Arzt darüber informieren, damit er eine alternative Behandlung Ihrer Durchbruchschmerzen in Erwägung ziehen kann.

Wenn Sie den Eindruck haben, dass Sie von Instanyl abhängig werden, ist es wichtig, Ihren Arzt zu informieren.

### **Kinder und Jugendliche**

Instanyl sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

### **Anwendung von Instanyl zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Instanyl kann die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen bzw. in seiner Wirkung von anderen Arzneimitteln beeinflusst werden.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Sie mit einem der folgenden Arzneimittel behandelt werden:

- Alle Arzneimittel, die Sie in der Regel schläfrig machen (einen beruhigenden Effekt haben), wie Schlaftabletten, Arzneimittel gegen Angstzustände, Antihistaminika oder Beruhigungsmittel.
- Alle Arzneimittel, die die Art und Weise, wie Ihr Körper Instanyl abbaut, beeinflussen könnten, wie z. B.:
  - Ritonavir, Nelfinavir, Amprenavir und Fosamprenavir (Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion).
  - CYP3A4-Hemmer wie Ketoconazol, Itraconazol oder Fluconazol (angewendet zur Behandlung von Pilzkrankheiten).
  - Troleandomycin, Clarithromycin oder Erythromycin (Arzneimittel zur Behandlung von bakteriellen Infektionen).
  - Aprepitant (angewendet zur Behandlung schwerer Übelkeit).
  - Diltiazem und Verapamil (Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck oder Herzerkrankungen).
- So genannte Monoaminoxidase-Hemmer (MAOH) (angewendet bei schweren Depressionen), auch dann, wenn Sie mit diesen innerhalb der vorangegangenen 2 Wochen behandelt wurden.
- Das Risiko für Nebenwirkungen steigt, wenn Sie Arzneimittel, wie bestimmte Antidepressiva oder Antipsychotika einnehmen. Instanyl kann Wechselwirkungen mit diesen Arzneimitteln eingehen, und es kann zu Veränderungen der psychischen Verfassung (z. B. Erregtheit,

- Halluzinationen, Koma) und anderen Wirkungen wie eine Körpertemperatur über 38 °C, eine Beschleunigung des Herzschlags, einen instabilen Blutdruck sowie gesteigerte Reflexe, Muskelsteife, Koordinationsmangel und / oder gastrointestinale Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) kommen. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, ob Instanyl für Sie geeignet ist.
- So genannte partielle Opioid-Agonisten / Antagonisten, z. B. Buprenorphin, Nalbuphin und Pentazocin (Arzneimittel zur Schmerzbehandlung). Es kann während der Einnahme dieser Arzneimittel zu Entzugserscheinungen (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Angstzustände, Schüttelfrost, Zittern und Schwitzen) kommen.
  - Andere über die Nase anzuwendende Arzneimittel, insbesondere Oxymetazolin, Xylometazolin und ähnliche Arzneimittel, die zur Befreiung einer verstopften Nase angewendet werden.

### **Anwendung von Instanyl zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol**

Trinken Sie während der Behandlung mit Instanyl keinen Alkohol, da das Risiko gefährlicher Nebenwirkungen dadurch erhöht werden kann.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Instanyl darf während der Schwangerschaft nur nach Rücksprache mit Ihrem Arzt angewendet werden.

Instanyl darf während der Geburt nicht angewendet werden, da Fentanyl zu schwerwiegenden Atemproblemen beim Neugeborenen führen kann.

Fentanyl kann in die Muttermilch übergehen und beim gestillten Säugling Nebenwirkungen hervorrufen. Wenden Sie Instanyl nicht an, wenn Sie stillen. Mit dem Stillen soll erst wieder begonnen werden, wenn die letzte Anwendung von Instanyl mindestens 5 Tage zurückliegt.

### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Während der Behandlung mit Instanyl sollten Sie keine Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen. Instanyl kann Schwindel oder Benommenheit hervorrufen, was Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen kann.

## **3. Wie ist Instanyl anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die Dosierung von Instanyl ist unabhängig von Ihrer Dauerschmerztherapie.

Bei der ersten Anwendung von Instanyl wird Ihr Arzt mit Ihnen zusammen die Dosis zur Linderung des Durchbruchschmerzes ermitteln.

Die Anfangsdosis bei jeder Durchbruchschmerz-Episode beträgt einen Sprühstoß von 50 Mikrogramm in ein Nasenloch. Während der Ermittlung der für Sie wirksamen Dosis wird Ihr Arzt Sie gegebenenfalls anweisen, eine höhere Dosis anzuwenden.

