

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Instanyl 50 mikrogram/dosis, næsespray, opløsning.  
Instanyl 100 mikrogram/dosis, næsespray, opløsning.  
Instanyl 200 mikrogram/dosis, næsespray, opløsning.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### Instanyl 50 mikrogram/dosis, næsespray, opløsning

1 ml opløsning indeholder fentanylcitrat svarende til 500 mikrogram fentanyl.  
1 dosis (100 mikroliter) indeholder 50 mikrogram fentanyl.

### Instanyl 100 mikrogram/dosis, næsespray, opløsning

1 ml opløsning indeholder fentanylcitrat svarende til 1000 mikrogram fentanyl.  
1 dosis (100 mikroliter) indeholder 100 mikrogram fentanyl.

### Instanyl 200 mikrogram/dosis, næsespray, opløsning

1 ml opløsning indeholder fentanylcitrat svarende til 2000 mikrogram fentanyl.  
1 dosis (100 mikroliter) indeholder 200 mikrogram fentanyl.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Næsespray, opløsning (næsespray)  
Klar, farveløs opløsning

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Instanyl er indiceret til behandling af gennembrudssmerter hos voksne, der i forvejen er i vedligeholdelsesbehandling med opioider for kroniske cancersmerter. Gennembrudssmerter er en kortvarig forværring af en ellers kontrolleret kronisk baggrundssmerte. Patienter i opioid-vedligeholdelsesbehandling tager mindst 60 mg oral morfin dagligt, mindst 25 mikrogram transdermal fentanyl pr. time, mindst 30 mg oxycodon dagligt, mindst 8 mg oral hydromorfon dagligt eller en tilsvarende ækvivalenetisk dosis af et andet opioid i en uge eller længere.

### 4.2 Dosering og administration

Behandling bør initieres og vedligeholdes under kontrol fra en læge med erfaring i behandling af cancerpatienter med opioider. Lægen bør være opmærksom på risikoen for misbrug, forkert brug, afhængighed og overdosering af fentanyl (se pkt. 4.4).

#### Dosering

Patienter bør titreres individuelt for at finde frem til en dosis, der giver tilstrækkelig analgesi med acceptable lægemiddelbivirkninger. Patienterne bør monitoreres omhyggeligt under titreringsprocessen.

Ved optitrering til en højere dosis er kontakt med sundhedspersonale nødvendig. Hvis der ikke er tilstrækkelig smertekontrol, bør muligheden for hyperalgesi, tolerans og progression af tilgrundliggende sygdom overvejes (se pkt. 4.4).

Dosen af Instanyl til behandling af gennembrudssmerter var i de kliniske studier uafhængig af den daglige opioid-vedligeholdelsesdosis. (se pkt. 5.1)

Maksimal daglig dosis: Behandling af op til fire episoder af gennembrudssmerter, hver med højst to doser med mindst 10 minutters mellemrum.

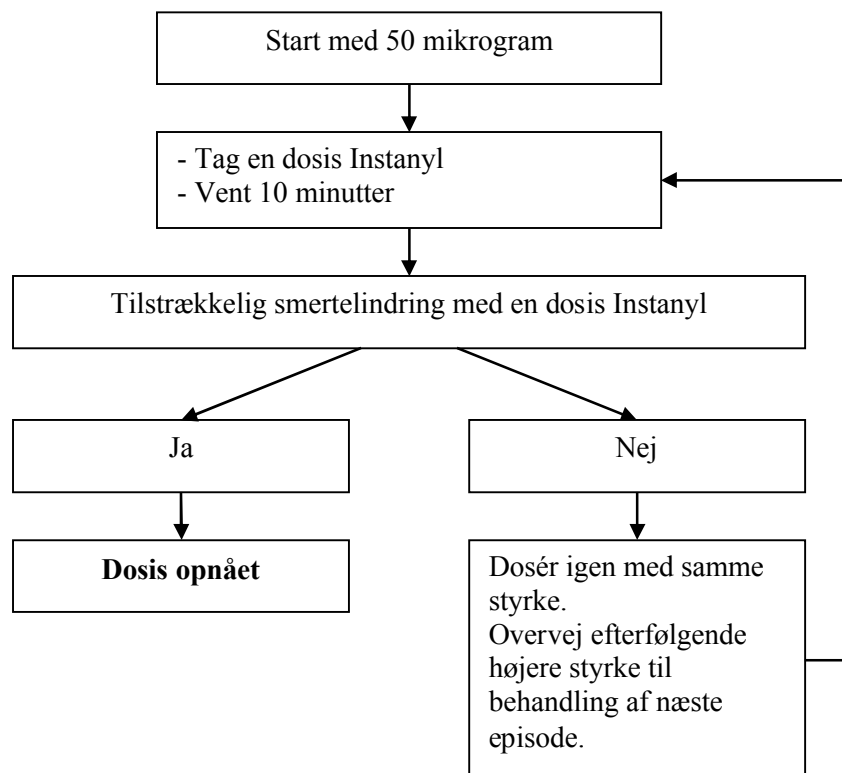
Patienter bør vente 4 timer, inden de behandler en ny gennembrudssmerteepisode med Instanyl. Dette gælder både ved titrering og vedligeholdelsesbehandling. I helt særlige tilfælde, hvor en ny episode opstår tidligere, kan patienter bruge Instanyl til behandling af denne, men de skal vente mindst 2 timer, før de gør det. Det skal overvejes om der er behov for dosisjustering af baggrundsopioidbehandling efter en revurdering af smerterne, hvis patienten ofte har episoder med gennembrudssmerter med kortere mellemrum end 4 timer eller flere end fire episoder med gennembrudssmerter per 24 timer.

#### *Dosistitrering*

Inden patienter titreres med Instanyl, forventes det, at deres kroniske baggrundssmerter er kontrolleret ved brug af kronisk opioidbehandling, og at de ikke oplever flere end fire episoder med gennembrudssmerter om dagen.

#### *Titreringsmetode*

Den initiale styrke bør være én dosis på 50 mikrogram i et næsebor, og hvis det er nødvendigt, titreres dosis opad gennem rækken af tilgængelige styrker (50, 100 og 200 mikrogram). Hvis der ikke opnås tilstrækkelig analgesi, kan der tidligst gives en ny dosis af samme styrke efter 10 minutter. Hvert titreringstrin (dosis styrke) bør evalueres over flere episoder.



#### *Vedligeholdelsesbehandling*

Når dosis er blevet fastlagt i henhold til de ovenfor beskrevne trin, bør patienten fastholdes på denne styrke af Instanyl. Hvis patienten har utilstrækkelig smertelindring, kan en gendosering med den samme styrke tidligst ske efter 10 minutter.

### *Dosisjustering*

Generelt bør vedligeholdelsesstyrken for Instanyl øges, hvis en patient har brug for mere end én dosis per gennembrudsmerteepisode i flere på hinanden følgende episoder.

Justering af baggrundsopioidbehandling skal overvejes efter en revurdering af smerterne, hvis patienten ofte har episoder med gennembrudssmerter med kortere mellemrum end 4 timer eller mere end fire episoder med gennembrudssmerter per 24 timer.

Hvis bivirkningerne er uacceptable eller vedvarende, bør styrken reduceres, eller behandlingen med Instanyl erstattes af andre analgetika.

### *Afbrydelse af behandling*

Behandlingen med Instanyl bør straks afbrydes, hvis patienten ikke længere oplever episoder med gennembrudssmerter. Behandlingen af de kroniske baggrundssmerter bør fortsætte som ordineret. Hvis det er påkrævet at seponere hele opioidbehandling, bør patienten følges tæt af lægen, da gradvis nedadgående opioidtitrering er nødvendig for at undgå risikoen for pludselige abstinenssymptomer.

### Særlige populationer

#### *Ældre og kakektiske patienter*

Data for farmakokinetik, sikkerhed og virkning er begrænsede for brug af Instanyl hos patienter over 65 år. Ældre patienter kan have nedsat clearance, en forlænget halveringstid og højere følsomhed over for fentanyl end yngre patienter. Der foreligger kun begrænsede data vedrørende farmakokinetikken ved brug af fentanyl hos kakektiske (svækkede) patienter. Kakektiske patienter kan have nedsat clearance af fentanyl. Der bør derfor udvises forsigtighed ved behandling af ældre, kakektiske eller svækkede patienter.

I kliniske forsøg har dosistitrering hos ældre patienter tendens til en lavere effektiv styrke end patienter under 65 år. Særlig forsigtighed bør udvises ved titrering af Instanyl til ældre patienter.

#### *Nedsat leverfunktion*

Instanyl bør administreres med forsigtighed til patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Instanyl bør administreres med forsigtighed til patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

#### *Pædiatrisk population*

Instanyles sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

### Administration

Instanyl er kun beregnet til nasal anvendelse.

Det anbefales, at patienten sidder eller står i opret position, når Instanyl administreres.

Rengøring af spidsen på næsesprayen er nødvendig efter hver administration.

#### *Forholdsregler inden håndtering eller administration af lægemidlet*

Inden Instanyl anvendes første gang, skal næsesprayen klargøres ved at pumpe 3 - 4 gange på pumpen, indtil der kommer en fin tågesky.

Hvis der er gået mere end 7 dage siden næsesprayen sidst har været brugt, skal næsesprayen klargøres med et enkelt tryk på pumpen, inden næste dosis tages.

Under klargøringsprocessen pumpes noget af lægemidlet ud. Derfor skal patienten informeres om, at klargøringen skal foretages på et sted med god udluftning, og at næsesprayen skal pege væk fra patienten og andre personer samt flader og genstande, som kan komme i kontakt med andre personer, især børn.

### 4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Patienter der ikke modtager opioid-vedligeholdelsesbehandling, da der er øget risiko for respirationsdepression.

Behandling af andre akutte smerter end gennembrudssmerter.

Patienter der er i behandling med lægemidler, som indeholder natriumoxybat.

Svær respirationsdepression eller svære obstruktive lungesygdomme.

Tidligere strålebehandling i ansigtet.

Tilbagevendende episoder af epistaxis (se pkt. 4.4).

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

#### Respirationsdepression

Klinisk signifikant respirationsdepression kan forekomme med fentanyl, og patienter skal observeres for disse symptomer. Smertepatienter, som modtager kronisk opioidbehandling, udvikler tolerance mod respirationsdepression, og derfor kan risikoen for respirationsdepression være reduceret hos disse patienter. Samtidig anvendelse af centralnervesystemiske (CNS)-depressiva kan øge risikoen for respirationsdepression (se pkt. 4.5)

#### Kronisk obstruktiv lungesygdom

Fentanyl kan medføre mere alvorlige bivirkninger hos patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom. Hos disse patienter kan opioider nedsætte respirationsdriften.

#### Svækket nyre- eller leverfunktion

Fentanyl bør administreres med forsigtighed til patienter med moderat til svært nedsat lever- eller nyrefunktion. Betydningen af nedsat lever- eller nyrefunktion på Instanyls farmakokinetik er ikke blevet evalueret. Ved intravenøs administration er det dog påvist, at fentanyl-clearance ændres på grund af ændringer i den metaboliske clearance og i plasmaproteiner ved nedsat lever- eller nyrefunktion.

#### Øget intrakranielt tryk

Fentanyl bør anvendes med forsigtighed til patienter med tegn på øget intrakranielt tryk, nedsat bevidsthedsniveau eller koma.

Instanyl bør anvendes med forsigtighed til patienter med cerebral tumor eller kvæstelser i hovedet.

#### Hjertesygdom

Anvendelse af fentanyl kan være associeret med bradykardi. Fentanyl bør derfor anvendes med forsigtighed til patienter med tidligere eller allerede eksisterende bradyarytmier. Opioider kan forårsage hypotension, især hos patienter med hypovolæmi. Instanyl bør derfor anvendes med forsigtighed til patienter med hypotension og/eller hypovolæmi.

#### Serotonergt syndrom

Der rådes til forsigtighed, når Instanyl administreres sammen med lægemidler, der påvirker de serotoninerge neurotransmittersystemer.

Udviklingen af et muligt livstruende serotonergt syndrom kan forekomme ved samtidig brug af serotoninerge lægemidler, såsom selektive serotoninoptagshæmmere (selective serotonin re-uptake inhibitors, SSRI'er) og serotonin-noradrenalinoptagshæmmere (serotonin norepinephrine re-uptake inhibitors, SNRI'er), og sammen med lægemidler, der hæmmer serotoninmetabolismen (herunder

monoaminoxidasehæmmere [monoamine oxidase inhibitors, MAO-hæmmere]). Dette kan forekomme med den anbefalede dosis.

Serotonergt syndrom kan omfatte ændringer i mental status (f.eks. ophidselse, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (f.eks. takykardi, labilt blodtryk, hypertermi), neuromuskulære anomalier (f.eks. hyperrefleksi, manglende koordination, rigiditet) og/eller mave-tarm-symptomer (f.eks. kvalme, opkastning, diarré).

Hvis et serotonergt syndrom mistænkes, bør behandling med Instanyl seponeres.

### Hyperalgesi

Som ved andre opioider skal muligheden for opioidinduceret hyperalgesi overvejes i tilfælde af utilstrækkelig smertekontrol som reaktion på en øget dosis af fentanyl. En reduktion af fentanyl dosis eller seponering af behandling med fentanyl eller en behandlingsgennemgang kan være indiceret.

### Nasale forhold

Hvis patienten oplever tilbagevendende episoder af epistaxis eller nasal ubehag ved brug af Instanyl, bør en alternativ administrationsform til behandling af gennembrudssmerter overvejes.

### Forkølelse

Den totale eksponeringsgrad af fentanyl hos personer med almindelig forkølelse uden forudgående behandling med nasale vasokonstriktorer er sammenlignelig med eksponeringsgraden hos raske personer. For samtidig brug af nasale vasokonstriktorer se pkt. 4.5.

### Opioidbrugsforstyrrelse (misbrug og afhængighed)

Der kan udvikles tolerance og fysisk og/eller psykisk afhængighed efter gentagen administration af opioider såsom fentanyl. Der er kendt forekomst af iatrogen afhængighed efter terapeutisk anvendelse af opioider ved behandling af cancerrelaterede smerter.

Gentagen brug af Instanyl kan føre til opioidbrugsforstyrrelse (Opioid Use Disorder, OUD). Misbrug eller tilsigtet forkert brug af Instanyl kan føre til overdosering og/eller dødsfald. Risikoen for at udvikle OUD er øget hos patienter med en personlig eller familiær anamnese (forældre eller søskende) med stofbrugsforstyrrelser (herunder alkoholbrugsforstyrrelse), hos nuværende tobaksbrugere og hos patienter med en personlig anamnese med andre psykiske lidelser (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

Patienterne skal overvåges for tegn på stofopsøgende adfærd (f.eks. for tidlig anmodning om receptfornyelse). Dette omfatter en gennemgang af samtidig brug af opioider og psykoaktive lægemidler (såsom benzodiazepiner). Konsultation med en afhængighedsspecialist bør overvejes, hvis patienten har tegn og symptomer på OUD.

### Abstinenssymptomer

Abstinenssymptomer kan blive fremskyndet, ved administration af stoffer med opioid antagonistaktivitet, f.eks. naloxon, eller blandet agonist/antagonist analgetikum (f.eks. pentazocin, butorphanol, buprenorphin, nalbuphin).

### Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

Opioider kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central søvnapnø (CSA) og søvnrelateret hypoksæmi. Brug af opioider øger risikoen for CSA på en dosisafhængig måde. Hos patienter med CSA skal det overvejes at nedsætte den samlede opioiddosis.

#### 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig administration af lægemidler, der indeholder natriumoxybat og fentanyl er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Samtidig administration af fentanyl og et serotoninergt stof, såsom en selektiv serotoninoptagshæmmer (SSRI) eller en serotonin-noradrenalingenoptagshæmmer (SNRI) eller en monoamineoxidasehæmmer (MAO-hæmmer), kan øge risikoen for serotoninergt syndrom, en muligt livstruende sygdom.

Brug af Instanyl frarådes til patienter, der har fået monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere) indenfor de sidste 14 dage, da det er rapporteret, at MAO-hæmmere forårsager alvorlig og uforudsigelig forstærket virkning af opioidanalgetika.

Fentanyl metaboliseres hovedsagelig via det humane cytokrom P450 3A4-isoenzymssystem (CYP3A4), og der kan derfor potentielt forekomme interaktioner, når Instanyl gives samtidig med lægemidler, der påvirker CYP3A4-aktiviteten. Samtidig administration af lægemidler, der inducerer CYP3A4-aktivitet, kan reducere effekten af Instanyl. Samtidig brug af Instanyl og stærke CYP3A4-hæmmere (f.eks. ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomycin, clarithromycin og nelfinavir) eller moderate CYP3A4-hæmmere (f.eks. amprenavir, aprepitant, diltiazem, erythromycin, fluconazol, fosamprenavir, og verapamil) kan resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af fentanyl, hvilket potentielt kan forårsage alvorlige bivirkninger, herunder fatal respirationsdepression. Patienter, der samtidig med Instanyl behandles med moderate eller stærke CYP3A4-hæmmere, bør monitoreres omhyggeligt over længere tid. Dosisforøgelser bør foretages med forsigtighed.

Et farmakokinetisk interaktionsstudie har påvist, at den maksimale plasmakoncentration ved nasalt indgivet fentanyl var reduceret med omtrent 50 % ved samtidig brug af oxymetazolin, mens tiden til at nå  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) var fordoblet. Dette kan reducere effekten af Instanyl. Det anbefales, at samtidig anvendelse af detumescerende lægemidler til nasal anvendelse undgås (se pkt. 5.2).

Samtidig brug af CNS-depressiva (herunder opioider, sedativa, hypnotika, generelle anæstetika, phenothiaziner, beroligende midler, sederende antihistaminer og alkohol) og midler til afslapning af tværribbet muskulatur (skeletmuskulaturen) kan medføre yderligere hæmmende virkninger: hypoventilation, hypotension, dyb sedation, koma eller dødsfald kan forekomme. Derfor kræves der særlig patientpleje og observation, hvis nogen af disse lægemidler bruges samtidig med Instanyl.

Samtidig brug af partielle opioidagonister/antagonister (f.eks. buprenorphin, nalbuphin, pentazocin) frarådes. De har høj affinitet til opioid-receptorer med relativ lav *intrinsic activity* og modvirker derfor delvist fentanyls analgetiske virkning og kan forårsage abstinenssymptomer hos opioidafhængige patienter.

Samtidig brug af Instanyl og andre lægemidler (andre end oxymetazolin), som administreres via næsen, er ikke evalueret i de kliniske studier. Det anbefales, at alternative administrationsformer overvejes ved samtidig behandling af ledsagende sygdomme, som kan behandles via nasal administration.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

##### Graviditet

Data for anvendelse af fentanyl til gravide er utilstrækkelige. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Instanyl bør kun anvendes på tvingende indikation til gravide, og hvis fordelene opvejer risiciene.

Efter langtidsbehandling kan fentanyl medføre abstinenssymptomer hos det nyfødte barn.

Det frarådes at bruge fentanyl under veer og fødsel (herunder kejsersnit), da fentanyl passerer placenta og kan forårsage respirationsdepression hos den nyfødte. Hvis der har været givet Instanyl, skal der være en antidot parat til barnet.