Sollte Ihr Durchbruchschmerz nach 10 Minuten nicht gelindert sein, wenden Sie höchstens einen zusätzlichen Sprühstoß in das andere Nasenloch bei dieser Schmerz-Episode an.

Mit der Behandlung einer weiteren Durchbruchschmerz-Episode sollten Sie generell 4 Stunden warten. In Ausnahmefällen, in denen eine neue Episode früher auftritt, können Sie diese mit Instanyl behandeln, müssen jedoch mindestens 2 Stunden abwarten. Wenn Sie regelmäßig Durchbruchschmerz-Episoden haben, die weniger als 4 Stunden auseinander liegen, kontaktieren Sie Ihren Arzt, da Ihre gewöhnliche Krebs-Schmerz-Therapie möglicherweise geändert werden muss.

Sie können Instanyl für die Behandlung von bis zu 4 Durchbruchschmerz-Episoden pro Tag anwenden.

Wenn Sie mehr als 4 Durchbruchschmerz-Episoden am Tag haben, kontaktieren Sie Ihren Arzt, da dann Ihre Dauerschmerztherapie möglicherweise angepasst werden sollte.

**Ändern Sie nicht eigenmächtig die Dosierung von Instanyl oder von Ihren anderen Schmerzmitteln. Jede Änderung der Dosierung muss zusammen mit Ihrem Arzt vorgenommen werden.**

Instanyl beinhaltet einen elektronischen Dosiszähler und eine Sperrfrist zwischen den Dosen, um das Risiko einer versehentlichen Überdosierung zu minimieren und Ihnen den angemessenen Gebrauch zu erleichtern. Durch den Dosiszähler können Sie und Ihr Arzt Ihren Gebrauch überwachen und anpassen. Nach der Verabreichung von zwei Dosen innerhalb von 60 Minuten bleibt Instanyl für 2 Stunden ab der ersten Dosis gesperrt. Erst danach kann eine weitere Dosis verabreicht werden.

Instanyl ist zur nasalen Anwendung bestimmt.

**Bitte lesen Sie die Anweisung zur Anwendung am Ende dieser Gebrauchsinformation, um die Anwendung von Instanyl zu erlernen.**

**Wenn Sie eine größere Menge von Instanyl angewendet haben, als Sie sollten oder wenn Sie meinen, dass jemand Instanyl versehentlich angewendet hat**

Kontaktieren Sie Ihren Arzt, ein Krankenhaus oder eine Notaufnahme zur Risikoeinschätzung und zur Beratung, wenn Sie eine größere Menge Instanyl angewendet haben als Sie sollten.

*Symptome einer Überdosierung sind:*

Schläfrigkeit, Benommenheit, Schwindel, verringerte Körpertemperatur, verlangsamter Herzschlag, Koordinationsstörungen von Armen und Beinen.

In schwerwiegenden Fällen kann eine Überdosierung von Instanyl zu Koma, Sedierung, Krämpfen oder schweren Atembeschwerden (sehr langsame oder flache Atmung) führen.

Wenn Sie eines der oben genannten Symptome bemerken, sollten Sie unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch nehmen.

Hinweis für Pflegende

Wenn Sie bemerken, dass der Patient nach Anwendung von Instanyl plötzlich verlangsamt agiert, Atembeschwerden hat oder wenn Sie Schwierigkeiten haben, den Patienten aufzuwecken:

- Rufen Sie unverzüglich den Notdienst.
- Versuchen Sie, den Patienten wach zu halten, während Sie auf den Notdienst warten, indem Sie mit ihm reden oder ihn hin und wieder vorsichtig schütteln.
- Im Fall von Atembeschwerden, fordern Sie den Patienten auf, alle 5 bis 10 Sekunden zu atmen.
- Im Falle eines Atemstillstands, versuchen Sie den Patienten zu reanimieren, bis der Notdienst eintrifft.

Wenn Sie meinen, dass jemand versehentlich Instanyl angewendet hat, nehmen Sie unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch. Versuchen Sie, die Person bis zum Eintreffen des Notdienstes wach zu halten.

Wenn jemand versehentlich Instanyl angewendet hat, treten möglicherweise die gleichen Symptome wie im Abschnitt „Symptome einer Überdosierung“ beschrieben auf.

**Wenn Sie die Anwendung von Instanyl vergessen haben**

Wenn die Durchbruchschmerzen noch anhalten, können Sie Instanyl wie vom Arzt verordnet anwenden. Wenn die Durchbruchschmerzen bereits abgeklungen sind, wenden Sie Instanyl erst wieder bei Auftreten der nächsten Durchbruchschmerz-Episode an.

**Wenn Sie die Anwendung von Instanyl abbrechen**

Sie sollten die Anwendung von Instanyl beenden, wenn Sie nicht länger an Durchbruchschmerzen leiden. Sie sollten allerdings Ihre übliche Dauerschmerzmedikation gegen Ihre Krebschmerzen weiter

einnehmen. Kontaktieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich bei der richtigen Dosierung Ihrer Dauerschmerztherapie unsicher sind.

Wenn Sie die Anwendung von Instanyl beenden, können Entzugserscheinungen ähnlich den möglichen Nebenwirkungen von Instanyl auftreten. Nehmen Sie Kontakt mit Ihrem Arzt auf, wenn Sie Entzugserscheinungen wahrnehmen. Ihr Arzt wird beurteilen, ob Sie medizinische Behandlung benötigen, um die Entzugserscheinungen zu verringern oder zu beseitigen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Häufig verschwinden die Nebenwirkungen oder nehmen bei fortgesetzter Anwendung des Arzneimittels an Intensität ab.

#### **Brechen Sie die Behandlung sofort ab und kontaktieren Sie Ihren Arzt, das Krankenhaus oder die Notaufnahme falls:**

- Sie starke Atembeschwerden haben,
- Ein rasselndes Geräusch auftritt, wenn Sie einatmen,
- Sie krampfartige Schmerzen haben,
- Sie unter starkem Schwindel leiden.

**Diese Nebenwirkungen können sehr schwerwiegend sein.**

Andere mögliche Nebenwirkungen nach Anwendung von Instanyl:

**Häufige Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen): Schläfrigkeit, Schwindel (auch mit Gleichgewichtsstörungen), Kopfschmerzen, Reizung des Rachenraums, Übelkeit, Erbrechen, Gesichtsröte, Hitzegefühl, starkes Schwitzen.

**Gelegentliche Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen): Schlaflosigkeit, Benommenheit, krampfartige Muskelkontraktionen, unnormale, teilweise unangenehme Hautempfindungen, Veränderung des Geschmackssinns, Reisekrankheit, niedriger Blutdruck, schwere Atemprobleme, Nasenbluten, Nasenschleimhautgeschwür, laufende Nase, Verstopfung, Entzündung der Mundschleimhaut, Mundtrockenheit, Schmerzen der Haut, Juckreiz, Fieber.

**Häufigkeit nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Stürze, Durchfall, Konvulsionen (Krämpfe), Anschwellen der Arme oder Beine, Sehen oder Hören von nicht vorhandenen Dingen (Halluzinationen), Arzneimittelmisbrauch, Arzneimittelabhängigkeit (Sucht), Ermüdung, Unwohlsein, Entzugserscheinungen (können sich durch das Auftreten der folgenden Nebenwirkungen äußern: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Angstzustände, Schüttelfrost, Zittern und Schwitzen).

Es gibt auch Berichte über Patienten, welche ein Loch in der Nasenscheidewand, der Wand, welche die beiden Nasenlöcher voneinander trennt, entwickelten.

Die längerfristige Behandlung mit Fentanyl in der Schwangerschaft kann beim Neugeborenen Entzugserscheinungen hervorrufen, die lebensbedrohlich sein können (siehe Abschnitt 2).

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie wiederholt Nasenbluten oder Nasenbeschwerden haben.

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das [in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Instanyl aufzubewahren?


**Der schmerzlindernde Wirkstoff in Instanyl ist sehr stark und kann für Kinder lebensbedrohlich sein.**

**Instanyl muss für Kinder unzugänglich aufbewahrt werden. Nach Gebrauch das Nasenspray stets mit der kindersicheren Kappe verschließen.**

Sie dürfen Instanyl nach dem auf der Flasche nach " Verw. bis: " angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren. Wenn Instanyl Nasenspray gefroren ist, kann die Sprühpumpe brechen. Wenn Sie unsicher sind, wie das Nasenspray gelagert wurde, sollten Sie vor Gebrauch die Sprühpumpe kontrollieren.