### Amning

Fentanyl udskilles i modermælken og kan medføre sedation og respirationsdepression hos det ammede barn. Fentanyl bør ikke anvendes af ammende kvinder, og amning bør ikke genoptages før mindst 5 dage efter den sidste dosis fentanyl.

### Fertilitet

Der er ingen tilgængelige humane fertilitetsdata. I dyrestudier er observeret nedsat mandlig og kvindelig fertilitet ved sedative doser (se afsnit 5.3).

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Opioider er imidlertid kendt for at nedsætte den mentale og/eller fysiske evne, der kræves for at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienter, som er i behandling med Instanyl, bør rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Instanyl kan forårsage træthed, svimmelhed, synsforstyrrelser eller andre uønskede bivirkninger, som kan påvirke deres evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Resumé af sikkerhedsprofilen

Typiske bivirkninger ved opioidbehandling kan forventes med Instanyl. Ofte vil de ophøre eller aftage i intensitet ved fortsat brug af lægemidlet. De mest alvorlige bivirkninger er respirationsdepression (der kan føre til apnø eller respirationsstop), kredsløbsdepression, hypotension og shock, og alle patienter bør overvåges nøje for disse bivirkninger.

De bivirkninger fra de kliniske studier, der som minimum er betragtet som mulige bivirkninger relateret til behandlingen med Instanyl, er inkluderet i tabellen nedenfor.

### Bivirkninger i tabelform

Følgende klassificering er brugt til at placere bivirkningerne efter frekvens: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1000$ ) og meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver gruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.



Følgende bivirkninger er blevet rapporteret med Instanyl og/eller andre fentanylholdige stoffer i kliniske studier og efter markedsføring:

<b>Organklasser</b>	<b>Almindelig</b>	<b>Ikke almindelig</b>	<b>Ikke kendt</b>
Psyriske forstyrrelser		Insomni	Hallucinationer, Stofafhængighed, stofbrugsforstyrrelser
Nervesystemet	Træthed, svimmelhed, hovedpine	Sedation, myoclonus, paræstesi, dysæstesi, dysgeusi	Krampeanfald, bevidstløshed
Øre og labyrint	Vertigo	Transportsyge	
Hjerte		Hypotension	
Vaskulære sygdomme	Rødmen, hedeture		
Luftveje, thorax og mediastinum	Halsirritation	Respirationsdepression, epistaxis, nasale sår rinoré	Perforeret septum nasi, dyspnø
Mave-tarm-kanalen	Kvalme, opkastning	Obstipation, stomatitis, mundtørhed	Diarré
Hud og subkutane væv	Hyperhidrose	Smerter i huden, pruritus	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Pyreksi	Træthed, utilpashed, perifært ødem, seponeringssyndrom*, neonatalt abstinenssyndrom
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer			Fald

\* Seponeringssymptomer ved opioidder, såsom kvalme, opkastning, diaré, angst, kulderystelser, tremor og sveden, er blevet observeret ved transmucosal fentanyl.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

Tegnene og symptomerne på fentanyloverdosering forventes at være et resultat af fentanyls farmakologiske egenskaber, f.eks. letargi, koma og svær respirationsdepression. Andre tegn kan være hypotermi, nedsat muskeltonus, bradykardi og hypotension. Tegn på toksicitet er dyb sedation, ataksi, myosis, kramper og respirationsdepression, som er det primære symptom.

Der er observeret tilfælde af Cheyne-Stokes respiration ved overdosering af fentanyl, især hos patienter med hjertesvigt i anamnesen.

### Behandling

Ved behandling af respirationsdepression bør der øjeblikkeligt indledes modforanstaltninger, herunder fysisk og verbal stimulering af patienten. Disse tiltag kan følges op ved administration af en specifik opioidantagonist som naloxon. Respirationsdepression efter en overdosis kan vare længere end virkningen af opioidantagonisten. Halveringstiden af antagonisten kan være kort, og derfor kan

gentagen administration eller kontinuerlig infusion være nødvendigt. Ophævelse af den narkotiske effekt kan resultere i akutte smerter og frigivelse af catecholaminer.

Hvis den kliniske situation berettiger til det, skal der etableres og opretholdes åben luftvej, om muligt med en orofaryngeal luftvej eller endotracheal tubus. Der skal gives ilt, og vejrtrækningen skal understøttes eller kontrolleres efter behov. Der skal opretholdes passende kropstemperatur og væskeindtagelse.

Hvis der forekommer alvorlig eller vedvarende hypotension, bør hypovolæmi overvejes, og tilstanden bør behandles med relevant parenteral væskebehandling.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Analgetika; Opioider, ATC-kode: N02AB03

#### Virkningsmekanisme

Fentanyl er et opioidanalgetikum, som primært interagerer med den  $\mu$ -opioide receptor, som en ren agonist med lav affinitet for  $\delta$ - og  $\kappa$ -opioide receptorer. Den primære terapeutiske virkning er analgetisk. De sekundære farmakologiske virkninger er respirationsdepression, bradykardi, hypothermi, obstipation, miosis, fysisk afhængighed og eufori.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Virkingen og sikkerheden af Instanyl (50, 100 og 200 mikrogram) er blevet vurderet i to randomiserede, dobbeltblinde, *crossover*, placebokontrollerede pivotale studier med 279 opioidtolerante voksne cancerpatienter (alder 32-86 år) med gennembrudssmerter. Patienterne havde i gennemsnit 1 til 4 episoder per dag, mens de fik opioid-vedligeholdelsesbehandling. Patienterne i det andet pivotale studie havde tidligere deltaget i farmakokinetikstudiet af Instanyl eller i det første pivotale studie.

De kliniske studier demonstrerede effekten og sikkerheden ved Instanyl. Der er ikke påvist nogen sammenhæng mellem opioidvedligeholdelsesdosen og Instanyldoser. Imidlertid var der i det andet pivotale studie en tendens til, at patienter, som fik en lav opioidvedligeholdelsesdosis, opnåede en effektiv smertelindring ved en tilsvarende lavere dosis af Instanyl sammenlignet med patienter, som fik en højere opioidvedligeholdelsesdosis. Denne observation var mest udtalt for patienter, som fik 50 mikrogram Instanyl.

I kliniske forsøg med cancerpatienter er 100 og 200 mikrogram de hyppigst anvendte doser; patienterne skal dog titreres til den optimale dosis Instanyl til behandling af gennembrudssmerter ved cancer (se pkt. 4.2).

Alle tre styrker af Instanyl viste statistisk signifikant ( $p < 0,001$ ) højere ændring i smerteintensiteten efter 10 minutter ( $PID_{10}$ ) sammenlignet med placebo. Desuden var Instanyl signifikant bedre end placebo til lindring af gennembrudssmerter ved 10, 20, 40 og 60 minutter efter administration. Opsummeringen af resultaterne for  $PID$  ved 60 minutter ( $SPID_{0-60}$ ) viste, at alle styrker af Instanyl havde signifikant højere gennemsnitlig  $SPID_{0-60}$ -scorer sammenlignet med placebo ( $p < 0,001$ ), hvilket demonstrerer en bedre smertelindring ved Instanyl sammenlignet med placebo over 60 minutter.

Sikkerheden og effekten af Instanyl er blevet evalueret hos patienter, som tager lægemidlet ved begyndelsen af en episode med gennembrudssmerter. Instanyl bør ikke anvendes forebyggende.

Den kliniske erfaring med Instanyl til patienter, som får en baggrundsterapi med opioid svarende til  $\geq 500$  mg/dag af morfin eller  $\geq 200$  mikrogram/time af transdermalt fentanyl er begrænset.

Instanyl i doser på mere end 400 mikrogram er ikke blevet evalueret i kliniske forsøg.

Opioider kan muligvis påvirke hypothalamus-hypofyse-binyre- eller –gonade-aksen. Nogle forandringer, der kan observeres, omfatter en stigning i serumprolactin og et fald plasmakortisol og plasmatestosteron. Kliniske tegn og symptomer kan være manifestationer fra disse hormonelle forandringer.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Fentanyl er særdeles lipofilt. Fentanyl har en 3-kompartment-distributionskinetik. Data fra dyreforsøg viser følgende absorption; fentanyl distribueres hurtigt til hjernen, hjertet, lungerne, nyrerne og milten efterfulgt af en langsommere omfordeling til muskler og fedt. Plasmaproteinbindingen af fentanyl er cirka 80 %. Den absolutte biotilgængelighed for Instanyl er cirka 89 %.

Kliniske data viser, at fentanyl absorberes meget hurtigt via næseslimhinden. Administration af Instanyl i enkeltdoser fra 50 til 200 mikrogram fentanyl per dosis til opioidtolerante cancerpatienter forårsager en hurtig  $C_{\max}$ -værdi på 0,35 til 1,2 ng/ml. Den tilsvarende medianværdi for  $T_{\max}$  er 12-15 minutter. Højere  $T_{\max}$ -værdier blev dog observeret i et dosisproportionalitetsstudie hos raske frivillige.

### Fordeling

Den initiale distributionshalveringstid er cirka 6 minutter efter intravenøs administration af fentanyl og en tilsvarende halveringstid ses efter nasal administration af Instanyl. Eliminationshalveringstiden er cirka 3-4 timer for Instanyl hos cancerpatienter.

### Biotransformation

Fentanyl metaboliseres primært i leveren via CYP3A4. Hovedmetabolitten norfentanyl er inaktiv.

### Elimination

Cirka 75 % af fentanyldosen udskilles i urinen, primært som inaktive metabolitter, og med mindre end 10 % som uomdannet aktivt stof. Cirka 9 % af dosis kan genfindes i fæces, primært som metabolitter.

### Linearitet

Instanyl udviser lineær kinetik. Dosislinearitet er påvist fra 50 til 400 mikrogram Instanyl hos raske personer.

Der er udført et lægemiddelinteraktionsstudie med en nasal vasokonstriktor (oxymetazolin). Personer med allergisk rhinitis fik oxymetazolin som næsespray en time før de fik Instanyl. Der er opnået sammenlignelige biotilgængeligheder (AUC) for fentanyl med og uden oxymetazolin, mens fentanyls  $C_{\max}$  faldt og  $T_{\max}$  steg med en faktor to, når der var givet oxymetazolin. Den totale eksponeringsgrad af fentanyl hos patienter med allergisk rhinitis uden forudgående behandling med nasale vasokonstriktorer er sammenlignelig med eksponeringsgraden hos raske personer. Samtidig brug af nasale vasokonstriktorer bør undgås (se pkt. 4.5).

### Bioækvivalens

Et farmakokinetisk studie har påvist, at Instanyl enkeltdosis næsespray og flerdosis næsespray er bioækvivalente.

## 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

De non-kliniske data viste ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet.

I et fertilitets og et tidligt embryoføtal udviklingsstudie med rotter, blev der observeret en hankønsmedieret effekt ved høje doser (300 mikrogram/kg/dag, s.c.). Dette er i overensstemmelse med den sedative effekt af fentanyl i dyrestudier. Endvidere viste forsøg med hunrotter reduceret fertilitet og øget fosterdød. Nyere studier viser, at virkningerne på fostret skyldtes maternal toksicitet og ikke stoffets direkte virkninger på det voksende foster. I en undersøgelse af præ- og postnatal udvikling var overlevelsesprocenten hos afkommet reduceret signifikant ved doser, som reducerede moderdyrets vægt en smule. Denne virkning kunne enten skyldes ændret moderlig omsorg eller være en direkte virkning af fentanyl på ungerne. Der er ikke observeret virkninger på den somatiske udvikling og opførsel hos afkommet. Der er ikke påvist teratogene virkninger.

Lokale tolerancestudier med Instanyl i minigrise viste, at administration af Instanyl blev udmærket tolereret.

Karcinogenicitetsstudier (26-ugers dermal alternativ bioassay på Tg.AC-transgene mus; 2-års subkutan karcinogenicitetsstudie på rotter) med fentanyl viste ingen resultater, der indikerer onkogen potentiale. Evaluering af hjernesnit fra karcinogenicitetsstudiet med rotter viste hjernelæsioner hos dyr, der fik administreret høje doser fentanylcitrat. Relevansen af disse fund for mennesker er ukendt.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Natriumdihydrogenphosphatdihydrat  
Dinatriumphosphatdihydrat  
Renset vand

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.  
Må ikke nedfryses.  
Opbevar flasken opretstående.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Flaske (brun type I-glas) med doseringspumpe og beskyttelseshætte pakket i en børnesikret ydre æske.

Findes i følgende pakningsstørrelser:

#### Instanyl 50 mikrogram/dosis, næsespray, opløsning

1,8 ml indeholder 0,90 mg fentanyl som sikrer levering af 10 doser af 50 mikrogram  
2,9 ml indeholder 1,45 mg fentanyl som sikrer levering af 20 doser af 50 mikrogram  
5,0 ml indeholder 2,50 mg fentanyl som sikrer levering af 40 doser af 50 mikrogram

#### Instanyl 100 mikrogram/dosis, næsespray, opløsning

1,8 ml indeholder 1,80 mg fentanyl som sikrer levering af 10 doser af 100 mikrogram

2,9 ml indeholder 2,90 mg fentanyl som sikrer levering af 20 doser af 100 mikrogram

5,0 ml indeholder 5,00 mg fentanyl som sikrer levering af 40 doser af 100 mikrogram

#### Instanyl 200 mikrogram/dosis, næsespray, opløsning

1,8 ml indeholder 3,60 mg fentanyl som sikrer levering af 10 doser af 200 mikrogram

2,9 ml indeholder 5,80 mg fentanyl som sikrer levering af 20 doser af 200 mikrogram

5,0 ml indeholder 10,00 mg fentanyl som sikrer levering af 40 doser af 200 mikrogram

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

På grund af muligt misbrug af fentanyl og mulige mængder af tilbageværende opløsning i næsepræven, skal brugte og ubrugte næsesprays systematisk returneres i den børnesikrede ydre æske og bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer eller afleveres på apoteket.

### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbæk Strand  
Danmark

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

#### Instanyl 50 mikrogram/dosis, næsespray, opløsning

EU/1/09/531/001-003

#### Instanyl 100 mikrogram/dosis, næsespray, opløsning

EU/1/09/531/004-006

#### Instanyl 200 mikrogram/dosis, næsespray, opløsning

EU/1/09/531/007-009

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. juli 2009

Dato for seneste fornyelse: 1. juli 2019

### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Instanyl 50 mikrogram, næsespray, opløsning, enkeltdosisbeholder  
Instanyl 100 mikrogram, næsespray, opløsning, enkeltdosisbeholder  
Instanyl 200 mikrogram, næsespray, opløsning, enkeltdosisbeholder

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### Instanyl 50 mikrogram, næsespray, opløsning, enkeltdosisbeholder

Hver enkeltdosisbeholder indeholder en dosis (100 mikroliter) fentanylcitrat svarende til 50 mikrogram fentanyl.

### Instanyl 100 mikrogram, næsespray, opløsning, enkeltdosisbeholder

Hver enkeltdosisbeholder indeholder en dosis (100 mikroliter) fentanylcitrat svarende til 100 mikrogram fentanyl.

### Instanyl 200 mikrogram, næsespray, opløsning, enkeltdosisbeholder

Hver enkeltdosisbeholder indeholder en dosis (100 mikroliter) fentanylcitrat svarende til 200 mikrogram fentanyl.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Næsespray, opløsning (næsespray)  
Klar, farveløs opløsning

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Instanyl er indiceret til behandling af gennembrudssmerter hos voksne, der i forvejen er i vedligeholdelsesbehandling med opioider for kroniske cancersmerter. Gennembrudssmerter er en kortvarig forværring af en ellers kontrolleret kronisk baggrundssmerter. Patienter i opioid-vedligeholdelsesbehandling tager mindst 60 mg oral morfin dagligt, mindst 25 mikrogram transdermal fentanyl pr. time, mindst 30 mg oxycodon dagligt, mindst 8 mg oral hydromorfon dagligt eller en tilsvarende ækvianalgetisk dosis af et andet opioid i en uge eller længere.

### 4.2 Dosering og administration

Behandling bør initieres og vedligeholdes under kontrol fra en læge med erfaring i behandling af cancerpatienter med opioider. Lægen bør være opmærksom på risikoen for misbrug, forkert brug, afhængighed og overdosering af fentanyl (se pkt. 4.4).

#### Dosering

Patienter bør titreres individuelt for at finde frem til en dosis, der giver tilstrækkelig analgesi med acceptable lægemiddelbivirkninger. Patienterne bør monitoreres omhyggeligt under titreringsprocessen.

Ved optitrering til en højere dosis er kontakt med sundhedspersonale nødvendig. Hvis der ikke er tilstrækkelig smertekontrol, bør muligheden for hyperalgesi, tolerans og progression af tilgrundliggende sygdom overvejes (se pkt. 4.4).

Dosen af Instanyl til behandling af gennembrudssmerter var i de kliniske studier uafhængig af den daglige opioid-vedligeholdelsesdosis. (se pkt. 5.1)

Maksimal daglig dosis: Behandling af op til fire episoder af gennembrudssmerter, hver med højst to doser med mindst 10 minutters mellemrum.

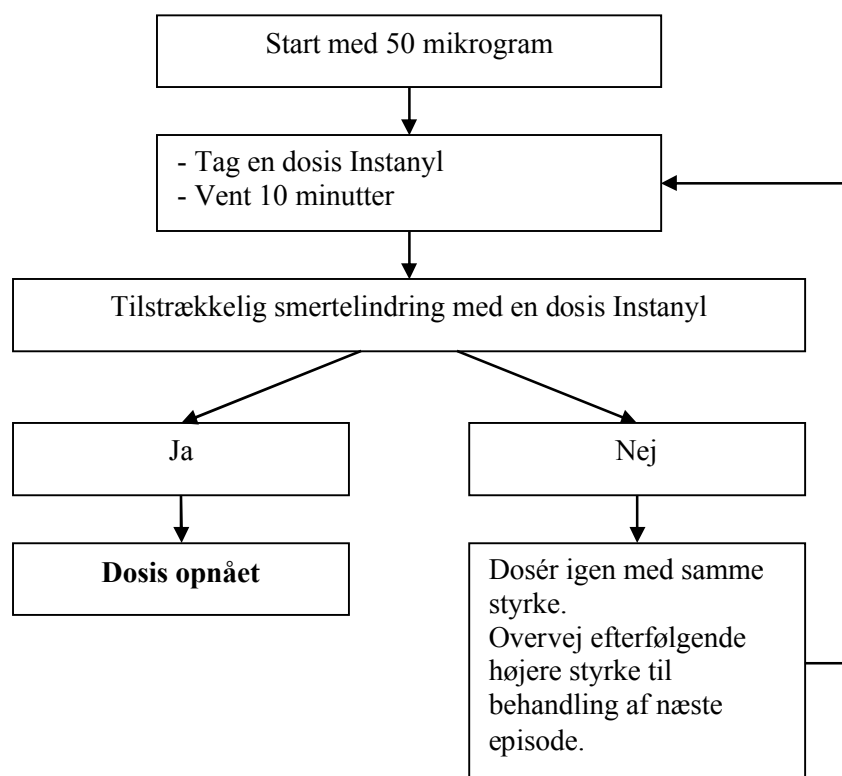
Patienter bør vente 4 timer, inden de behandler en ny gennembrudssmerteepisode med Instanyl. Dette gælder både ved titrering og vedligeholdelsesbehandling. I helt særlige tilfælde, hvor en ny episode opstår tidligere, kan patienter bruge Instanyl til behandling af denne, men de skal vente mindst 2 timer, før de gør det. Det skal overvejes om der er behov for dosisjustering af baggrundsopioidbehandling efter en revurdering af smerterne, hvis patienten ofte har episoder med gennembrudssmerter med kortere mellemrum end 4 timer eller flere end fire episoder med gennembrudssmerter per 24 timer.