Instanyl kann nach Ablauf des Verfalldatums oder wenn es nicht mehr benötigt wird, noch genügend Arzneimittel enthalten, um anderen Menschen, insbesondere Kindern, zu schaden.

 Dieses Gerät ist gemäß der EU-Richtlinie für Elektro- und Elektronik-geräte-Abfall (Waste Electric and Electronic Equipment (WEEE)) gekennzeichnet. Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Jedes benutzte oder unbenutzte Nasenspray sollte systematisch entsprechend den nationalen Anforderungen entsorgt oder in der Apotheke zurückgegeben werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.



## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Instanyl enthält:

Der Wirkstoff ist Fentanyl. Der Gehalt ist:

50 Mikrogramm/Dosis: 1 ml enthält Fentanylcitrat entsprechend 500 Mikrogramm Fentanyl.

1 Sprühstoß (100 Mikroliter) enthält 50 Mikrogramm Fentanyl.

100 Mikrogramm/Dosis: 1 ml enthält Fentanylcitrat entsprechend 1.000 Mikrogramm Fentanyl.

1 Sprühstoß (100 Mikroliter) enthält 100 Mikrogramm Fentanyl.

200 Mikrogramm/Dosis: 1 ml enthält Fentanylcitrat entsprechend 2.000 Mikrogramm Fentanyl.

1 Sprühstoß (100 Mikroliter) enthält 200 Mikrogramm Fentanyl.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph. Eur.), gereinigtes Wasser.

### Wie Instanyl aussieht und Inhalt der Packung

Instanyl DoseGuard ist ein Nasenspray, Lösung. Die Lösung ist klar und farblos. Sie ist in einem Nasenspraybehälter mit Dosierpumpe, elektronischem Display, Dosiszähler, integriertem Sperrmechanismus und kindersicherer Verschlusskappe enthalten.

Das Nasenspray wird in vier verschiedenen Packungsgrößen angeboten: 2,0 ml (entsprechend 10 Dosen), 3,2 ml (entsprechend 20 Dosen), 4,3 ml (entsprechend 30 Dosen) und 5,3 ml (entsprechend 40 Dosen).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Die Unterscheidung der drei Wirkstärken von Instanyl erfolgt über verschiedene Farben:

Die Etikettierung der 50 Mikrogramm/Dosis ist orange.



Die Etikettierung der 100 Mikrogramm/Dosis ist violett.  
Die Etikettierung der 200 Mikrogramm/Dosis ist grün-blau.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

**Takeda Pharma A/S**

Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dänemark

**Hersteller**

**Takeda GmbH**

Robert-Bosch-Straße 8  
78224 Singen  
Deutschland

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

**Luxemburg**

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

**Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel.: +370 521 09 070

**България**

Такеда България  
Тел.: +359 2 958 27 36

**Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel.: +361 2707030

**Česká republika**

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

**Malta / Κύπρος**

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

**Danmark**

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

**Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Norge**

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

**Eesti**

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

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel.: +39 06 502601

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel.: +371 67840082

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/YYYY}**

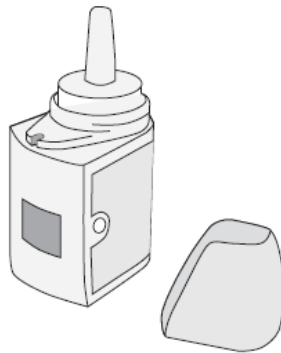
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## ANWEISUNGEN ZUR ANWENDUNG VON INSTANYL

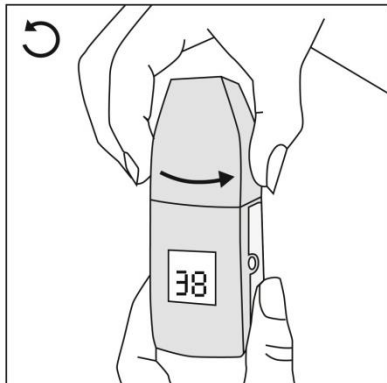
Bitte lesen Sie die folgenden Anweisungen sorgfältig durch, um die Anwendung von Instanyl Nasenspray zu erlernen.