#### *Dosistitrering*

Inden patienter titreres med Instanyl, forventes det, at deres kroniske baggrundssmerter er kontrolleret ved brug af kronisk opioidbehandling, og at de ikke oplever flere end fire episoder med gennembrudssmerter om dagen.

#### *Titreringsmetode*

Den initiale styrke bør være én dosis på 50 mikrogram i et næsebor, og hvis det er nødvendigt, titreres dosis opad gennem rækken af tilgængelige styrker (50, 100 og 200 mikrogram). Hvis der ikke opnås tilstrækkelig analgesi, kan der tidligst gives en ny dosis af samme styrke efter 10 minutter. Hvert titreringstrin (dosis styrke) bør evalueres over flere episoder.



#### *Vedligeholdelsesbehandling*

Når dosis er blevet fastlagt i henhold til de ovenfor beskrevne trin, bør patienten fastholdes på denne styrke af Instanyl. Hvis patienten har utilstrækkelig smertelindring, kan en gendosering med den samme styrke tidligst ske efter 10 minutter.

#### *Dosisjustering*

Generelt bør vedligeholdelsesstyrken for Instanyl øges, hvis en patient har brug for mere end én dosis per gennembrudssmerteepisode i flere på hinanden følgende episoder.

Justering af baggrundsopioidbehandling skal overvejes efter en revurdering af smerterne, hvis patienten ofte har episoder med gennembrudssmerter med kortere mellemrum end 4 timer eller mere end fire episoder med gennembrudssmerter per 24 timer.

Hvis bivirkningerne er uacceptable eller vedvarende, bør styrken reduceres, eller behandlingen med Instanyl erstattes af andre analgetika.

#### *Afbrydelse af behandling*

Behandlingen med Instanyl bør straks afbrydes, hvis patienten ikke længere oplever episoder med gennembrudssmerter. Behandlingen af de kroniske baggrundssmerter bør fortsætte som ordineret. Hvis det er påkrævet at seponere hele opioidbehandling, bør patienten følges tæt af lægen, da gradvis nedadgående opioidtitrering er nødvendig for at undgå risikoen for pludselige abstinenssymptomer.

#### Særlige populationer

##### *Ældre og kakektiske patienter*

Data for farmakokinetik, sikkerhed og virkning er begrænsede for brug af Instanyl hos patienter over 65 år. Ældre patienter kan have nedsat clearance, en forlænget halveringstid og højere følsomhed over for fentanyl end yngre patienter. Der foreligger kun begrænsede data vedrørende farmakokinetikken ved brug af fentanyl hos kakektiske (svækkede) patienter. Kakektiske patienter kan have nedsat clearance af fentanyl. Der bør derfor udvises forsigtighed ved behandling af ældre, kakektiske eller svækkede patienter.

I kliniske forsøg har dosistitrering hos ældre patienter tendens til en lavere effektiv styrke end patienter under 65 år. Særlig forsigtighed bør udvises ved titrering af Instanyl til ældre patienter.

##### *Nedsat leverfunktion*

Instanyl bør administreres med forsigtighed til patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

##### *Nedsat nyrefunktion*

Instanyl bør administreres med forsigtighed til patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

##### *Pædiatrisk population*

Instanyles sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Administration

Instanyl er kun beregnet til nasal anvendelse.

Det anbefales, at patientens hoved holdes i opret position, når Instanyl indgives.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Patienter der ikke modtager opioid-vedligeholdelsesbehandling, da der er øget risiko for respirationsdepression.

Behandling af andre akutte smerter end gennembrudssmerter.

Patienter der er i behandling med lægemidler, som indeholder natriumoxybat.

Svær respirationsdepression eller svære obstruktive lungesygdomme.

Tidligere strålebehandling i ansigtet.

Tilbagevendende episoder af epistaxis (se pkt. 4.4).



#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

##### Respirationsdepression

Klinisk signifikant respirationsdepression kan forekomme med fentanyl, og patienter skal observeres for disse symptomer. Smertepatienter, som modtager kronisk opioidbehandling, udvikler tolerance mod respirationsdepression, og derfor kan risikoen for respirationsdepression være reduceret hos disse patienter. Samtidig anvendelse af centralnervesystemiske (CNS)-depressiva kan øge risikoen for respirationsdepression (se pkt. 4.5)

##### Kronisk obstruktiv lungesygdom

Fentanyl kan medføre mere alvorlige bivirkninger hos patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom. Hos disse patienter kan opioider nedsætte respirationsdriften.

##### Svækket nyre- eller leverfunktion

Fentanyl bør administreres med forsigtighed til patienter med moderat til svært nedsat lever-eller nyrefunktion. Betydningen af nedsat lever-eller nyrefunktion på Instanyls farmakokinetik er ikke blevet evalueret. Ved intravenøs administration er det dog påvist, at fentanyl-clearance ændres på grund af ændringer i den metaboliske clearance og i plasmaproteiner ved nedsat lever-eller nyrefunktion.

##### Øget intrakranielt tryk

Fentanyl bør anvendes med forsigtighed til patienter med tegn på øget intrakranielt tryk, nedsat bevidsthedsniveau eller koma. Instanyl bør anvendes med forsigtighed til patienter med cerebral tumor eller kvæstelser i hovedet.

##### Hjertesygdom

Anvendelse af fentanyl kan være associeret med bradykardi. Fentanyl bør derfor anvendes med forsigtighed til patienter med tidligere eller allerede eksisterende bradyarytmier. Opioider kan forårsage hypotension, især hos patienter med hypovolæmi. Instanyl bør derfor anvendes med forsigtighed til patienter med hypotension og/eller hypovolæmi.

##### Serotonergt syndrom

Der rådes til forsigtighed, når Instanyl administreres sammen med lægemidler, der påvirker de serotoninerge neurotransmittersystemer.

Udviklingen af et muligt livstruende serotonergt syndrom kan forekomme ved samtidig brug af serotoninerge lægemidler, såsom selektive serotoningenoptagshæmmere (selective serotonin re-uptake inhibitors, SSRI'er) og serotonin-noradrenalingenoptagshæmmere (serotonin norepinephrine re-uptake inhibitors, SNRI'er), og sammen med lægemidler, der hæmmer serotoninmetabolismen (herunder monoaminoxidasehæmmere [monoamine oxidase inhibitors, MAO-hæmmere]). Dette kan forekomme med den anbefalede dosis.

Serotonergt syndrom kan omfatte ændringer i mental status (f.eks. ophidselse, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (f.eks. takykardi, labilt blodtryk, hypertermi), neuromuskulære anomalier (f.eks. hyperrefleksi, manglende koordination, rigiditet) og/eller mave-tarm-symptomer (f.eks. kvalme, opkastning, diarré).

Hvis et serotonergt syndrom mistænkes, bør behandling med Instanyl seponeres.

## Hyperalgesi

Som ved andre opioider skal muligheden for opioidinduceret hyperalgesi overvejes i tilfælde af utilstrækkelig smertekontrol som reaktion på en øget dosis af fentanyl. En reduktion af fentanyl dosis eller seponering af behandling med fentanyl eller en behandlingsgennemgang kan være indiceret.

## Nasale forhold

Hvis patienten oplever tilbagevendende episoder af epistaxis eller nasal ubehag ved brug af Instanyl, bør en alternativ administrationsform til behandling af gennembrudssmerter overvejes.

## Forkølelse

Den totale eksponeringsgrad af fentanyl hos personer med almindelig forkølelse uden forudgående behandling med nasale vasokonstriktorer er sammenlignelig med eksponeringsgraden hos raske personer. For samtidig brug af nasale vasokonstriktorer se pkt. 4.5.

## Opioidbrugsforstyrrelse (misbrug og afhængighed)

Der kan udvikles tolerance og fysisk og/eller psykisk afhængighed efter gentagen administration af opioider såsom fentanyl. Der er kendt forekomst af iatrogen afhængighed efter terapeutisk anvendelse af opioider ved behandling af cancerrelaterede smerter.

Gentagen brug af Instanyl kan føre til opioidbrugsforstyrrelse (Opioid Use Disorder, OUD). Misbrug eller tilsigtet forkert brug af Instanyl kan føre til overdosering og/eller dødsfald. Risikoen for at udvikle OUD er øget hos patienter med en personlig eller familiær anamnese (forældre eller søskende) med stofbrugsforstyrrelser (herunder alkoholbrugsforstyrrelse), hos nuværende tobaksbrugere og hos patienter med en personlig anamnese med andre psykiske lidelser (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

Patienterne skal overvåges for tegn på stofopsøgende adfærd (f.eks. for tidlig anmodning om receptfornyelse). Dette omfatter en gennemgang af samtidig brug af opioider og psykoaktive lægemidler (såsom benzodiazepiner). Konsultation med en afhængighedsspecialist bør overvejes, hvis patienten har tegn og symptomer på OUD.

## Abstinenssymptomer

Abstinenssymptomer kan blive fremskyndet, ved administration af stoffer med opioid antagonistaktivitet, f.eks. naloxon, eller blandet agonist/antagonist analgetikum (f.eks. pentazocin, butorphanol, buprenorphin, nalbuphin).

## Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

Opioider kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central søvnapnø (CSA) og søvnrelateret hypoksæmi. Brug af opioider øger risikoen for CSA på en dosisafhængig måde. Hos patienter med CSA skal det overvejes at nedsætte den samlede opioiddosis.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Samtidig administration af lægemidler, der indeholder natriumoxybat og fentanyl er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Samtidig administration af fentanyl og et serotoninergt stof, såsom en selektiv serotoninoptagshæmmer (SSRI) eller en serotonin-noradrenalinoptagshæmmer (SNRI) eller en monoamineoxidasehæmmer (MAO-hæmmer), kan øge risikoen for serotoninergt syndrom, en muligt livstruende sygdom.

Brug af Instanyl frarådes til patienter, der har fået monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) indenfor de sidste 14 dage, da det er rapporteret, at MAO-hæmmere forårsager alvorlig og uforudsigelig forstærket virkning af opioidanalgetika.

Fentanyl metaboliseres hovedsagelig via det humane cytokrom P450 3A4-isoenzymssystem (CYP3A4), og der kan derfor potentielt forekomme interaktioner, når Instanyl gives samtidig med lægemidler, der påvirker CYP3A4-aktiviteten. Samtidig administration af lægemidler, der inducerer CYP3A4-aktivitet, kan reducere effekten af Instanyl. Samtidig brug af Instanyl og stærke CYP3A4-hæmmere (f.eks. ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomycin, clarithromycin og nelfinavir) eller moderate CYP3A4-hæmmere (f.eks. amprenavir, aprepitant, diltiazem, erythromycin, fluconazol, fosamprenavir, og verapamil) kan resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af fentanyl, hvilket potentielt kan forårsage alvorlige bivirkninger, herunder fatal respirationsdepression. Patienter, der samtidig med Instanyl behandles med moderate eller stærke CYP3A4-hæmmere, bør monitoreres omhyggeligt over længere tid. Dosisforøgelse bør foretages med forsigtighed.

Et farmakokinetisk interaktionsstudie har påvist, at den maksimale plasmakoncentration ved nasalt indgivet fentanyl var reduceret med omtrent 50 % ved samtidig brug af oxymetazolin, mens tiden til at nå  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) var fordoblet. Dette kan reducere effekten af Instanyl. Det anbefales, at samtidig anvendelse af detumescerende lægemidler til nasal anvendelse undgås (se pkt. 5.2).

Samtidig brug af CNS-depressiva (herunder opioider, sedativa, hypnotika, generelle anæstetika, phenothiaziner, beroligende midler, sederende antihistaminer og alkohol) samt midler til afslapning af tværstribet muskulatur (skeletmuskulaturen) kan medføre yderligere hæmmende virkninger: hypoventilation, hypotension, dyb sedation, koma eller dødsfald kan forekomme. Derfor kræves der særlig patientpleje og observation, hvis nogen af disse lægemidler bruges samtidigt med Instanyl.

Samtidig brug af partielle opioidagonister/antagonister (f.eks. buprenorphin, nalbuphin, pentazocin) frarådes. De har høj affinitet til opioid-receptorer med relativ lav *intrinsic activity* og modvirker derfor delvist fentanyls analgetiske virkning og kan forårsage abstinenssymptomer hos opioidafhængige patienter.

Samtidig brug af Instanyl og andre lægemidler (andre end oxymetazolin), som administreres via næsen, er ikke evalueret i de kliniske studier. Det anbefales, at alternative administrationsformer overvejes ved samtidig behandling af ledsagende sygdomme, som kan behandles via nasal administration.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Graviditet

Data for anvendelse af fentanyl til gravide er utilstrækkelige. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Instanyl bør kun anvendes på tvingende indikation til gravide, og hvis fordelene opvejer risiciene.

Efter langtidsbehandling kan fentanyl medføre abstinenssymptomer hos det nyfødte barn. Det frarådes at bruge fentanyl under veer og fødsel (herunder kejsersnit), da fentanyl passerer placenta og kan forårsage respirationsdepression hos den nyfødte. Hvis der har været givet Instanyl, skal der være en antidot parat til barnet.

##### Amning

Fentanyl udskilles i modermælken og kan medføre sedation og respirationsdepression hos det ammede barn. Fentanyl bør ikke anvendes af ammende kvinder, og amning bør ikke genoptages før mindst 5 dage efter den sidste dosis fentanyl.

## Fertilitet

Der er ingen tilgængelige humane fertilitetsdata. I dyrestudier er observeret nedsat mandlig og kvindelig fertilitet ved sedative doser (se afsnit 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Opioid analgetika er imidlertid kendt for at nedsætte den mentale og/eller fysiske evne, der kræves for at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienter, som er i behandling med Instanyl, bør rådes til ikke at føre motorkøretøjer eller betjene maskiner. Instanyl kan forårsage træthed, svimmelhed, synsforstyrrelser eller andre uønskede bivirkninger, som kan påvirke deres evne til at føre motorkøretøjer eller betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Resumé af sikkerhedsprofilen

Typiske bivirkninger ved opioidbehandling kan forventes med Instanyl. Ofte vil de ophøre eller aftage i intensitet ved fortsat brug af lægemidlet. De mest alvorlige bivirkninger er respirationsdepression (der kan føre til apnø eller respirationsstop), kredsløbsdepression, hypotension og shock, og alle patienter bør overvåges nøje for disse bivirkninger.

De bivirkninger fra de kliniske studier, der som minimum er betraget som mulige bivirkninger relateret til behandlingen med Instanyl, er inkluderet i tabellen nedenfor.

#### Bivirkninger i tabelform

Følgende klassificering er brugt til at placere bivirkningerne efter frekvens: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1000$ ) og meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver gruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret med Instanyl og/eller andre fentanylholdige stoffer i kliniske studier og efter markedsføring:

<b>Organklasser</b>	<b>Almindelig</b>	<b>Ikke almindelig</b>	<b>Ikke kendt</b>
Psyriske forstyrrelser		Insomni	Hallucinationer, stofafhængighed, stofbrugsforstyrrelser
Nervesystemet	Træthed, svimmelhed, hovedpine	Sedation, myoclonus, paræstesi, dysæstesi, dysgeusi	Krampeanfald, bevidstløshed
Øre og labyrint	Vertigo	Transportsyge	
Hjerte		Hypotension	
Vaskulære sygdomme	Rødmen, hedeture		
Luftveje, thorax og mediastinum	Halsirritation	Respirationsdepression, epistaxis, nasale sår, rinoré	Perforeret septum nasi, dyspnø
Mave-tarm-kanalen	Kvalme, opkastning	Obstipation, stomatitis, mundtørhed	Diarré
Hud og subkutane væv	Hyperhidrose	Smerter i huden, pruritus	

<b>Organklasser</b>	<b>Almindelig</b>	<b>Ikke almindelig</b>	<b>Ikke kendt</b>
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Pyreksi	Træthed, utilpashed, perifært ødem, seponeringssyndrom*, neonatalt abstinenssyndrom
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer			Fald

\* Seponeringssymptomer ved opioider, såsom kvalme, opkastning, diarré, angst, kulderystelser, tremor og sveden, er blevet observeret ved transmucosal fentanyl.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

Tegnene og symptomerne på fentanyloverdosering forventes at være et resultat af fentanyls farmakologiske egenskaber, f.eks. letargi, koma og svær respirationsdepression. Andre tegn kan være hypotermi, nedsat muskeltonus, bradykardi og hypotension. Tegn på toksicitet er dyb sedation, ataksi, myosis, kramper og respirationsdepression, som er det primære symptom.

Der er observeret tilfælde af Cheyne-Stokes respiration ved overdosering af fentanyl, især hos patienter med hjertesvigt i anamnesen.

### Behandling

Ved behandling af respirationsdepression bør der øjeblikkeligt indledes modforanstaltninger, herunder fysisk og verbal stimulering af patienten. Disse tiltag kan følges op ved administration af en specifik opioidantagonist som naloxon. Respirationsdepression efter en overdosis kan vare længere end virkningen af opioidantagonisten. Halveringstiden af antagonisten kan være kort, og derfor kan gentagen administration eller kontinuerlig infusion være nødvendigt. Ophævelse af den narkotiske effekt kan resultere i akutte smerter og frigivelse af catecholaminer.

Hvis den kliniske situation berettiger til det, skal der etableres og opretholdes åben luftvej, om muligt med en orofaryngeal luftvej eller endotracheal tubus. Der skal gives ilt, og vejrtrækningen skal understøttes eller kontrolleres efter behov. Der skal opretholdes passende kropstemperatur og væskeindtagelse.

Hvis der forekommer alvorlig eller vedvarende hypotension, bør hypovolæmi overvejes, og tilstanden bør behandles med relevant parenteral væskebehandling.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Analgetika; Opioider, ATC-kode: N02AB03

## Virkningsmekanisme

Fentanyl er et opioidanalgetikum, som primært interagerer med den  $\mu$ -opioide receptor, som en ren agonist med lav affinitet for  $\delta$ - og  $\kappa$ -opioide receptorer. Den primære terapeutiske virkning er analgetisk. De sekundære farmakologiske virkninger er respirationsdepression, bradykardi, hypothermi, obstipation, miosis, fysisk afhængighed og eufori.

## Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen og sikkerheden af Instanyl (50, 100 og 200 mikrogram) er blevet vurderet i to randomiserede, dobbeltblinde, *crossover*, placebokontrollerede pivotale studier med 279 opioidtolerante voksne cancerpatienter (alder 32-86 år) med gennembrudssmerter. Patienterne havde i gennemsnit 1 til 4 episoder per dag, mens de fik opioid-vedligeholdelsesbehandling. Patienterne i det andet pivotale studie havde tidligere deltaget i farmakokinetikstudiet af Instanyl eller i det første pivotale studie.