### Das Instanyl Nasenspray verfügt über:

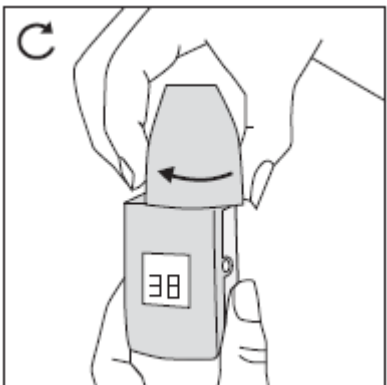
- Einen integrierten Sperrmechanismus zur Kontrolle der Häufigkeit der Anwendung des Nasensprays.
- Eine kindersichere Verschlusskappe, mit der das Nasenspray nach der Anwendung verschlossen werden muss.
- Ein elektronisches Display, das
  - die Anzahl der Sprühstöße zur Vorbereitung anzeigt,
  - die Anzahl der verbliebenen Dosen anzeigt,
  - anzeigt, ob das Nasenspray gesperrt oder betriebsbereit ist.



### Entfernen und Anbringen der kindersicheren Verschlusskappe



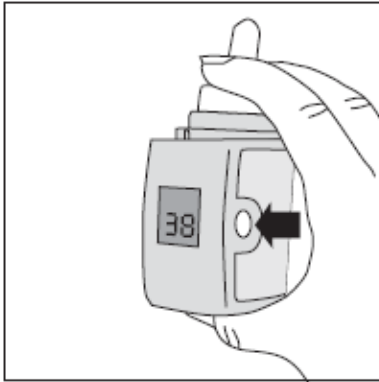
Entfernen Sie die kindersichere Verschlusskappe. Drücken Sie die Kappe hierzu von zwei Seiten, drehen Sie die Kappe gleichzeitig gegen den Uhrzeigersinn und heben Sie die Kappe ab.



Setzen Sie die Kappe zum Verschließen wieder auf und drehen Sie sie im Uhrzeigersinn.

**Das Nasenspray nach jeder Anwendung durch Aufsetzen der kindersicheren Verschlusskappe verschließen.**

## Vorbereitung des Instanyl Nasensprays



Sprühen Sie das Nasenspray vor der ersten Anwendung zur Vorbereitung 5 Mal in die Luft. Erst danach wird eine vollständige Dosis Instanyl abgegeben.

Während der Vorbereitung wird eine kleine Menge von dem Produkt ausgestoßen. Beachten Sie deshalb:

Führen Sie die Vorbereitung in einem gut belüfteten Raum durch.

Sprühen Sie das Nasenspray nicht in Ihre Richtung oder in Richtung anderer Personen.

Sprühen Sie nicht in die Richtung von Oberflächen oder Gegenständen, die mit anderen Menschen, insbesondere Kindern, in Kontakt kommen könnten.



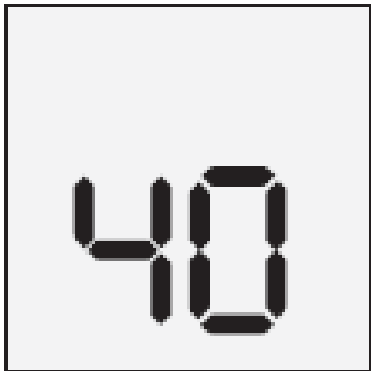
1. Drücken Sie die weiße Taste an der Seite des Nasensprays. Das Display leuchtet auf und zeigt „P5“ an.

2. Halten Sie das Nasenspray aufrecht und sprühen Sie einmal in die Luft. Das Display zeigt nun „P4“ an und es erscheint ein Schlosssymbol.

3. Drücken Sie die weiße Taste an der Seite, wenn das Schlosssymbol zu blinken beginnt. Das Schlosssymbol im Display erlischt.

4. Halten Sie das Nasenspray aufrecht und sprühen Sie erneut in die Luft. Das Display zeigt nun „P3“ an und das Schlosssymbol erscheint erneut.

5. Wiederholen Sie das Verfahren für „P2“ und „P1“ (weiße Taste drücken und sprühen), bis auf dem Display des Nasensprays die Anzahl der verfügbaren Dosen (z. B. 10, 20, 30 oder 40 Dosen) und das blinkende Schlosssymbol erscheinen.



Die Nasenspray ist nun betriebsbereit.

Abhängig von der Verpackungsgröße kann das Display zu Beginn 10, 20, 30 oder 40 anzeigen.

## Wie ist Instanyl anzuwenden?

Das Nasenspray kann nur angewendet werden, wenn auf dem Display kein Schlosssymbol angezeigt wird.



1. Falls Ihre Nase verstopft ist oder Sie eine Erkältung haben, schnäuzen Sie sich.
2. Sitzen oder stehen Sie in aufrechter Haltung.
3. Halten Sie das Nasenspray aufrecht.
4. Drücken Sie die weiße Taste an der Seite des Nasensprays (das blinkende Schlosssymbol erlischt).
5. Neigen Sie Ihren Kopf leicht nach vorn.
6. Schließen Sie ein Nasenloch, indem Sie einen Finger gegen eine Seite Ihrer Nase drücken und führen Sie die Spraydüse in das andere Nasenloch ein.
7. Betätigen Sie das Nasenspray, indem Sie mit zwei Fingern gleichzeitig die Sprühpumpe vollständig reindrücken, während Sie durch die Nase einatmen.
8. Wenn die Pumpe vollständig reingedrückt wurde, hören Sie ein „Klicken“, das anzeigt, dass Sie die Dosis erhalten haben.
9. Das Display reduziert die angezeigte Zahl um die Ziffer 1 und das Schlosssymbol wird kurz angezeigt.
10. Falls Sie nach 10 Minuten eine zweite Dosis benötigen, um Ihre Schmerzen ausreichend zu lindern, wiederholen Sie Schritt 1 bis 7. Sie sollten für diese Dosis das andere Nasenloch nehmen.
11. Denken Sie daran, die Öffnung des Nasensprays nach der Anwendung mit einem sauberen Papiertaschentuch zu reinigen, welches Sie anschließend entsorgen.

**Denken Sie daran, vor jedem Sprühstoß die weiße Taste an der Seite des Nasensprays zu drücken.**

**Setzen Sie nach jedem Gebrauch die kindersichere Verschlusskappe auf und verschließen Sie das Nasenspray damit.**



Sie können pro Durchbruchschmerz-Episode bis zu zwei Sprühstöße anwenden.

Nach der zweiten Dosis innerhalb von 1 Stunde ist das Nasenspray gesperrt. Das Schlosssymbol erscheint zusammen mit einer Countdown-Uhr auf dem Display. Die Uhr zeigt die verbliebene Dauer der Sperrfrist an (jede schwarze Markierung entspricht 10 Minuten).

Wenn die Zeit abgelaufen ist, beginnt das Schlosssymbol zu blinken.

Das Nasenspray ist nun für die nächste Behandlung einer Durchbruchschmerz-Episode bereit.

Mit der Behandlung der nächsten Durchbruchschmerz-Episode sollten Sie 4 Stunden warten.

Sie können Instanyl für die Behandlung von bis zu 4 Durchbruchschmerz-Episoden pro Tag anwenden. Wenn bei Ihnen mehr als 4 Durchbruchschmerz-Episoden am Tag auftreten, sollten Sie Ihren Arzt kontaktieren, da dann Ihre Dauerschmerztherapie möglicherweise angepasst werden sollte.

Wenn auf dem Display die Zahl „0“ und das Schlosssymbol

	<p>angezeigt werden, ist das Nasenspray aufgebraucht.</p> <p>Entsorgen Sie Instanyl nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Verwendete und nicht verwendete Nasenspray-Lösungen müssen systematisch und auf geeignete Weise entsprechend den nationalen Anforderungen beseitigt oder an die Apotheke zurückgegeben werden. Fragen Sie Ihren Apotheker.</p>
	<p>Wenn Instanyl länger als 7 Tage nicht angewendet wurde, muss das Nasenspray einmalig in die Luft gesprüht werden, bevor die nächste Dosis angewendet wird. Das wird durch ein „P“ auf dem Display angezeigt.</p> <p><b>Während der Vorbereitung wird eine kleine Menge von dem Produkt ausgestoßen. Beachten Sie deshalb:</b></p> <p><b>Führen Sie die Vorbereitung in einem gut belüfteten Raum durch.</b></p> <p><b>Sprühen Sie das Nasenspray nicht in Ihre Richtung oder in Richtung anderer Personen.</b></p> <p><b>Sprühen Sie nicht in die Richtung von Oberflächen oder Gegenständen, die mit anderen Menschen, insbesondere mit Kindern, in Kontakt kommen könnten.</b></p> <p>Nach der Vorbereitung wird auf dem Display die Anzahl der verbliebenen Dosen angezeigt und das Nasenspray ist wieder betriebsbereit.</p>
	<p>Falls auf dem Display ein Batteriesymbol erscheint, bedeutet das, dass die Batterie nahezu vollständig entladen ist. Die auf dem Display angezeigte Anzahl der verbliebenen Dosen wechselt auf „5“. Das ist die voraussichtliche Anzahl der noch anwendbaren Dosen des Nasensprays, bis die Batterie soweit entladen ist, dass sich das Display ausschaltet.</p> <p>Wenn das Batteriesymbol im Display erscheint, sollten Sie sich wegen eines neuen Nasensprays mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen.</p>