De kliniske studier demonstrerede effekten og sikkerheden ved Instanyl. Der er ikke påvist nogen sammenhæng mellem opioidvedligeholdelsesdosen og Instanyldoser. Imidlertid var der i det andet pivotale studie en tendens til, at patienter, som fik en lav opioidvedligeholdelsesdosis opnåede en effektiv smertelindring ved en tilsvarende lavere dosis af Instanyl sammenlignet med patienter, som fik en højere opioidvedligeholdelsesdosis. Denne observation var mest udtalt for patienter, som fik 50 mikrogram Instanyl.

I kliniske forsøg med cancerpatienter er 100 og 200 mikrogram de hyppigst anvendte doser; patienterne skal dog titreres til den optimale dosis Instanyl til behandling af gennembrudssmerter ved cancer (se pkt. 4.2).

Alle tre styrker af Instanyl viste statistisk signifikant ( $p < 0,001$ ) højere ændring i smerteintensiteten efter 10 minutter ( $PID_{10}$ ) sammenlignet med placebo. Desuden var Instanyl signifikant bedre end placebo til lindring af gennembrudssmerter ved 10, 20, 40 og 60 minutter efter administration. Opsummeringen af resultaterne for  $PID$  ved 60 minutter ( $SPID_{0-60}$ ) viste, at alle styrker af Instanyl havde signifikant højere gennemsnitlig  $SPID_{0-60}$ -scorer sammenlignet med placebo ( $p < 0,001$ ), hvilket demonstrerer en bedre smertelindring ved Instanyl sammenlignet med placebo over 60 minutter.

Sikkerheden og effekten af Instanyl er blevet evalueret hos patienter, som tager lægemidlet ved begyndelsen af en episode med gennembrudssmerter. Instanyl bør ikke anvendes forebyggende.

Den kliniske erfaring med Instanyl til patienter, som får en baggrundsterapi med opioid svarende til  $\geq 500$  mg/dag af morfin eller  $\geq 200$  mikrogram/time af transdermalt fentanyl er begrænset.

Instanyl i doser på mere end 400 mikrogram er ikke blevet evalueret i kliniske forsøg.

Opioider kan muligvis påvirke hypothalamus-hypofyse-binyre- eller -gonade-aksen. Nogle forandringer, der kan observeres, omfatter en stigning i serumprolactin og et fald plasmakortisol og plasmatestosteron. Kliniske tegn og symptomer kan være manifestationer fra disse hormonelle forandringer.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Fentanyl er særdeles lipofilt. Fentanyl har en 3-kompartment-distributionskinetik. Data fra dyreforsøg viser følgende absorption; fentanyl distribueres hurtigt til hjernen, hjertet, lungerne, nyrene og milten efterfulgt af en langsommere omfordeling til muskler og fedt. Plasmaproteinbindingen af fentanyl er cirka 80 %. Den absolutte biotilgængelighed for Instanyl er cirka 89 %.

Kliniske data viser, at fentanyl absorberes meget hurtigt via næseslimhinden. Administration af Instanyl i enkeltdoser fra 50 til 200 mikrogram fentanyl per dosis til opioidtolerante cancerpatienter forårsager en hurtig  $C_{max}$ -værdi på 0,35 til 1,2 ng/ml. Den tilsvarende medianværdi for  $T_{max}$  er

12-15 minutter. Højere  $T_{\max}$ -værdier blev dog observeret i et dosisproportionalitetsstudie hos raske frivillige.

### Fordeling

Den initiale distributionshalveringstid er cirka 6 minutter efter intravenøs administration af fentanyl og en tilsvarende halveringstid ses efter nasal administration af Instanyl. Eliminationshalveringstiden er cirka 3-4 timer for Instanyl hos cancerpatienter.

### Biotransformation

Fentanyl metaboliseres primært i leveren via CYP3A4. Hovedmetabolitten norfentanyl er inaktiv.

### Elimination

Cirka 75 % af fentanyl-dosen udskilles i urinen, primært som inaktive metabolitter, og med mindre end 10 % som uomdannet aktivt stof. Cirka 9 % af dosis kan genfindes i fæces, primært som metabolitter.

### Linearitet

Instanyl udviser lineær kinetik. Dosislinearitet er påvist fra 50 til 400 mikrogram Instanyl hos raske personer.

Der er udført et lægemiddelinteraktionsstudie med en nasal vasokonstriktor (oxymetazolin). Personer med allergisk rhinitis fik oxymetazolin som næsespray en time før de fik Instanyl. Der er opnået sammenlignelige biotilgængeligheder (AUC) for fentanyl med og uden oxymetazolin, mens fentanyls  $C_{\max}$  faldt og  $T_{\max}$  steg med en faktor to, når der var givet oxymetazolin. Den totale eksponeringsgrad af fentanyl hos patienter med allergisk rhinitis uden forudgående behandling med nasale vasokonstriktorer er sammenlignelig med eksponeringsgraden hos raske personer. Samtidig brug af nasale vasokonstriktorer bør undgås (se pkt. 4.5).

### Bioækvivalens

Et farmakokinetisk studie har påvist, at Instanyl enkeltdosis næsespray og flerdosis næsespray er bioækvivalente.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

De non-kliniske data viste ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet.

I et fertilitets- og et tidligt embryoføtal udviklingsstudie med rotter, blev der observeret en hankønsmidlet effekt ved høje doser (300 mikrogram/kg/dag, s.c.). Dette er i overensstemmelse med den sedative effekt af fentanyl i dyrestudier. Endvidere viste forsøg med hunrotter reduceret fertilitet og øget fosterdød. Nyere studier viser, at virkningerne på fostret skyldtes maternal toksicitet og ikke stoffets direkte virkninger på det voksende foster. I en undersøgelse af præ- og postnatal udvikling var overlevelsesprocenten hos afkommet reduceret signifikant ved doser, som reducerede moderdyrets vægt en smule. Denne virkning kunne enten skyldes ændret moderlig omsorg eller være en direkte virkning af fentanyl på ungerne. Der er ikke observeret virkninger på den somatiske udvikling og opførsel hos afkommet. Der er ikke påvist teratogene virkninger.

Lokale tolerancestudier med Instanyl i minigrise viste, at administration af Instanyl blev udmærket tolereret.

Karcinogenicitetsstudier (26-ugers dermal alternativ bioassay på Tg.AC-transgene mus; 2-års subkutan karcinogenicitetsstudie på rotter) med fentanyl viste ingen resultater, der indikerer onkogen

potentiale. Evaluering af hjernesnit fra karcinogenicitetsstudiet med rotter viste hjernelæsioner hos dyr, der fik administreret høje doser fentanylcitrat. Relevansen af disse fund for mennesker er ukendt.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Natriumdihydrogenphosphatdihydrat  
Dinatriumphosphatdihydrat  
Vand til injektion

### **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

Instanyl 50 mikrogram, næsespray, opløsning, enkeltdosisbeholder  
23 måneder

Instanyl 100 mikrogram, næsespray, opløsning, enkeltdosisbeholder  
3 år

Instanyl 200 mikrogram, næsespray, opløsning, enkeltdosisbeholder  
42 måneder

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.  
Opbevar blisterpakningen i den ydre karton. Opbevares opretstående.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Enkeltdosisbeholderen består af en glasbeholder (klar type I-glas) integreret i en polypropylenspraybeholder pakket i en børnesikret blisterpakning.

Pakningsstørrelser: 2, 6, 8 og 10 enkeltdosisbeholdere.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Hver enkeltdosisbeholder indeholder kun en dosis. Enkeltdosisbeholderen skal ikke testes før brug.

På grund af muligt misbrug af fentanyl skal ubrugte næsespray enkeltdosisbeholdere systematisk returneres i den børnesikrede blisterpakning og bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer eller afleveres på apoteket.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbæk Strand  
Danmark



## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

Instanyl 50 mikrogram, næsespray, opløsning, enkeltdosisbeholder  
EU/1/09/531/010-013

Instanyl 100 mikrogram, næsespray, opløsning, enkeltdosisbeholder  
EU/1/09/531/014-017

Instanyl 200 mikrogram, næsespray, opløsning, enkeltdosisbeholder  
EU/1/09/531/018-021

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. juli 2009

Dato for seneste fornyelse: 1. juli 2019

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Instanyl 50 mikrogram/dosis, næsespray, opløsning.  
Instanyl 100 mikrogram/dosis, næsespray, opløsning.  
Instanyl 200 mikrogram/dosis, næsespray, opløsning.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### Instanyl 50 mikrogram/dosis, næsespray, opløsning

1 ml opløsning indeholder fentanylcitrat svarende til 500 mikrogram fentanyl.  
1 dosis (100 mikroliter) indeholder 50 mikrogram fentanyl.

### Instanyl 100 mikrogram/dosis, næsespray, opløsning

1 ml opløsning indeholder fentanylcitrat svarende til 1000 mikrogram fentanyl.  
1 dosis (100 mikroliter) indeholder 100 mikrogram fentanyl.

### Instanyl 200 mikrogram/dosis, næsespray, opløsning

1 ml opløsning indeholder fentanylcitrat svarende til 2000 mikrogram fentanyl.  
1 dosis (100 mikroliter) indeholder 200 mikrogram fentanyl.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Næsespray, opløsning (næsespray) med DoseGuard  
Klar, farveløs opløsning

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Instanyl er indiceret til behandling af gennembrudssmerter hos voksne, der i forvejen er i vedligeholdelsesbehandling med opioider for kroniske cancersmerter. Gennembrudssmerter er en kortvarig forværring af en ellers kontrolleret kronisk baggrundssmerter.  
Patienter i opioid-vedligeholdelsesbehandling tager mindst 60 mg oral morfin dagligt, mindst 25 mikrogram transdermal fentanyl pr. time, mindst 30 mg oxycodon dagligt, mindst 8 mg oral hydromorfon dagligt eller en tilsvarende ækvivalenetisk dosis af et andet opioid i en uge eller længere.

### 4.2 Dosering og administration

Behandling bør initieres og vedligeholdes under kontrol fra en læge med erfaring i behandling af cancerpatienter med opioider. Lægen bør være opmærksom på risikoen for misbrug, forkert brug, afhængighed og overdosering af fentanyl (se pkt. 4.4).

#### Dosering

Patienter bør titreres individuelt for at finde frem til en dosis, der giver tilstrækkelig analgesi med acceptable lægemiddelbivirkninger. Patienterne bør monitoreres omhyggeligt under titreringsprocessen.

Ved optitrering til en højere dosis er kontakt med sundhedspersonale nødvendig. Hvis der ikke er tilstrækkelig smertekontrol, bør muligheden for hyperalgesi, tolerans og progression af tilgrundliggende sygdom overvejes (se pkt. 4.4).

Dosen af Instanyl til behandling af gennembrudssmerter var i de kliniske studier uafhængig af den daglige opioid-vedligeholdelsesdosis. (se pkt. 5.1)

Maksimal daglig dosis: Behandling af op til fire episoder af gennembrudssmerter, hver med højst to doser med mindst 10 minutters mellemrum.

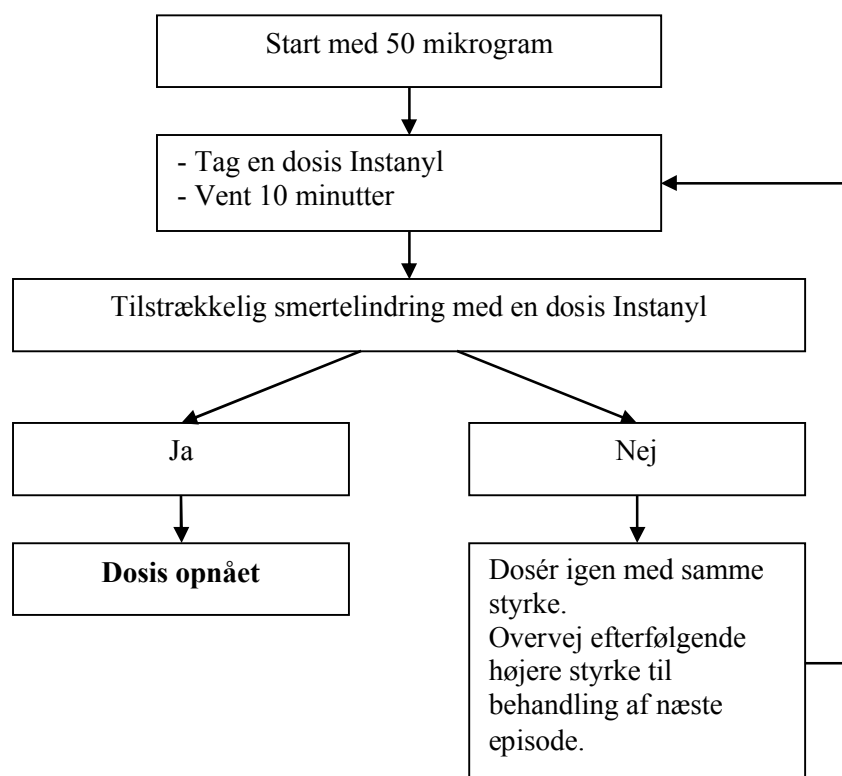
Patienter bør vente 4 timer, inden de behandler en ny gennembrudssmerteepisode med Instanyl. Dette gælder både ved titrering og vedligeholdelsesbehandling. I helt særlige tilfælde, hvor en ny episode opstår tidligere, kan patienter bruge Instanyl til behandling af denne, men de skal vente mindst 2 timer, før de gør det. Det skal overvejes om der er behov for dosisjustering af baggrundsopioidbehandling efter en revurdering af smerterne, hvis patienten ofte har episoder med gennembrudssmerter med kortere mellemrum end 4 timer eller flere end fire episoder med gennembrudssmerter per 24 timer.

#### *Dosistitrering*

Inden patienter titreres med Instanyl, forventes det, at deres kroniske baggrundssmerter er kontrolleret ved brug af kronisk opioidbehandling, og at de ikke oplever flere end fire episoder med gennembrudssmerter om dagen.

#### *Titreringsmetode*

Den initiale styrke bør være én dosis på 50 mikrogram i et næsebor, og hvis det er nødvendigt, titreres dosis opad gennem rækken af tilgængelige styrker (50, 100 og 200 mikrogram). Hvis der ikke opnås tilstrækkelig analgesi, kan der tidligst gives en ny dosis af samme styrke efter 10 minutter. Hvert titreringstrin (dosis styrke) bør evalueres over flere episoder.



#### *Vedligeholdelsesbehandling*

Når dosis er blevet fastlagt i henhold til de ovenfor beskrevne trin, bør patienten fastholdes på denne styrke af Instanyl. Hvis patienten har utilstrækkelig smertelindring, kan en gendosering med den samme styrke tidligst ske efter 10 minutter.

### *Dosisjustering*

Generelt bør vedligeholdelsesstyrken for Instanyl øges, hvis en patient har brug for mere end én dosis per gennembrudsmerteepisode i flere på hinanden følgende episoder.

Justering af baggrundsopioidbehandling skal overvejes efter en revurdering af smerterne, hvis patienten ofte har episoder med gennembrudssmerter med kortere mellemrum end 4 timer eller mere end fire episoder med gennembrudssmerter per 24 timer.

Hvis bivirkningerne er uacceptable eller vedvarende, bør styrken reduceres, eller behandlingen med Instanyl erstattes af andre analgetika.

### *Afbrydelse af behandling*

Behandlingen med Instanyl bør straks afbrydes, hvis patienten ikke længere oplever episoder med gennembrudssmerter. Behandlingen af de kroniske baggrundssmerter bør fortsætte som ordineret. Hvis det er påkrævet at seponere hele opioidbehandling, bør patienten følges tæt af lægen, da gradvis nedadgående opioidtitrering er nødvendig for at undgå risikoen for pludselige abstinenssymptomer.

### Særlige populationer

#### *Ældre og kakektiske patienter*

Data for farmakokinetik, sikkerhed og virkning er begrænsede for brug af Instanyl hos patienter over 65 år. Ældre patienter kan have nedsat clearance, en forlænget halveringstid og højere følsomhed over for fentanyl end yngre patienter. Der foreligger kun begrænsede data vedrørende farmakokinetikken ved brug af fentanyl hos kakektiske (svækkede) patienter. Kakektiske patienter kan have nedsat clearance af fentanyl. Der bør derfor udvises forsigtighed ved behandling af ældre, kakektiske eller svækkede patienter.

I kliniske forsøg har dosistitrering hos ældre patienter tendens til en lavere effektiv styrke end patienter under 65 år. Særlig forsigtighed bør udvises ved titrering af Instanyl til ældre patienter.

#### *Nedsat leverfunktion*

Instanyl bør administreres med forsigtighed til patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Instanyl bør administreres med forsigtighed til patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

#### *Pædiatrisk population*

Instanyles sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

### Administration

Instanyl er kun beregnet til nasal anvendelse.

Det anbefales, at patienten sidder eller står i opret position, når Instanyl administreres.

Rengøring af spidsen på næsesprayen er nødvendig efter hver administration.

Næsespraybeholderen har en elektronisk dosistæller og er forsynet med en låsemekanisme, der virker mellem doser for at minimere risikoen for utilsigtet overdosering, forkert brug og misbrug og for at give patienterne en vis grad af sikkerhed vedrørende disse risici. Efter indtagelse af to doser indenfor 60 minutter låses spraybeholderen i 2 timer fra dosering af første dosis, inden den næste dosis kan doseres.

#### *Forholdsregler inden håndtering eller administration af lægemidlet*

Inden Instanyl anvendes første gang, skal næsesprayen klargøres. Der kræves en klargøringssekvens på 5 aktiveringer af næsespraybeholderen, som vises ved 'P5', 'P4', 'P3', 'P2' og 'P1' i displayet.

Hvis der er gået mere end 7 dage siden næsesprayen sidst har været brugt, skal næsesprayen klargøres med et enkelt tryk på pumpen, inden næste dosis tages. Dette vises med et 'P' i displayet.

Under klargøringsprocessen pumpes noget af lægemidlet ud. Derfor skal patienten informeres om, at klargøringen skal foretages på et sted med god udluftning, og at næsesprayen skal pege væk fra patienten og andre personer samt flader og genstande, som kan komme i kontakt med andre personer, især børn

#### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Patienter der ikke modtager opioid-vedligeholdelsesbehandling, da der er øget risiko for respirationsdepression.

Behandling af andre akutte smerter end gennembrudssmerter.

Patienter der er i behandling med lægemidler, som indeholder natriumoxybat. Svær respirationsdepression eller svære obstruktive lungesygdomme.

Tidligere strålebehandling i ansigtet.

Tilbagevendende episoder af epistaxis (se pkt. 4.4).

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

##### Respirationsdepression

Klinisk signifikant respirationsdepression kan forekomme med fentanyl, og patienter skal observeres for disse symptomer. Smertepatienter, som modtager kronisk opioidbehandling, udvikler tolerance mod respirationsdepression, og derfor kan risikoen for respirationsdepression være reduceret hos disse patienter. Samtidig anvendelse af centralnervesystemiske (CNS)-depressiva kan øge risikoen for respirationsdepression (se pkt. 4.5)

##### Kronisk obstruktiv lungesygdom

Fentanyl kan medføre mere alvorlige bivirkninger hos patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom. Hos disse patienter kan opioider nedsætte respirationsdriften.

##### Svækket nyre- eller leverfunktion

Fentanyl bør administreres med forsigtighed til patienter med moderat til svært nedsat lever- eller nyrefunktion. Betydningen af nedsat lever- eller nyrefunktion på Instanyls farmakokinetik er ikke blevet evalueret. Ved intravenøs administration er det dog påvist, at fentanylclearance ændres på grund af ændringer i den metaboliske clearance og i plasmaproteiner ved nedsat lever- eller nyrefunktion.