Symbole im elektronischen Display	Erklärung
	<p>Sprühen Sie vor der ersten Anwendung des Nasensprays 5 Mal in die Luft (Vorbereitung, siehe Abschnitt „Vorbereitung des Instanyl Nasensprays“). Das Display zählt nach jedem Sprühstoß rückwärts (P5, P4, P3, P2 und P1). Das Nasenspray ist zur Anwendung bereit, wenn auf dem Display die Anzahl der verfügbaren Dosen (z. B. 10, 20, 30 oder 40 Dosen) erscheint.</p> <p>Beachten Sie bei der Vorbereitung die oben aufgeführten Sicherheitsanweisungen.</p>
	<p>Das Arzneimittel wurde länger als sieben Tage nicht angewendet. Das „P“-Symbol im Display erlischt, sobald einmalig in die Luft gesprüht wurde.</p> <p>Beachten Sie bei der Vorbereitung die oben aufgeführten Sicherheitsanweisungen.</p>
	<p><b>SCHLOSSsymbol</b> Das Nasenspray ist gesperrt und kann nicht angewendet werden. Wenn die Sperrfrist verstrichen ist, beginnt das Schlosssymbol zu blinken. Nachdem die weiße Taste an der Seite des Nasensprays gedrückt wurde, erlischt das Schlosssymbol im Display.</p>
	<p><b>COUNTDOWN-UHR</b> Zeigt an, wie lange die Sperrfrist noch andauert. Die Countdown-Uhr zählt rückwärts. Jede schwarze Markierung entspricht 10 Minuten. Die maximale Sperrfrist beträgt 2 Stunden. Die COUNTDOWN-UHR erscheint zusammen mit dem SCHLOSSSYMBOL.</p>
	<p>Anzahl der noch verfügbaren Dosen des Nasensprays. Nach jeder Anwendung reduziert sich die auf dem Display angezeigte Zahl um die Ziffer 1. Abhängig von der Packungsgröße des Nasensprays kann das Display zu Beginn 10, 20, 30 oder 40 anzeigen.</p>
	<p><b>Batterie-Symbol</b> Die Batterie ist nahezu vollständig entladen. Die auf dem Display angezeigte Anzahl der verbleibenden Dosen wechselt auf „5“. Das ist die voraussichtliche Anzahl, der noch anwendbaren Dosen des Nasensprays, bis die Batterie soweit entladen ist, dass sich das Display ausschaltet. Die Batterie kann nicht ersetzt werden. Sie benötigen ein neues Nasenspray.</p>

**Wenn Sie bemerken, dass das Nasenspray nicht wie in der „Gebrauchsanweisung“ beschrieben funktioniert, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.**

**ANHANG IV**  
**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE**  
**ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS**  
**INVERKEHRBRINGEN**



### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Fentanyl (transmukosaler Verabreichungsweg) zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

#### **Hyperalgesie**

Die opioidinduzierte Hyperalgesie ist ein Zustand nozizeptiver Sensibilisierung gegenüber Opioiden, gekennzeichnet durch eine paradoxe Reaktion und verstärkte Schmerzen nach Anwendung von Opioiden. Es handelt sich um ein allgemein bekanntes Phänomen im Zusammenhang mit Opioiden, das einen Wirksamkeitsverlust erklären kann. Dieses Geschehen ist von der Opioidtoleranz und dem Fortschreiten der Grunderkrankung zu unterscheiden.

Sechzehn neue Fälle von Hyperalgesie wurden im Rahmen der letzten behördlichen Unbedenklichkeitsprüfung verzeichnet. Darüber hinaus wurde das Phänomen der Hyperalgesie in klinischen Studien berichtet, in denen Hyperalgesie hauptsächlich als unerwünschte Wirkung untersucht wurde, aber auch als primärer Endpunkt in einer klinischen Studie, in der vermehrte Hyperalgesieareale zwischen 4,5 und 6,5 Stunden nach Verabreichung von Fentanyl berichtet wurden (Mauermann et al., 2016). Weitere Fälle sind außerdem in der Literatur beschrieben. Abschnitt 4.4 wurde unter Aufnahme dieser unerwünschten Reaktion überarbeitet.