##### Øget intrakranielt tryk

Fentanyl bør anvendes med forsigtighed til patienter med tegn på øget intrakranielt tryk, nedsat bevidsthedsniveau eller koma.

Instanyl bør anvendes med forsigtighed til patienter med cerebral tumor eller kvæstelser i hovedet.

##### Hjertesygdom

Anvendelse af fentanyl kan være associeret med bradykardi. Fentanyl bør derfor anvendes med forsigtighed til patienter med tidligere eller allerede eksisterende bradyarytmier. Opioider kan forårsage hypotension, især hos patienter med hypovolæmi. Instanyl bør derfor anvendes med forsigtighed til patienter med hypotension og/eller hypovolæmi.

##### Serotonergt syndrom

Der rådes til forsigtighed, når Instanyl administreres sammen med lægemidler, der påvirker de serotoninerge neurotransmittersystemer.

Udviklingen af et muligt livstruende serotonergt syndrom kan forekomme ved samtidig brug af serotoninerge lægemidler, såsom selektive serotoningenoptagshæmmere (selective serotonin re-uptake inhibitors, SSRI'er) og serotonin-noradrenalingenoptagshæmmere (serotonin norepinephrine re-uptake inhibitors, SNRI'er), og sammen med lægemidler, der hæmmer serotoninmetabolismen (herunder monoaminoxidasehæmmere [monoamine oxidase inhibitors, MAO-hæmmere]). Dette kan forekomme med den anbefalede dosis.

Serotonergt syndrom kan omfatte ændringer i mental status (f.eks. ophidselse, hallucinationer, koma), autonom instabilitet (f.eks. takykardi, labilt blodtryk, hypertermi), neuromuskulære anomalier (f.eks. hyperrefleksi, manglende koordination, rigiditet) og/eller mave-tarm-symptomer (f.eks. kvalme, opkastning, diarré).

Hvis et serotonergt syndrom mistænkes, bør behandling med Instanyl seponeres.

### Hyperalgesi

Som ved andre opioider skal muligheden for opioidinduceret hyperalgesi overvejes i tilfælde af utilstrækkelig smertekontrol som reaktion på en øget dosis af fentanyl. En reduktion af fentanyl dosis eller seponering af behandling med fentanyl eller en behandlingsgennemgang kan være indiceret.

### Nasale forhold

Hvis patienten oplever tilbagevendende episoder af epistaxis eller nasal ubehag ved brug af Instanyl, bør en alternativ administrationsform til behandling af gennembrudssmerter overvejes.

### Forkølelse

Den totale eksponeringsgrad af fentanyl hos personer med almindelig forkølelse uden forudgående behandling med nasale vasokonstriktorer er sammenlignelig med eksponeringsgraden hos raske personer. For samtidig brug af nasale vasokonstriktorer se pkt. 4.5.

### Opioidbrugsforstyrrelse (misbrug og afhængighed)

Der kan udvikles tolerance og fysisk og/eller psykisk afhængighed efter gentagen administration af opioider såsom fentanyl. Der er kendt forekomst af iatrogen afhængighed efter terapeutisk anvendelse af opioider ved behandling af cancerrelaterede smerter.

Gentagen brug af Instanyl kan føre til opioidbrugsforstyrrelse (Opioid Use Disorder, OUD). Misbrug eller tilsløret forkert brug af Instanyl kan føre til overdosering og/eller dødsfald. Risikoen for at udvikle OUD er øget hos patienter med en personlig eller familiær anamnese (forældre eller søskende) med stofbrugsforstyrrelser (herunder alkoholbrugsforstyrrelse), hos nuværende tobaksbrugere og hos patienter med en personlig anamnese med andre psykiske lidelser (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser).

Patienterne skal overvåges for tegn på stofopsøgende adfærd (f.eks. for tidlig anmodning om receptfornyelse). Dette omfatter en gennemgang af samtidig brug af opioider og psykoaktive lægemidler (såsom benzodiazepiner). Konsultation med en afhængighedsspecialist bør overvejes, hvis patienten har tegn og symptomer på OUD.

### Abstinenssymptomer

Abstinenssymptomer kan blive fremskyndet, ved administration af stoffer med opioid antagonistaktivitet, f.eks. naloxon, eller blandet agonist/antagonist analgetikum (f.eks. pentazocin, butorphanol, buprenorphin, nalbuphin).

## Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

Opioider kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central søvnapnø (CSA) og søvnrelateret hypoksæmi. Brug af opioider øger risikoen for CSA på en dosisafhængig måde. Hos patienter med CSA skal det overvejes at nedsætte den samlede opioiddosis.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Samtidig administration af lægemidler, der indeholder natriumoxybat og fentanyl er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Samtidig administration af fentanyl og et serotoninergt stof, såsom en selektiv serotoninoptagshæmmer (SSRI) eller en serotonin-noradrenalingenoptagshæmmer (SNRI) eller en monoamineoxidasehæmmer (MAO-hæmmer), kan øge risikoen for serotoninergt syndrom, en muligt livstruende sygdom.

Brug af Instanyl frarådes til patienter, der har fået monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere) indenfor de sidste 14 dage, da det er rapporteret, at MAO-hæmmere forårsager alvorlig og uforudsigelig forstærket virkning af opioidanalgetika.

Fentanyl metaboliseres hovedsagelig via det humane cytokrom P450 3A4-isoenzymssystem (CYP3A4), og der kan derfor potentielt forekomme interaktioner, når Instanyl gives samtidig med lægemidler, der påvirker CYP3A4-aktiviteten. Samtidig administration af lægemidler, der inducerer CYP3A4-aktivitet, kan reducere effekten af Instanyl. Samtidig brug af Instanyl og stærke CYP3A4-hæmmere (f.eks. ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomycin, clarithromycin og nelfinavir) eller moderate CYP3A4-hæmmere (f.eks. amprenavir, aprepitant, diltiazem, erythromycin, fluconazol, fosamprenavir, og verapamil) kan resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af fentanyl, hvilket potentielt kan forårsage alvorlige bivirkninger, herunder fatal respirationsdepression. Patienter, der samtidig med Instanyl behandles med moderate eller stærke CYP3A4-hæmmere, bør monitoreres omhyggeligt over længere tid. Dosisforøgelse bør foretages med forsigtighed.

Et farmakokinetisk interaktionsstudie har påvist, at den maksimale plasmakoncentration ved nasalt indgivet fentanyl var reduceret med omtrent 50 % ved samtidig brug af oxymetazolin, mens tiden til at nå  $C_{\max}$  ( $T_{\max}$ ) var fordoblet. Dette kan reducere effekten af Instanyl. Det anbefales, at samtidig anvendelse af detumescerende lægemidler til nasal anvendelse undgås (se pkt. 5.2).

Samtidig brug af CNS-depressiva (herunder opioider, sedativa, hypnotika, generelle anæstetika, phenothiaziner, beroligende midler, sederende antihistaminer og alkohol) samt midler til afslapning af tværstribet muskulatur (skeletmuskulaturen) kan medføre yderligere hæmmende virkninger: hypoventilation, hypotension, dyb sedation, koma eller dødsfald kan forekomme. Derfor kræves der særlig patientpleje og observation, hvis nogen af disse lægemidler bruges samtidigt med Instanyl.

Samtidig brug af partielle opioidagonister/antagonister (f.eks. buprenorphin, nalbuphin, pentazocin) frarådes. De har høj affinitet til opioid-receptorer med relativ lav *intrinsic activity* og modvirker derfor delvist fentanyls analgetiske virkning og kan forårsage abstinenssymptomer hos opioidafhængige patienter.

Samtidig brug af Instanyl og andre lægemidler (andre end oxymetazolin), som administreres via næsen, er ikke evalueret i de kliniske studier. Det anbefales, at alternative administrationsformer overvejes ved samtidig behandling af ledsagende sygdomme, som kan behandles via nasal administration.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Graviditet

Data for anvendelse af fentanyl til gravide er utilstrækkelige. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Instanyl bør kun anvendes på tvingende indikation til gravide, og hvis fordelene opvejer risiciene.

Efter langtidsbehandling kan fentanyl medføre abstinenssymptomer hos det nyfødte barn. Det frarådes at bruge fentanyl under veer og fødsel (herunder kejsersnit), da fentanyl passerer placenta og kan forårsage respirationsdepression hos den nyfødte. Hvis der har været givet Instanyl, skal der være en antidot parat til barnet.

### Amning

Fentanyl udskilles i modermælken og kan medføre sedation og respirationsdepression hos det ammede barn. Fentanyl bør ikke anvendes af ammende kvinder, og amning bør ikke genoptages før mindst 5 dage efter den sidste dosis fentanyl.

### Fertilitet

Der er ingen tilgængelige humane fertilitetsdata. I dyrestudier er observeret nedsat mandlig og kvindelig fertilitet ved sedative doser (se afsnit 5.3).

## 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Opioid analgetika er imidlertid kendt for at nedsætte den mentale og/eller fysiske evne, der kræves for at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienter, som er i behandling med Instanyl, bør rådes til ikke at føre motorkøretøjer eller betjene maskiner. Instanyl kan forårsage træthed, svimmelhed, synsforstyrrelser eller andre uønskede bivirkninger, som kan påvirke deres evne til at føre motorkøretøjer eller betjene maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Resumé af sikkerhedsprofilen

Typiske bivirkninger ved opioidbehandling kan forventes med Instanyl. Ofte vil de ophøre eller aftage i intensitet ved fortsat brug af lægemidlet. De mest alvorlige bivirkninger er respirationsdepression (der kan føre til apnø eller respirationsstop), kredsløbsdepression, hypotension og shock, og alle patienter bør overvåges nøje for disse bivirkninger.

De bivirkninger fra de kliniske studier, der som minimum er betragtet som mulige bivirkninger relateret til behandlingen med Instanyl, er inkluderet i tabellen nedenfor.

### Bivirkninger i tabelform

Følgende klassificering er brugt til at placere bivirkningerne efter frekvens: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1000$ ) og meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver gruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.



Følgende bivirkninger er blevet rapporteret med Instanyl og/eller andre fentanylholdige stoffer i kliniske studier og efter markedsføring:

<b>Organklasser</b>	<b>Almindelig</b>	<b>Ikke almindelig</b>	<b>Ikke kendt</b>
Psyriske forstyrrelser		Insomni	Hallucinationer, stofafhængighed, stofbrugsforstyrrelser
Nervesystemet	Træthed, svimmelhed, hovedpine	Sedation, myoclonus, paræstesi, dysæstesi, dysgeusi	Krampeanfald, bevidstløshed
Øre og labyrint	Vertigo	Transportsyge	
Hjerte		Hypotension	
Vaskulære sygdomme	Rødmen, hedeture		
Luftveje, thorax og mediastinum	Halsirritation	Respirationsdepression, epistaxis, nasale sår rinoré	Perforeret septum nasi, dyspnø
Mave-tarm-kanalen	Kvalme, opkastning	Obstipation, stomatitis, mundtørhed	Diarré
Hud og subkutane væv	Hyperhidrose	Smerter i huden, pruritus	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Pyreksi	Træthed, utilpashed, perifært ødem, seponeringssyndrom*, neonatalt abstinenssyndrom
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer			Fald

\* Seponeringssymptomer ved opioidder, såsom kvalme, opkastning, diarré, angst, kulderystelser, tremor og sveden, er blevet observeret ved transmucosal fentanyl.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

Tegnene og symptomerne på fentanyloverdosering forventes at være et resultat af fentanyls farmakologiske egenskaber, f.eks. letargi, koma og svær respirationsdepression. Andre tegn kan være hypotermi, nedsat muskeltonus, bradykardi og hypotension. Tegn på toksicitet er dyb sedation, ataksi, myosis, kramper og respirationsdepression, som er det primære symptom.

Der er observeret tilfælde af Cheyne-Stokes respiration ved overdosering af fentanyl, især hos patienter med hjertesvigt i anamnesen.

## Behandling

Ved behandling af respirationsdepression bør der øjeblikkeligt indledes modforanstaltninger, herunder fysisk og verbal stimulering af patienten. Disse tiltag kan følges op ved administration af en specifik opioidantagonist som naloxon. Respirationsdepression efter en overdosis kan være længere end virkningen af opioidantagonisten. Halveringstiden af antagonist kan være kort, og derfor kan gentagen administration eller kontinuerlig infusion være nødvendigt. Ophævelse af den narkotiske effekt kan resultere i akutte smerter og frigivelse af catecholaminer.

Hvis den kliniske situation berettiger til det, skal der etableres og opretholdes åben luftvej, om muligt med en orofaryngeal luftvej eller endotracheal tubus. Der skal gives ilt, og vejrtrækningen skal understøttes eller kontrolleres efter behov. Der skal opretholdes passende kropstemperatur og væskeindtagelse.

Hvis der forekommer alvorlig eller vedvarende hypotension, bør hypovolæmi overvejes, og tilstanden bør behandles med relevant parenteral væskebehandling.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Analgetika; Opioider, ATC-kode: N02AB03

#### Virkningsmekanisme

Fentanyl er et opioidanalgetikum, som primært interagerer med den  $\mu$ -opioidreceptor, som en ren agonist med lav affinitet for  $\delta$ - og  $\kappa$ -opioidreceptorer. Den primære terapeutiske virkning er analgetisk. De sekundære farmakologiske virkninger er respirationsdepression, bradykardi, hypothermi, obstipation, miosis, fysisk afhængighed og eufori.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Virkingen og sikkerheden af Instanyl (50, 100 og 200 mikrogram) er blevet vurderet i to randomiserede, dobbeltblinde, *crossover*, placebokontrollerede pivotale studier med 279 opioidtolerante voksne cancerpatienter (alder 32-86 år) med gennembrudssmerter. Patienterne havde i gennemsnit 1 til 4 episoder per dag, mens de fik opioidvedligeholdelsesbehandling. Patienterne i det andet pivotale studie havde tidligere deltaget i farmakokinetikstudiet af Instanyl eller i det første pivotale studie.

De kliniske studier demonstrerede effekten og sikkerheden ved Instanyl. Der er ikke påvist nogen sammenhæng mellem opioidvedligeholdelsesdosen og Instanyldoser. Imidlertid var der i det andet pivotale studie en tendens til, at patienter, som fik en lav opioidvedligeholdelsesdosis opnåede en effektiv smertelindring ved en tilsvarende lavere dosis af Instanyl sammenlignet med patienter, som fik en højere opioidvedligeholdelsesdosis. Denne observation var mest udtalt for patienter, som fik 50 mikrogram Instanyl.

I kliniske forsøg med cancerpatienter er 100 og 200 mikrogram de hyppigst anvendte doser; patienterne skal dog titreres til den optimale dosis Instanyl til behandling af gennembrudssmerter ved cancer (se pkt. 4.2).

Alle tre styrker af Instanyl viste statistisk signifikant ( $p < 0,001$ ) højere ændring i smerteintensiteten efter 10 minutter ( $PID_{10}$ ) sammenlignet med placebo. Desuden var Instanyl signifikant bedre end placebo til lindring af gennembrudssmerter ved 10, 20, 40 og 60 minutter efter administration. Opsummeringen af resultaterne for  $PID$  ved 60 minutter ( $SPID_{0-60}$ ) viste, at alle styrker af Instanyl havde signifikant højere gennemsnitlig  $SPID_{0-60}$ -scorer sammenlignet med placebo ( $p < 0,001$ ), hvilket demonstrerer en bedre smertelindring ved Instanyl sammenlignet med placebo over 60 minutter.

Sikkerheden og effekten af Instanyl er blevet evalueret hos patienter, som tager lægemidlet ved begyndelsen af en episode med gennembrudssmerter. Instanyl bør ikke anvendes forebyggende.

Den kliniske erfaring med Instanyl til patienter, som får en baggrundsterapi med opioid svarende til  $\geq 500$  mg/dag af morphin eller  $\geq 200$  mikrogram/time af transdermalt fentanyl er begrænset.

Instanyl i doser på mere end 400 mikrogram er ikke blevet evalueret i kliniske forsøg.

Opioider kan muligvis påvirke hypothalamus-hypofyse-binyre- eller –gonade-aksen. Nogle forandringer, der kan observeres, omfatter en stigning i serumprolactin og et fald plasmakortisol og plasmatestosteron. Kliniske tegn og symptomer kan være manifestationer fra disse hormonelle forandringer.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Fentanyl er særdeles lipofilt. Fentanyl har en 3-kompartment-distributionskinetik. Data fra dyreforsøg viser følgende absorption; fentanyl distribueres hurtigt til hjernen, hjertet, lungerne, nyrerne og milten efterfulgt af en langsommere omfordeling til muskler og fedt. Plasmaproteinbindingen af fentanyl er cirka 80 %. Den absolutte biotilgængelighed for Instanyl er cirka 89 %.

Kliniske data viser, at fentanyl absorberes meget hurtigt via næseslimhinden. Administration af Instanyl i enkeltdoser fra 50 til 200 mikrogram fentanyl per dosis til opioidtolerante cancerpatienter forårsager en hurtig  $C_{\max}$ -værdi på 0,35 til 1,2 ng/ml. Den tilsvarende medianværdi for  $T_{\max}$  er 12-15 minutter. Højere  $T_{\max}$ -værdier blev dog observeret i et dosisproportionalitetsstudie hos raske frivillige.

### Fordeling

Den initiale distributionshalveringstid er cirka 6 minutter efter intravenøs administration af fentanyl og en tilsvarende halveringstid ses efter nasal administration af Instanyl. Eliminationshalveringstiden er cirka 3-4 timer for Instanyl hos cancerpatienter.

### Biotransformation

Fentanyl metaboliseres primært i leveren via CYP3A4. Hovedmetabolitten norfentanyl er inaktiv.

### Elimination

Cirka 75 % af fentanyl-dosen udskilles i urinen, primært som inaktive metabolitter, og med mindre end 10 % som uomdannet aktivt stof. Cirka 9 % af dosis kan genfindes i fæces, primært som metabolitter.

### Linearitet

Instanyl udviser lineær kinetik. Dosislinearitet er påvist fra 50 til 400 mikrogram Instanyl hos raske personer.

Der er udført et lægemiddelinteraktionsstudie med en nasal vasokonstriktor (oxymetazolin). Personer med allergisk rhinitis fik oxymetazolin som næsespray en time før de fik Instanyl. Der er opnået sammenlignelige biotilgængeligheder (AUC) for fentanyl med og uden oxymetazolin, mens fentanyls  $C_{\max}$  faldt og  $T_{\max}$  steg med en faktor to, når der var givet oxymetazolin. Den totale eksponeringsgrad af fentanyl hos patienter med allergisk rhinitis uden forudgående behandling med nasale vasokonstriktorer er sammenlignelig med eksponeringsgraden hos raske personer. Samtidig brug af nasale vasokonstriktorer bør undgås (se pkt. 4.5).

## Bioækvivalens

Et farmakokinetisk studie har påvist, at Instanyl enkeltdosis næsespray og flerdosis næsespray er bioækvivalente.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

De non-kliniske data viste ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet.

I et fertilitets og et tidligt embryoføtal udviklingsstudie med rotter, blev der observeret en hankønsmedieret effekt ved høje doser (300 mikrogram/kg/dag, s.c.). Dette er i overensstemmelse med den sedative effekt af fentanyl i dyrestudier. Endvidere viste forsøg med hunrotter reduceret fertilitet og øget fosterdød. Nyere studier viser, at virkningerne på fostret skyldtes maternal toksicitet og ikke stoffets direkte virkninger på det voksende foster. I en undersøgelse af præ- og postnatal udvikling var overlevelsesprocenten hos afkommet reduceret signifikant ved doser, som reducerede moderdyrets vægt en smule. Denne virkning kunne enten skyldes ændret moderlig omsorg eller være en direkte virkning af fentanyl på ungerne. Der er ikke observeret virkninger på den somatiske udvikling og opførsel hos afkommet. Der er ikke påvist teratogene virkninger.

Lokale tolerancestudier med Instanyl i minigrise viste, at administration af Instanyl blev udmærket tolereret.

Karcinogenicitetsstudier (26-ugers dermal alternativ bioassay på Tg. AC-transgene mus; 2-års subkutan karcinogenicitetsstudie på rotter) med fentanyl viste ingen resultater, der indikerer onkogen potentiale. Evaluering af hjernesnit fra karcinogenicitetsstudiet med rotter viste hjernelæsioner hos dyr, der fik administreret høje doser fentanylcitrat. Relevansen af disse fund for mennesker er ukendt.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Natriumdihydrogenphosphatdihydrat  
Dinatriumphosphatdihydrat  
Renset vand

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.  
Må ikke nedfryses.  
Opbevares opretstående.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Polypropylen (PP) næsespraybeholder bestående af en glasflaske (brun type I-glas) forsynet med doseringspumpe. Næsespraybeholderen er forsynet med et elektronisk display, en dosistæller samt en låsemekanisme og en børnesikret hætte.

Findes i følgende pakningsstørrelser:

Instanyl 50 mikrogram/dosis, næsespray, opløsning DoseGuard

3,2 ml indeholder 1,60 mg fentanyl som sikrer levering af 20 doser af 50 mikrogram

4,3 ml indeholder 2,15 mg fentanyl som sikrer levering af 30 doser af 50 mikrogram

5,3 ml indeholder 2,65 mg fentanyl som sikrer levering af 40 doser af 50 mikrogram

Instanyl 100 mikrogram/dosis, næsespray, opløsning DoseGuard

3,2 ml indeholder 3,20 mg fentanyl som sikrer levering af 20 doser af 100 mikrogram

4,3 ml indeholder 4,30 mg fentanyl som sikrer levering af 30 doser af 100 mikrogram

5,3 ml indeholder 5,30 mg fentanyl som sikrer levering af 40 doser af 100 mikrogram

Instanyl 200 mikrogram/dosis, næsespray, opløsning DoseGuard

3,2 ml indeholder 6,40 mg fentanyl som sikrer levering af 20 doser af 200 mikrogram

4,3 ml indeholder 8,60 mg fentanyl som sikrer levering af 30 doser af 200 mikrogram

5,3 ml indeholder 10,60 mg fentanyl som sikrer levering af 40 doser af 200 mikrogram

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

På grund af muligt misbrug af fentanyl og mulige mængder af tilbageværende opløsning, skal brugte og ubrugte næsesprays systematisk returneres og bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer eller afleveres på apoteket.

Næsespraybeholderen indeholder batterier. Batterierne kan ikke udskiftes.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbæk Strand  
Danmark

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

Instanyl 50 mikrogram/dosis, næsespray, opløsning

EU/1/09/531/023-025

Instanyl 100 mikrogram/dosis, næsespray, opløsning

EU/1/09/531/027-029

Instanyl 200 mikrogram/dosis, næsespray, opløsning

EU/1/09/531/031-033

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. juli 2009

Dato for seneste fornyelse: 1. juli 2019

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Curida AS  
Solbærvegen 5  
NO-2409 Elverum  
Norge

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en særlig recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

### **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Forud for lancering af flerdosis og enkeltdosis produktet i hver medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen blive enig med den nationale myndighed om indholdet og udformningen af undervisningsmaterialet.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) skal sikre, at alle læger, al apotekspersonale og alle patienter, der forventes at ordinere/udlevere/bruge Instanyl er forsynet med en uddannelsesmateriale vedrørende korrekt og sikker brug af produktet.

Uddannelsesmateriale til patienter vil indeholde følgende:

- Patientinformationsbrochure
- Vejledning til patienten/plejeren
- Oplysninger om udvidet digital adgang



### Vejledning til patienten/plejeren

- Instanyl må kun bruges, hvis patienten/plejeren har fået fyldestgørende oplysninger om brug af næsesprayen og sikkerhedsforanstaltningerne.
- Forklaring af indikationen.
- Forklaring af gennembrudssmerter, patientens oplevelse af smerter og lindring af smerter.
- Forklaring om *off label* brug, forkert brug, misbrug, medicineringsfejl, overdosis, død og afhængighed.
- Definition af en patient med risiko for overdosering, forkert brug, misbrug og forskellige grader af afhængighed for at kunne informere ordinerende læger/apotekspersonale.
- Instanyl må ikke bruges til at behandle andre kortvarige smerter eller smerteforhold, og/eller til at behandle flere end 4 daglige episoder med gennembrudssmerter ved cancer (afsnit 3 i indlægssedlen).
- Forskellige formuleringer kan ikke substitueres med hinanden.
- Henvisning til den ordinerende læge/apotekspersonalet, hvis patienten har spørgsmål.

### Sådan skal Instanyl bruges

- Vejledning til brug af næsesprayen.
- Vejledning i åbning og lukning af den børnesikrede æske (for flerdosis næsesprayen), den børnesikrede hætte (for flerdosis næsesprayen DoseGuard) eller blisterpakningen (for enkelt dosis næsesprayen).
- For flerdosis næsesprayen og flerdosis næsesprayen DoseGuard: Information om afkrydsningskemaet til dosistælling.
- For flerdosis næsesprayen eller flerdosis næsesprayen DoseGuard skal alle ubrugte næsesprays eller tomme beholdere systematisk returneres i henhold til de lokale retningslinjer.
- For enkelt dosis næsesprayen skal alle ubrugte næsesprays systematisk returneres i henhold til de lokale retningslinjer.
- Oplysninger om, hvor man kan finde digitale oplysninger og instruktionsvideoer.

### Uddannelsesmateriale til læger vil indeholde følgende:

- Produktresuméet og indlægssedlen
- Vejledning til læger
- Ordinationstjekliste
- Oplysninger om udvidet digital adgang.

### Vejledning til læger

- Behandlingen skal initieres/superviseres af en læge med erfaring i håndtering af opioidbehandling af cancerpatienter, især vedrørende overgangen fra hospitalet til hjemmet.
- Forklaring om *off label* brug (dvs. indikation, alder) og de alvorlige risici ved forkert brug, misbrug, medicineringsfejl, overdosis, død og afhængighed.
- Patienter/plejere skal informeres om:
  - Smertelindring og risici for misbrug og afhængighed.
  - Behovet for periodisk evaluering hos den ordinerende læge.
  - Opfordring til at indberette ethvert problem i forbindelse med behandlingen.
- Identifikation *og* overvågning af patienter med risiko for misbrug og forkert brug før og under behandlingen med henblik på at identificere de vigtigste kendetegn ved opioidmisbrug: Særlige kendetegn ved opioidrelaterede bivirkninger og opioidmisbrug.
- Vigtigheden af at indberette *off label* brug, forkert brug, misbrug, afhængighed og overdosis.
- Behov for at tilpasse behandlingen til den enkelte patient, hvis der opdages opioidmisbrug.

Lægen, der ordinerer Instanyl næsespray, skal kritisk udvælge patienterne og vejlede dem om:

- Brug af næsesprayen.

- Åbning og lukning af den børnesikrede æske (for flerdosis næsesprayen), den børnesikrede hætte (for flerdosis næsesprayen DoseGuard) eller blisterpakningen (for enkelt dosis næsesprayen).
- Afkrydsningsskemaet til dosistælling, som fremgår af mærkningen og undervisningsmaterialet for flerdosis næsesprayen.
- For flerdosis næsesprayen og flerdosis næsespræsen (DoseGuard) skal alle ubrugte næstesprays eller tomme beholdere systematisk returneres ifølge de lokale retningslinjer.
- For enkelt dosis næsesprayen skal alle ubrugte næstesprays systematisk returneres i henhold til de lokale retningslinjer.
- Medicinen må aldrig deles med andre eller bruges til andre formål.
- Mærkningen er opdateret med oplysninger om hyperalgesi, brug under graviditet, lægemiddelinteraktioner med f.eks. benzodiazepiner, iatrogen afhængighed, afvænning og afhængighed.
- Den ordinerende læge skal gøre brug af ordinationstjeklisten.

### Ordinationstjekliste

Påkrævede tiltag før ordinerings af Instanyl. Udfyld venligst alt nedenstående før ordinerings af Instanyl enkelt dosis- eller flerdosis næsespray eller flerdosis næsespray DoseGuard:

- Sørg for, at alle elementer i den godkendte indikation er opfyldt.
- Giv vejledning til patienten og/eller plejeren om brugen af næsesprayen.
- Kun for enkelt dosis næsespray: Fortæl patienten, at næsesprayen kun er til engangsbrug (hver næsespray indeholder kun én dosis, og stemplet må kun trykkes ned, efter at sprayens spids er indsat i næseboret – det må ikke afprøves inden brug).
- Sørg for, at patienten læser indlægssedlen i æsken med Instanyl.
- Udlever patientinformationsbrochuren om Instanyl til patienten. Den indeholder oplysninger om følgende:
  - Cancer og smerter.
  - Instanyl. Hvad er det? Hvordan skal jeg bruge det?
  - Instanyl. Risici for forkert brug.
- Vejled patienten i åbning af den børnesikrede blisterpakning (Instanyl til engangsbrug), den børnesikrede æske (Instanyl til flergangsbrug) eller den børnesikrede hætte (Instanyl til flergangsbrug DoseGuard) som beskrevet i patientinformationsbrochuren ”Instanyl. Hvad er det? Hvordan skal jeg bruge det?”.
- Forklar risiciene ved at bruge mere end den anbefalede dosis Instanyl.
- Forklar brugen af afkrydsningsskemaet til dosistælling.
- Vejled patienten i tegnene på en overdosis af fentanyl og behovet for straks at søge læge.
- Forklar sikker opbevaring og behovet for at opbevare medicinen utilgængeligt for børn.
- Forklar korrekt bortskaffelse af Instanyl enkelt dosis- eller flerdosis næsespray eller flerdosis næsespray DoseGuard.
- Mind patienten og/eller plejeren om at tale med lægen, hvis de har spørgsmål eller bekymringer vedrørende brugen af Instanyl eller de tilknyttede risici for forkert brug og misbrug.

Uddannelsesmateriale til apotekspersonalet vil indeholde følgende:

- Produktresuméet og indlægssedlen
- Vejledning til apotekspersonalet
- Udleveringstjekliste
- Oplysninger om udvidet digital adgang

### Vejledning til apotekspersonalet

- Behandlingen skal initieres/superviseres af en læge med erfaring i håndtering af opioidbehandling af cancerpatienter, især vedrørende overgangen fra hospitalet til hjemmet.
- Forklaring af *off label* brug (dvs. indikation, alder) og de alvorlige risici ved forkert brug, misbrug, medicineringsfejl, overdosis, død og afhængighed.
- Patienter/plejere skal informeres om:

- Smertelindring og risici for misbrug og afhængighed.
- Behovet for periodisk evaluering hos den ordinerende læge.
- Opfordring til at indberette ethvert problem i forbindelse med behandlingen.
- Overvågning af patienter med risiko for misbrug og forkert brug under behandlingen med henblik på at identificere de vigtigste kendetegn ved opioidmisbrug: Særlige kendetegn ved opioidrelaterede bivirkninger og opioidmisbrug.
- Vigtigheden af at indberette *off label* brug, forkert brug, misbrug, afhængighed og overdosis.
- Lægen skal kontaktes, hvis der opdages tegn på opioidmisbrug.
- Apotekspersonalet skal være bekendt med undervisningsmaterialerne, inden de udleveres til patienten.
- Instanyl næsespray kan ikke erstattes med andre fentanylprodukter.

Apotekspersonalet, der udleverer Instanyl næsespray, skal rådgive patienterne om:

- Brug af næsesprayen.
- Åbning og lukning af den børnesikrede æske (for flerdosis næsesprayen), den børnesikrede hætte (for flerdosis næsesprayen DoseGuard) eller blisterpakningen (for enkeltdosis næsesprayen).
- Afkrydsningsskemaet til dosistælling, som fremgår af mærkningen og undervisningsmaterialet for flerdosis næsesprayen eller flerdosis næsesprayen DoseGuard.
- Apotekspersonalet skal, for at forebygge tyveri og misbrug af Instanyl næsespray, informere patienterne om, at de skal opbevare næsesprayen et sikkert sted for at undgå misbrug og ulovlig anvendelse.
- For flerdosis næsesprayen eller flerdosis næsesprayen DoseGuard skal alle ubrugte næsesprays eller tomme beholdere systematisk returneres i henhold til de lokale retningslinjer.
- For enkeltdosis næsesprayen skal alle ubrugte næsesprays systematisk returneres i henhold til de lokale retningslinjer.
- Apotekspersonalet skal gøre brug af udleveringstjeklisten.

#### Udleveringstjekliste

Påkrævede tiltag før udlevering af Instanyl. Udfyld venligst alt nedenstående før udlevering af Instanyl enkeltdosis- eller flerdosis næsespray eller flerdosis næsespray DoseGuard:

- Sørg for, at alle elementer i den godkendte indikation er opfyldt.
- Giv anvisninger om brugen af næsesprayen til patienten og/eller plejeren.
- Kun for enkeltdosis næsespray: Fortæl patienten, at næsesprayen kun er til engangsbrug (hver næsespray indeholder kun én dosis, og stemplet må kun trykkes ned, efter at sprayens spids er indsat i næseboret – det må ikke afprøves inden brug).
- Sørg for, at patienten læser indlægssedlen i æsken med Instanyl enkeltdosis næsespray, flerdosis næsespray eller flerdosis næsespray DoseGuard.
- Udlever patientinformationsbrochuren om Instanyl til patienten. Den indeholder oplysninger om følgende:
  - Cancer og smerter.
  - Instanyl. Hvad er det? Hvordan skal jeg bruge det?
  - Instanyl. Risici for forkert brug.
- Vejled patienten i åbning af den børnesikrede blisterpakning (Instanyl til engangsbrug) eller den børnesikrede æske (Instanyl til flergangsbrug) eller den børnesikrede hætte (Instanyl til flergangsbrug DoseGuard) som beskrevet i patientinformationsbrochuren ”Instanyl. Hvad er det? Hvordan skal jeg bruge det?”.
- Forklar risiciene ved at bruge mere end den anbefalede dosis Instanyl.
- Forklar brugen af afkrydsningsskemaet til dosistælling.
- Vejled patienten i tegnene på en overdosis af fentanyl og behovet for straks at søge læge.
- Forklar sikker opbevaring og behovet for at opbevare medicinen utilgængeligt for børn.
- Forklar korrekt bortskaffelse af Instanyl enkeltdosis- eller flerdosis næsespray eller flerdosis næsespray DoseGuard.

### Digital adgang til uddannelsesmateriale

Digital adgang til alle opdateringer af uddannelsesmateriale vil blive forbedret. Uddannelsesmateriale til den ordinerende læge, apotekspersonalet og patienten vil kunne tilgås via et websted og vil kunne downloades. Instruktionsvideoer om brug af produktet vil ligeledes kunne tilgås via et websted. Detaljer om forbedret digital tilgængelighed vil blive drøftet med de nationale kompetente myndigheder og EMA efter godkendelse af denne RMP, hvor det er relevant.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

## MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

### BØRNESIKRET YDRE ÆSKE (Flerdosis)

#### 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Instanyl 50 mikrogram/dosis næsespray, opløsning  
fentanyl

#### 2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml indeholder fentanylcitrat svarende til 500 mikrogram fentanyl. 1 dosis af 100 mikroliter svarer til 50 mikrogram fentanyl.

#### 3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat, rensset vand

#### 4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Næsespray, opløsning 1,8 ml

Næsespray, opløsning 2,9 ml

Næsespray, opløsning 5,0 ml

1,8 ml – 10 doser

2,9 ml – 20 doser

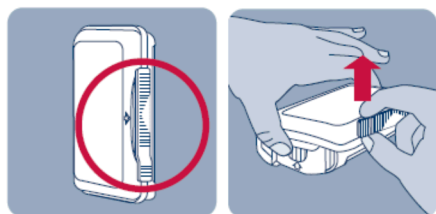
5,0 ml – 40 doser

#### 5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

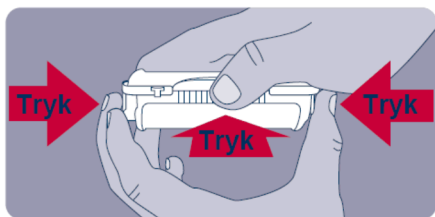
Læs indlægssedlen inden brug.  
Til nasal anvendelse

##### Instruktion vedrørende åbning og lukning af æsken:

- Tag æsken op



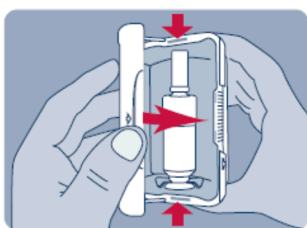
- Fjern forseglingen første gang æsken åbnes
- Placer tommelfingeren og langfingeren på æskens sideflapper



- Tryk sideflapperne ind med tommelfingeren og langfingeren
- Placer samtidig din anden tommelfinger på den forreste flap og tryk også denne ind
- Fortsæt med at trykke på alle tre flapper



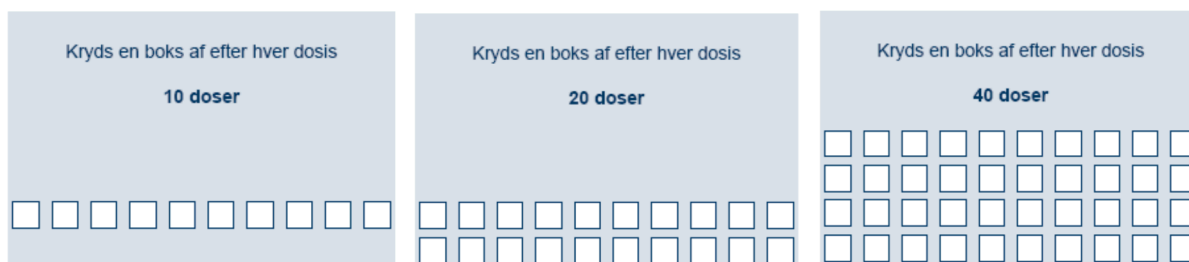
- Træk i låget for at åbne
- Efter brug skal Instanyl igen placeres i den indvendige plastbakke og æsken lukkes



- Ved lukning af æsken, skal du sikre dig, at flapperne er tilbage i sprækkerne
- Tryk omhyggeligt indtil flapperne er tilbage i position og giver et klik.

Kryds en boks af efter hver dosis

[afkrydsningsboks med 10, 20 eller 40 afkrydsningsbokse]



Læg altid næsesprayen i den børnesikrede æske efter brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.