#### **Ausbleiben einer adäquaten Schmerzkontrolle**

Während der letzten behördlichen Unbedenklichkeitsprüfung wurden kumulativ für alle transmukosalen Fentanyl-Präparate 698 Fälle von ausbleibender Schmerzkontrolle verzeichnet. Dies wurde außerdem im Rahmen einer nationalen französischen Studie zu transmukosalen Fentanyl-Präparaten beobachtet, in der 30 Fälle von mangelnder Wirksamkeit im Zusammenhang mit Fentanyl berichtet wurden.

Unter Berücksichtigung der möglichen Folgen im Sinne von Abhängigkeit und Überdosierung wurden die Angaben in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in Bezug auf die Neubeurteilung der Behandlung im Falle einer Hyperalgesie, aber auch im Falle von Toleranzentwicklung oder Fortschreiten der Erkrankung überarbeitet, mit einem Verweis auf Abschnitt 4.4.

#### **Nebenniereninsuffizienz und Androgenmangel**

Der ihrem Wirkungsmechanismus zuzuschreibende mögliche Einfluss von Opioiden auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- und die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse ist ein allgemein bekannter, bei der Nebenniereninsuffizienz durch die Hemmung der ACTH-Produktion in der Hypophyse und beim Androgenmangel durch die Hemmung der GnRH-Produktion im Hypothalamus bedingter Effekt. Etliche Fälle wurden im Rahmen der letzten behördlichen Unbedenklichkeitsprüfung berichtet. Allerdings konnten ein kausaler Zusammenhang und die Häufigkeit des Ereignisses nicht ermittelt werden. Angesichts der potenziellen biologischen Plausibilität eines Zusammenhangs ist ein zusätzlicher Hinweis in Abschnitt 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zur möglichen Wirkung von Fentanyl auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- und die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse und seine Verbindung mit Nebenniereninsuffizienz und Androgenmangel berechtigt.

#### **Neonatales Entzugssyndrom**

Das neonatale Entzugssyndrom ist ein bekannter Effekt von Opioiden, der, wenn unerkannt oder unbehandelt, potenziell lebensbedrohlich ist und bei sorgfältiger Überwachung und klinischem

Management vermieden werden kann. Eine entsprechende Erwähnung in Abschnitt 4.6 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ist bei allen transmukosalen Fentanyl-Präparaten bereits vorhanden. Weitere Fälle wurden jedoch im Rahmen der letzten behördlichen Unbedenklichkeitsprüfung sowie in der Literatur berichtet. Angesichts dieser neuen Fälle wurden Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entsprechend überarbeitet und der Hinweis zu dieser unerwünschten Wirkung in der Packungsbeilage stärker formuliert.

### **Arzneimittelabhängigkeit und -missbrauch**

Arzneimittelabhängigkeit und -missbrauch sind zwei allgemein bekannte Risiken bei Opioid-Präparaten. Im Prüfungszeitraum wurden 168 Fälle von Arzneimittelabhängigkeit und 124 Fälle von hauptsächlich durch Arzneimittelabhängigkeit bedingtem Arzneimittelmissbrauch gemeldet. Darüber hinaus wurden 109 Fälle im Rahmen der nationalen französischen Studie zur Anwendung transmukosaler Fentanyl-Präparate berichtet. Abschnitt 4.8 wurde unter Aufnahme dieser unerwünschten Reaktion überarbeitet.

### **Häufigkeit von Abhängigkeit**

Abhängigkeit ist eine bekannte Wirkung von Opioiden, über die nach einer Opioidbehandlung regelmäßig berichtet wird. In unterschiedlichen Beobachtungsstudien wurde bei Patienten eine Abhängigkeitsrate von 0 % bis 50 % berichtet. Allerdings ist die Häufigkeitsschätzung bei dieser Wirkung aufgrund des komplexen Zusammenspiels vieler Faktoren, wie Patientenmerkmalen, gesellschaftlichen und sonstigen Einflüssen, sehr schwierig. Aus diesem Grund wurde in Abschnitt 4.4 der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels das derzeitige „ist ... selten“ zu „auftreten kann“ geändert, mit nachfolgender Überarbeitung von Abschnitt 4.8.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

### **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Fentanyl (transmukosaler Verabreichungsweg) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Fentanyl (transmukosaler Verabreichungsweg) enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.