**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Må kun anvendes mod kroniske cancersmerter ved samtidig brug af andre opioider.  
Utilsigtet anvendelse kan være dødelig.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.  
Opbevar flasken opretstående.  
Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Se indlægssedlen for information om bortskaffelse.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbæk Strand

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Instanyl 50

## **17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

## **18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET/FLASKE (Flerdosis)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Instanyl 50 mikrogram/dosis næsespray, opløsning  
fentanyl

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

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

**6. ANDET**

Utilsigtet anvendelse kan være dødelig.

## MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

### BØRNESIKRET YDRE ÆSKE (Flerdosis)

#### 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Instanyl 100 mikrogram/dosis næsespray, opløsning  
fentanyl

#### 2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml indeholder fentanylcitrat svarende til 1000 mikrogram fentanyl. 1 dosis af 100 mikroliter svarer til 100 mikrogram fentanyl.

#### 3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat, rensset vand

#### 4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Næsespray, opløsning 1,8 ml

Næsespray, opløsning 2,9 ml

Næsespray, opløsning 5,0 ml

1,8 ml – 10 doser

2,9 ml – 20 doser

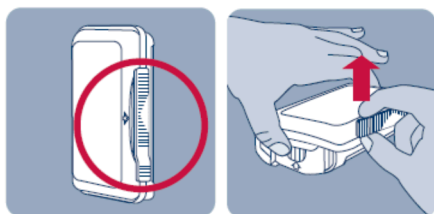
5,0 ml – 40 doser

#### 5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

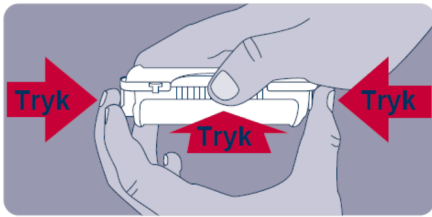
Læs indlægssedlen inden brug.  
Til nasal anvendelse

##### Instruktion vedrørende åbning og lukning af æsken:

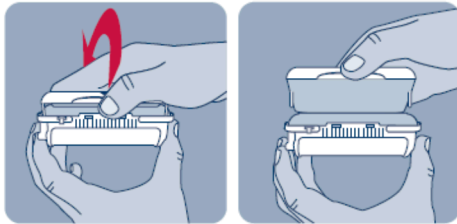
- Tag æsken op



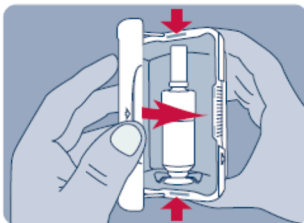
- Fjern forseglingen første gang æsken åbnes
- Placer tommelfingeren og langfingeren på æskens sideflapper



- Tryk sideflapperne ind med tommelfingeren og langfingeren
- Placer samtidig din anden tommelfinger på den forreste flap og tryk også denne ind
- Fortsæt med at trykke på alle tre flapper



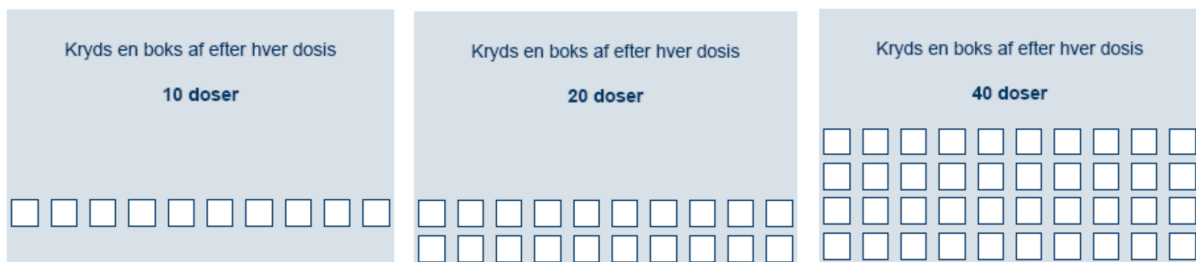
- Træk i lågen for at åbne
- Efter brug skal Instanyl igen placeres i den indvendige plastbakke og æsken lukkes



- Ved lukning af æsken, skal du sikre dig, at flapperne er tilbage i sprækkerne
- Tryk omhyggeligt indtil flapperne er tilbage i position og giver et klik.

Kryds en boks af efter hver dosis

[afkrydsningsboks med 10, 20 eller 40 afkrydsningsbokse]



Læg altid næsesprayen i den børnesikrede æske efter brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Må kun anvendes mod kroniske cancersmerter ved samtidig brug af andre opioider.  
Utilsigtet anvendelse kan være dødelig.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.  
Opbevar flasken opretstående.  
Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Se indlægssedlen for information om bortskaffelse.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbæk Strand

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Instanyl 100

## **17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

## **18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET/FLASKE (Flerdosis)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Instanyl 100 mikrogram/dosis næsespray, opløsning  
fentanyl

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

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

**6. ANDET**

Utilsigtet anvendelse kan være dødelig.



## MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

### BØRNESIKRET YDREÆSKE (Flerdosis)

#### 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Instanyl 200 mikrogram/dosis næsespray, opløsning  
fentanyl

#### 2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml indeholder fentanylcitrat svarende til 2000 mikrogram fentanyl. 1 dosis af 100 mikroliter svarer til 200 mikrogram fentanyl.

#### 3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat, rensset vand

#### 4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Næsespray, opløsning 1,8 ml

Næsespray, opløsning 2,9 ml

Næsespray, opløsning 5,0 ml

1,8 ml – 10 doser

2,9 ml – 20 doser

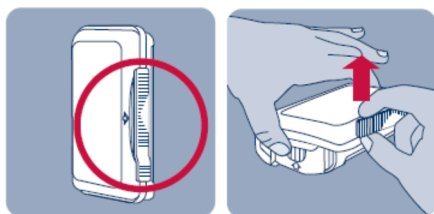
5,0 ml – 40 doser

#### 5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

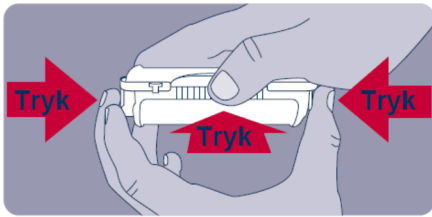
Læs indlægssedlen inden brug.  
Til nasal anvendelse

##### Instruktion vedrørende åbning og lukning af æsken:

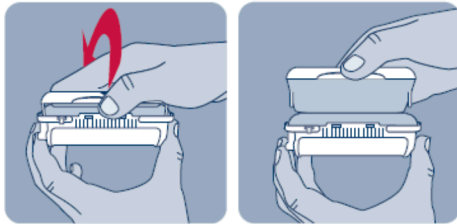
- Tag æsken op



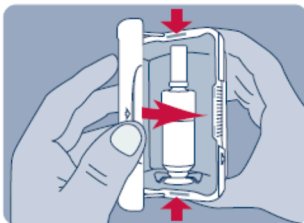
- Fjern forseglingen første gang æsken åbnes
- Placer tommelfingeren og langfingeren på æskens sideflapper



- Tryk sideflapperne ind med tommelfingeren og langfingeren
- Placer samtidig din anden tommelfinger på den forreste flap og tryk også denne ind
- Fortsæt med at trykke på alle tre flapper



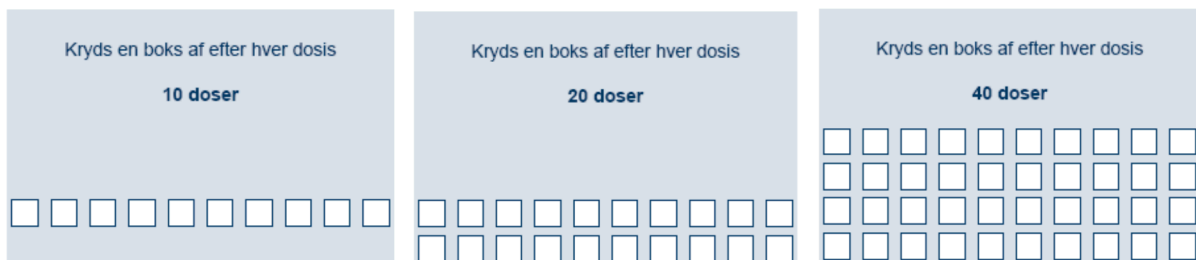
- Træk i lågen for at åbne
- Efter brug skal Instanyl igen placeres i den indvendige plastbakke og æsken lukkes



- Ved lukning af æsken, skal du sikre dig, at flapperne er tilbage i sprækkerne
- Tryk omhyggeligt indtil flapperne er tilbage i position og giver et klik.

Kryds en boks af efter hver dosis

[afkrydsningsboks med 10, 20 eller 40 afkrydsningsbokse]



Læg altid næsesprayen i den børnesikrede æske efter brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Må kun anvendes mod kroniske cancersmerter ved samtidig brug af andre opioider.  
Utilsigtet anvendelse kan være dødelig.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.  
Opbevar flasken opretstående.  
Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Se indlægssedlen for information om bortskaffelse.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbæk Strand

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Instanyl 200

## **17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

## **18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET/FLASKE (Flerdosis)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Instanyl 200 mikrogram/dosis næsespray, opløsning  
fentanyl

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

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

**6. ANDET**

Utilsigtet anvendelse kan være dødelig.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE ÆSKE- Karton (Enkeldosis)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Instanyl 50 mikrogram næsespray, opløsning, enkeldosisbeholder  
fentanyl

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 dosis (100 mikroliter) indeholder fentanylcitrat svarende til 50 mikrogram (mikrog) fentanyl.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat, vand til injektion

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Næsespray, opløsning

2 enkeldosisbeholdere

6 enkeldosisbeholdere

8 enkeltdosisbeholdere

10 enkeldosisbeholdere

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Til nasal anvendelse

Hver næsespraybeholder indeholder kun en dosis. Test ikke før brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Må kun anvendes mod kroniske cancersmerter ved samtidig brug af andre opioider.  
Utilsigtet anvendelse kan medføre alvorlige skader og være dødelig.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.  
Opbevar blisterpakningen i den ydre karton. Opbevares opretstående.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Se indlægssedlen for information om bortskaffelse.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbæk Strand

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Instanyl 50, endosis

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BØRNESIKRET BLISTERPAKNING (Enkeltdosis)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Instanyl 50 mikrogram næsespray  
fentanyl

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Pharma A/S

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Til nasal anvendelse  
1 dosis  
Opbevares utilgængeligt for børn.  
Utilsigtet anvendelse kan være dødelig.



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET/ENKELTDOSIS NÆSESPRAY**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Instanyl 50 mikrog næsespray  
fentanyl  
Til nasal anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

1 dosis

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE ÆSKE - KARTON (Enkeltdosis)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Instanyl 100 mikrogram næsespray, opløsning, enkeltdosisbeholder  
fentanyl

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 dosis (100 mikroliter) indeholder fentanylcitrat svarende til 100 mikrogram (mikrog) fentanyl.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat, vand til injektion

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Næsespray, opløsning

2 enkeltdosisbeholdere

6 enkeltdosisbeholdere

8 enkeltdosisbeholdere

10 enkeltdosisbeholdere

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Til nasal anvendelse

Hver næsespraybeholder indeholder kun en dosis. Test ikke før brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Må kun anvendes mod kroniske cancersmerter ved samtidig brug af andre opioider.  
Utilsigtet anvendelse kan medføre alvorlige skader og være dødelig.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.  
Opbevar blisterpakningen i den ydre karton. Opbevares opretstående.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Se indlægssedlen for information om bortskaffelse.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbæk Strand

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Instanyl 100, endosis

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BØRNESIKRET BLISTERPAKNING (Enkeltdosis)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Instanyl 100 mikrogram næsespray  
fentanyl

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Pharma A/S

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Til nasal anvendelse  
1 dosis  
Opbevares utilgængeligt for børn.  
Utilsigtet anvendelse kan være dødelig.

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET/ENKELT DOSIS NÆSESPRAY**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Instanyl 100 mikrog næsespray  
fentanyl  
Til nasal anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

1 dosis

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDREÆSKE - KARTON (Enkelt dosis)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Instanyl 200 mikrogram næsespray, opløsning, enkelt dosis beholder  
fentanyl

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 dosis (100 mikroliter) indeholder fentanylcitrat svarende til 200 mikrogram (mikrog) fentanyl.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat, vand til injektion

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Næsespray, opløsning

2 enkelt dosis beholdere

6 enkelt dosis beholdere

8 enkelt dosis beholder

10 enkelt dosis beholder

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Til nasal anvendelse

Hver næsespray beholder indeholder kun en dosis. Test ikke før brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Må kun anvendes mod kroniske cancersmerter ved samtidig brug af andre opioider.  
Utilsigtet anvendelse kan medføre alvorlige skader og være dødelig.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.  
Opbevar blisterpakningen i den ydre karton. Opbevares opretstående.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Se indlægssedlen for information om bortskaffelse.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbæk Strand

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Instanyl 200, endosis

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BØRNESIKRET BLISTERPAKNING (Enkeltdosis)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Instanyl 200 mikrogram næsespray  
fentanyl

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Pharma A/S

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Til nasal anvendelse  
1 dosis  
Opbevares utilgængeligt for børn.  
Utilsigtet anvendelse kan være dødelig.



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET/ENKELT DOSIS NÆSESPRAY**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Instanyl 200 mikrog næsespray  
fentanyl  
Til nasal anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

1 dosis

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDREÆSKE - KARTON DoseGuard**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Instanyl 50 mikrogram/dosis næsespray, opløsning  
fentanyl

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 ml indeholder fentanylcitrat svarende til 500 mikrogram fentanyl. 1 dosis af 100 mikroliter svarer til 50 mikrogram fentanyl.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat, rensset vand

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

DoseGuard

Næsespray, opløsning 3,2 ml

Næsespray, opløsning 4,3 ml

Næsespray, opløsning 5,3 ml

20 doser (3,2 ml)

30 doser (4,3 ml)

40 doser (5,3 ml)

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Til nasal anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.  
Luk altid næsesprayen efter brug ved at sætte den børnesikrede hætte på igen.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Må kun anvendes mod kroniske cancersmerter ved samtidig brug af andre opioider.  
Utilstøttet anvendelse kan medføre alvorlige skader og være dødelig.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.  
Må ikke nedfryses.  
Opbevares opretstående.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Se indlægssedlen for information om bortskaffelse.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbæk Strand

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Instanyl 50

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET/NÆSESPRAY DoseGuard**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Instanyl 50 mikrogram/dosis næsespray, opløsning  
fentanyl  
Til nasal anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

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

**6. ANDET**

Opbevares utilgængeligt for børn.  
Luk altid næsesprayen efter brug ved at sætte den børnesikrede hætte på igen  
Utilsigtet anvendelse kan være dødelig.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDREÆSKE - KARTON DoseGuard****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Instanyl 100 mikrogram/dosis næsespray, opløsning  
fentanyl

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 ml indeholder fentanylcitrat svarende til 500 mikrogram fentanyl. 1 dosis af 100 mikroliter svarer til 100 mikrogram fentanyl.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat, rensset vand

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

DoseGuard

Næsespray, opløsning 3,2 ml

Næsespray, opløsning 4,3 ml

Næsespray, opløsning 5,3 ml

20 doser (3,2 ml)

30 doser (4,3 ml)

40 doser (5,3 ml)

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Til nasal anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.  
Luk altid næsesprayen efter brug ved at sætte den børnesikrede hætte på igen

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Må kun anvendes mod kroniske cancersmerter ved samtidig brug af andre opioider.  
Utilstøttet anvendelse kan medføre alvorlige skader og være dødelig.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.  
Må ikke nedfryses.  
Opbevares opretstående.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Se indlægssedlen for information om bortskaffelse.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbæk Strand

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Instanyl 100

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET/NÆSESPRAY DoseGuard**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Instanyl 100 mikrogram/dosis næsespray, opløsning  
fentanyl  
Til nasal anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

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

**6. ANDET**

Opbevares utilgængeligt for børn.  
Luk altid næsesprayen efter brug ved at sætte den børnesikrede hætte på igen  
Utilsigtet anvendelse kan være dødelig.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDREÆSKE - KARTON DoseGuard**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Instanyl 200 mikrogram/dosis næsespray, opløsning  
fentanyl

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 ml indeholder fentanylcitrat svarende til 500 mikrogram fentanyl. 1 dosis af 100 mikroliter svarer til 200 mikrogram fentanyl.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat, rensset vand

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

DoseGuard

Næsespray, opløsning 3,2 ml

Næsespray, opløsning 4,3 ml

Næsespray, opløsning 5,3 ml

20 doser (3,2 ml)

30 doser (4,3 ml)

40 doser (5,3 ml)

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Til nasal anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.  
Luk altid næsesprayen efter brug ved at sætte den børnesikrede hætte på igen

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Må kun anvendes mod kroniske cancersmerter ved samtidig brug af andre opioider.  
Utilstøttet anvendelse kan medføre alvorlige skader og være dødelig.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.  
Må ikke nedfryses.  
Opbevares opretstående.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Se indlægssedlen for information om bortskaffelse.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbæk Strand

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Instanyl 200

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****ETIKET/NÆSESPRAY DoseGuard****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Instanyl 200 mikrogram/dosis næsespray, opløsning  
fentanyl  
Til nasal anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

20 doser (3,2 ml)

30 doser (4,3 ml)

40 doser (5,3 ml)

**6. ANDET**

Opbevares utilgængeligt for børn.

Luk altid næsesprayen efter brug ved at sætte den børnesikrede hætte på igen.

Utilsigtet anvendelse kan være dødelig.

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

**Instanyl 50 mikrogram/dosis næsespray, opløsning**  
**Instanyl 100 mikrogram/dosis næsespray, opløsning**  
**Instanyl 200 mikrogram/dosis næsespray, opløsning**  
fentanyl

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Instanyl til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, eller apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Instanyl
3. Sådan skal du bruge Instanyl
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Instanyl indeholder det aktive stof fentanyl og tilhører gruppen af stærkt smertestillende medicin kaldet opioider. Opioider virker ved at blokere for smertesignaler til hjernen.

Instanyl virker hurtigt og bruges til lindring af gennembrudssmerter hos voksne cancerpatienter, som allerede er i behandling med opioider for deres baggrundssmerter. Gennembrudssmerter er en yderligere smerte, der kommer pludseligt, selvom du har taget din sædvanlige smertestillende opioidmedicin.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Instanyl

##### Brug ikke Instanyl

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for fentanyl eller et af de øvrige indholdsstoffer (anført under pkt. 6).
- hvis du ikke regelmæssigt bruger ordineret medicin (opioider) (f.eks. codein, fentanyl, hydromorphon, morfin, oxycodon, pethidin), hver dag i henhold til et regelmæssigt skema, i mindst en uge, for at kontrollere din vedvarende smerte. Hvis du ikke har brugt denne slags medicin, må du ikke anvende Instanyl, fordi det kan øge risikoen for, at dit åndedræt kunne blive faretruende langsomt og/eller overfladisk eller endda helt ophøre.
- hvis du tager medicin, der indeholder natriumoxybat.
- hvis du lider af andre kortvarige smerter end gennembrudssmerter.
- hvis du har alvorlige vejtrækningsproblemer eller lider af en alvorlig obstruktiv lungesygdom.
- hvis du tidligere har fået strålebehandling i ansigtet.
- hvis du lider af tilbagevendende næseblod.

## Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Instanyl, især:

- hvis du lider af en længerevarende obstruktiv lungesygdom, kan din vejrtrækning blive hæmmet af Instanyl.
- hvis du har problemer med dit hjerte, især langsom puls, lavt blodtryk eller lille blodvolumen.
- hvis du har problemer med din lever eller dine nyrer.
- hvis du har problemer med din hjernefunktion, f.eks. på grund af en hjernesvulst, beskadigelse af hovedet eller forøget tryk i hjernen.
- hvis du nogensinde har udviklet binyreinsufficiens eller mangel på kønshormoner (androgenmangel) ved anvendelse af et opioid.
- hvis du eller nogen i din familie nogensinde har misbrugt eller været afhængig af alkohol, receptpligtige lægemidler eller ulovlige stoffer ("afhængighed").
- hvis du er ryger.
- hvis du nogensinde har haft problemer med din sindsstemning (depression, angst eller en personlighedsforstyrrelse) eller er blevet behandlet af en psykiater for andre psykiske problemer.
- hvis du tager medicin mod depression eller antipsykotiske midler (se også punktet "Brug af anden medicin sammen med Instanyl").
- hvis du tager lægemidler, som kaldes partielle agonister/antagonister f.eks. buprenorphin, nalbuphin og pentazocin (smertestillende medicin), da du kan komme til at opleve symptomer på seponeringssyndrom. Se punktet "Brug af anden medicin sammen med Instanyl" for at få yderligere oplysninger.
- hvis du bruger andre næsesprayprodukter, f.eks. mod almindelig forkølelse eller allergi.

### Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

Instanyl kan medføre søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser som for eksempel pauser i vejrtrækningen under søvn (søvnapnø) og søvnrelateret lavt iltindhold i blodet (hypoksæmi). Symptomerne kan blandt andet være pauser i vejrtrækningen under søvn, natlig opvågning på grund af åndenød, problemer med at sove igennem eller ekstrem døsigdom om dagen. Hvis du eller en anden person observerer disse symptomer, skal du kontakte lægen. Lægen kan overveje at nedsætte din dosis.

**Hvis du får problemer med at trække vejret, mens du er i behandling med Instanyl, er det meget vigtigt, at du straks kontakter lægen eller hospitalet.**

Kontakt lægen, hvis du, mens du bruger Instanyl:

- oplever smerter eller øget følsomhed for smerte (hyperalgesi), der ikke reagerer på en højere dosis af din medicin, som lægen har ordineret.
- oplever en kombination af følgende symptomer: kvalme, opkastning, anoreksi, træthed, svaghed, svimmelhed og lavt blodtryk. Sammen kan disse symptomer være tegn på en potentielt livstruende tilstand, der kaldes binyreinsufficiens, en tilstand, hvor binyrerne ikke danner nok hormoner.

Hvis du oplever tilbagevendende næseblod eller ubehag i næsen, når du er i behandling med Instanyl, skal du kontakte lægen, som kan overveje en alternativ behandling af dine gennembrudssmerter.

Gentagen brug af Instanyl kan føre til afhængighed og misbrug, hvilket kan resultere i en livstruende overdosis. Hvis du er bekymret for at blive afhængig af Instanyl, er det vigtigt, at du kontakter lægen.

## Børn og unge

Instanyl må ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

## Brug af anden medicin sammen med Instanyl

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.



Virksomheden af Instanyl kan påvirke eller blive påvirket af anden medicin.

Vær ekstra forsigtig, hvis du er i behandling med nogle af følgende lægemidler:

- Lægemidler, som normalt kan gøre dig søvngig (har en sederende effekt) som sovemedicin, medicin til behandling af angst, antihistaminer eller beroligende medicin. Hvis du bruger sådanne lægemidler samtidig med Instanyl, kan det medføre dyb bevidstløshed og påvirke din evne til at trække vejret, hvilket kan føre til koma og være livstruende.
- Lægemidler, som kan påvirke din krops evne til at nedbryde Instanyl, såsom:
  - ritanavir, nelfinavir, amprenavir og fosamprenavir (medicin til kontrol af HIV-infektion);
  - CYP3A4-hæmmere, som ketoconazol, itraconazol eller fluconazol (bruges til behandling af svampeinfektioner);
  - troleandomycin, clarithromycin eller erythromycin (medicin til behandling af bakterieinfektioner);
  - aprepitant (bruges til behandling af kraftig kvalme);
  - diltiazem og verapamil (medicin til behandling af forhøjet blodtryk og hjertesygdomme).
- Lægemidler, som kaldes monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere) (bruges ved svær depression), selv ved behandling med en MAO-hæmmer indenfor de seneste 2 uger.
- Risikoen for bivirkninger øges, hvis du tager medicin såsom visse former for medicin mod depression eller antipsykotiske midler. Instanyl kan påvirke disse lægemidler, og du kan opleve ændringer af din mentale status (f.eks. ophidselse, hallucinationer, koma) og andre virkninger som en kropstemperatur over 38 °C, øget hjertefrekvens, ustabil blodtryk og overdrevne reflekser, muskelstivhed, manglende koordination og/eller mave-tarm-symptomer (f.eks. kvalme, opkastning, diarré). Din læge vil fortælle dig, om Instanyl er egnet til dig.
- Lægemidler som kaldes partielle agonister/antagonister f.eks. buprenorfin, nalbuphin og pentazocin (smertestillende medicin). Du kan komme til at opleve symptomer på seponeringssyndrom (kvalme, opkastning, diarré, angst, kulderystelser, rystebevægelse og sveden).
- Andre lægemidler som anvendes via næsen, specielt oxymetazolin, xylometazolin eller tilsvarende medicin, som bruges til lindring af tilstoppet næse.

### **Brug af Instanyl sammen med mad, drikke og alkohol**

Drik ikke alkohol, mens du er i behandling med Instanyl, da det kan øge risikoen for alvorlige bivirkninger.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Instanyl bør ikke anvendes under graviditet, medmindre du har aftalt det med din læge.

Instanyl må ikke anvendes i forbindelse med fødsel, da fentanyl kan give alvorlige vejrtrækningsproblemer hos det nyfødte barn.

Fentanyl kan passere over i modermælken og kan forårsage bivirkninger hos det diende barn. Du må ikke anvende Instanyl, hvis du ammer. Du må først begynde at amme tidligst 5 dage efter den sidste dosis Instanyl.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Kør ikke bil eller motorcykel og lad være med at cykle.

Lad være med at arbejde med værktøj eller maskiner.

Instanyl kan medføre svimmelhed, døsigthed og synsforstyrrelser, som kan påvirke din evne til at føre motorkøretøjer eller betjene maskiner.

Pakningen er forsynet med en rød advarselstrekant. Det betyder, at Instanyl virker sløvende, og at det kan påvirke arbejdssikkerheden og evnen til at færdes sikkert i trafikken.

### 3. Sådan skal du bruge Instanyl

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Instanyldosis er uafhængig af din normale cancersmertebehandling.

Når du starter med at bruge Instanyl, vil du og din læge sammen finde frem til den dosis, som kan lindre dine gennembrudssmerter.

Den indledende dosis er et pust à 50 mikrogram i et næsebor, hver gang du oplever gennembrudssmerter. Ved fastlæggelsen af din rette dosis, vil lægen måske instruere dig i at skifte til en højere dosis.

Hvis dine gennembrudssmerter ikke er lindret efter 10 minutter, må du kun anvende ét pust mere til dette smerteanfald.

Generelt skal du vente 4 timer, inden du behandler en ny episode med gennembrudssmerter. I helt særlige tilfælde, hvor en ny episode opstår tidligere, kan du bruge Instanyl til at behandle den, men du skal vente mindst 2 timer, før du gør det. Hvis du jævnligt har episoder med gennembrudssmerter med kortere mellemrum end 4 timer, skal du kontakte din læge, da behandlingen af dine cancersmerter måske skal ændres.

Du kan anvende Instanyl til at behandle op til 4 tilfælde af gennembrudssmerter per dag.

Kontakt din læge, hvis du oplever flere end 4 tilfælde af gennembrudssmerter i løbet af en dag, da din sædvanlige behandling af cancersmerter måske skal ændres.

For at holde styr på antal brugte doser af Instanyl, skal du bruge afkrydsningsfelterne i papirfolderen, der er placeret på toppen af den børnesikrede ydre æske.

Du må ikke selv ændre din Instanyldosis eller doseringen af din sædvanlige smertestillende medicin. Ændring i dosering skal foretages i samråd med din læge.

Instanyl anvendes via næsen.

#### **Læs instruktioner vedrørende anvendelse i slutningen af indlægssedlen for at få mere at vide om brugen af Instanyl.**

#### **Hvis du har brugt for meget Instanyl næsespray, eller hvis du tror, nogen ved en fejl har taget Instanyl**

Kontakt lægen, hospitalet eller skadestuen for rådgivning og risikovurdering, hvis du har brugt mere Instanyl, end du burde.

#### **Symptomer på overdosering er:**

Søvnighed, døsighed, svimmelhed, nedsat kropstemperatur, langsom puls, problemer med at koordinere arme og ben.

I alvorlige tilfælde, hvor du har taget for meget Instanyl, kan resultere i koma, sløvhed, kramper eller alvorlige vejrtrækningsproblemer (meget langsom eller overfladisk vejrtrækning).

Hvis du oplever nogle af ovenfor nævnte symptomer, skal du straks søge lægehjælp.

#### **Bemærkning til plejere**

Hvis du oplever at personen, som bruger Instanyl, pludselig har en langsom adfærd, har problemer med at trække vejret, eller du har svært ved at vække personen:

- Skal du straks ringe 112 for hjælp.
- Mens du venter på hjælp, skal du forsøge at holde personen vågen ved at tale til personen eller indimellem forsigtigt ruske personen.
- Hvis personen har problemer med at trække vejret, skal du opfordre personen til at trække vejret hvert 5-10 sekund.

- Hvis personen holder op med at trække vejret, skal du forsøge at genoplive hende/ham, indtil hjælpen når frem.

Hvis du tror, nogen ved en fejl har taget Instanyl, så søg straks læge. Prøv at holde personen vågen, indtil hjælpen når frem.

Hvis nogen ved en fejl har taget Instanyl, kan de få de samme symptomer, som beskrevet tidligere for overdosering.

#### **Hvis du har glemt at bruge Instanyl**

Hvis du stadig har en igangværende gennembrudssmerter, kan du bruge Instanyl som foreskrevet af din læge. Ved ophør af dine gennembrudssmerter, skal du ikke bruge Instanyl, før næste episode med gennembrudssmerter opstår.

#### **Hvis du holder op med at bruge Instanyl**

Du skal stoppe med at bruge Instanyl, hvis du ikke længere har gennembrudssmerter. Du skal fortsætte med at tage din sædvanlige smertestillende medicin til behandling af dine cancersmerter. Kontakt lægen hvis du er i tvivl om den korrekte dosis af din sædvanlige medicin.

Du kan opleve abstinenssymptomer svarende til de mulige bivirkninger for Instanyl, når du stopper med at bruge Instanyl. Hvis du oplever abstinenssymptomer, skal du kontakte din læge. Din læge vil vurdere, om du har brug for medicin til at mindske eller fjerne abstinenssymptomerne.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Bivirkningerne vil ofte ophøre eller blive svagere i intensitet ved vedvarende brug af medicinen.

#### **Afbryd behandlingen og kontakt din læge, hospitalet eller skadestuen omgående, hvis du:**

- oplever alvorlige vejrtrækningsproblemer.
- har en rallende lyd, når du trækker vejret ind.
- har krampeagtige smerter.
- oplever voldsom svimmelhed.

#### **Disse bivirkninger kan være meget alvorlige.**

Andre indberettede bivirkninger ved brug af Instanyl:

#### **Almindelige bivirkninger** (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):

Søvnighed, svimmelhed der påvirker balancen, hovedpine, irritation i halsen, kvalme, opkastning, rødmen, kraftig varmekølehed, overdreven svedtendens.

#### **Ikke almindelige bivirkninger** (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):

Søvnløshed, dødsønske, krampeagtige muskelsammentrækninger, unormal eller ubehagelig følesans i huden, smagsforstyrrelser, transportsyge, lavt blodtryk, alvorlige vejrtrækningsproblemer, næseblod, sår i næsen, løbenæse, forstoppelse, betændelse i munden, mundtørhed, smerter i huden, hudkløe, feber.

#### **Hyppeghed ikke kendt** (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

Fald, diarré, krampeanfald (kramper), bevidstløshed, hævede arme og ben; se eller høre ting, der faktisk slet ikke er der (hallucinationer), stofafhængighed, stofmisbrug, træthed, utilpashed, seponeringssyndrom (der kan give sig til udtryk ved forekomsten af følgende bivirkninger: Kvalme, opkastning, diarré, angst, kulderystelser, rystebevægelse og sveden), åndenød.

Der er også rapporter om patienter, som har udviklet hul i næsesseptum, som er den væg, der adskiller næseborene.

Langvarig behandling med fentanyl under graviditet kan forårsage abstinenssymptomer hos det nyfødte barn, som kan være livstruende (se punkt 2).

Du skal fortælle det til din læge, hvis du oplever gentagne episoder med næseblod eller ubehag i næsen.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

**Den smertestillende medicin i Instanyl er meget stærk og kan være livstruende for børn. Instanyl skal opbevares utilgængeligt for børn. Læg altid næsesprayen i den børnesikrede æske efter brug.**

Brug ikke Instanyl efter den udløbsdato (EXP), der står på flasken. Udløbsdatoen (Exp) er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 30 °C. Opbevar næsesprayen opretstående. Må ikke nedfryses. Hvis Instanyl-næsesprayen er frossen, kan spraypumpen knække. Hvis du er usikker på, hvordan pumpen har været opbevaret, skal du tjekke spraypumpen inden brug.

Instanyl, som har passeret udløbsdatoen, eller som ikke længere skal bruges, kan stadig indeholde nok medicin til at skade andre personer, specielt børn. Du må ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden. Både brugte og ubrugte næsesprays skal kasseres efter lokale bestemmelser eller returneres til apoteket i den børnesikrede æske. Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Dette vil være medvirkende til at beskytte miljøet.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Instanyl næsespray, opløsning, indeholder**

Aktivt stof: fentanyl

50 mikrogram/dosis: 1 ml indeholder fentanylcitrat svarende til 500 mikrogram fentanyl. 1 pust (100 mikroliter) indeholder 50 mikrogram fentanyl.

100 mikrogram/dosis: 1 ml indeholder fentanylcitrat svarende til 1000 mikrogram fentanyl. 1 pust (100 mikroliter) indeholder 100 mikrogram fentanyl.

200 mikrogram/dosis: 1 ml indeholder fentanylcitrat svarende til 2000 mikrogram fentanyl. 1 pust (100 mikroliter) indeholder 200 mikrogram fentanyl.

Øvrige indholdsstoffer: Natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat, rensed vand.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Instanyl er en næsespray, opløsning. Opløsningen er klar og farveløs. Beholderen er en brun glasflaske med doseringspumpe.

Næsesprayen leveres i en børnesikret ydre æske og fås i tre forskellige pakningsstørrelser: 1,8 ml (svarende til 10 doser), 2,9 ml (svarende til 20 doser) og 5,0 ml (svarende til 40 doser).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Mærkningen af de tre styrker af Instanyl har hver deres farve:

50 mikrogram/dosis er orange

100 mikrogram/dosis er lilla

200 mikrogram/dosis er blågrøn

**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbæk Strand  
Danmark

**Fremstiller**

Curida AS  
Solbærvegen 5  
NO-2409 Elverum  
Norge

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Instanyl, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

**België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium  
Tél/Tel: +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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel.: +361 2707030

**Danmark**

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

**Malta**

TAKEDA HELLAS S.A.  
Tel: +30 210 6387800  
gr.info@takeda.com

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

Takeda Pharma sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 608 13 00

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082

**Portugal**

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

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba  
d.o.o.  
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 (Northern Ireland)**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om Instanyl på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSE AF INSTANYL NÆSESPRAY

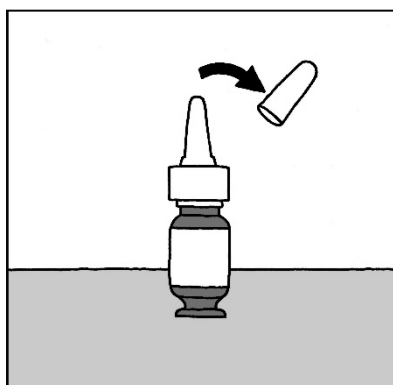
Læs følgende instruktioner grundigt for at lære at bruge Instanyl næsespray:

### Klargøring af Instanyl næsespray:

- Inden næsesprayeren bruges første gang:
  - Der skal pumpes 3 eller 4 gange (klargøring), indtil der kommer en fin tågesky.
- **Under denne klargøringsproces pumpes lægemiddel ud. Derfor:**
  - **Skal klargøring foretages på et sted med god udluftning.**
  - **Må du ikke pege næsesprayeren mod dig selv og andre.**
  - **Må du ikke pege næsesprayeren mod flader og genstande, som kan komme i kontakt med andre personer, især børn.**
- Hvis der er gået mere end 7 dage siden, du sidst har brugt Instanyl, skal pumpen klargøres igen med et enkelt tryk, inden næste dosis tages.

### Sådan skal du bruge Instanyl næsespray:

1. Puds din næse hvis den føles stoppet eller hvis du er forkølet.
2. Du skal sidde eller stå i oprejst position.
3. Fjern beskyttelseshætten fra næsesprayeren.



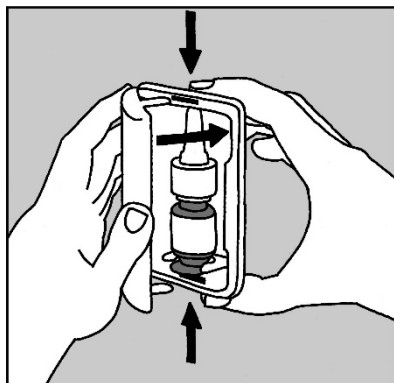
4. Hold næsesprayeren lodret.
5. Bøj hovedet let forover.
6. Luk et næsebor ved at trykke med en finger på siden af næsen og før sprayens spids op i det andet næsebor (ca. 1 cm). Det har ingen betydning hvilket næsebor du vælger. Hvis du efter 10 minutter er nødt til at tage en ekstra dosis for at opnå tilstrækkelig smertelindring, bør denne dosis tages i det modsatte næsebor.



7. Tryk pumpen hurtigt og helt ned én gang med to fingre, samtidig med at du trækker vejret gennem næsen. Du skal trykke pumpen helt i bund. Det er ikke sikkert, at du kan mærke medicinen i din næse, men du har fået den, når du har trykket på pumpen.
8. Rengør spidsen af næsesprayeren efter brug med en ren serviet, og kassér servietten bagefter.

Hvis du efter 10 minutter har behov for endnu en dosis Instanyl for at lindre smerterne, gentages trin 1 til 8 i det andet næsebor.

Anbring altid Instanyl i den børnesikrede æske efter brug. **Opbevares utilgængeligt for børn.**



Hold styr på, hvor mange doser du har brugt, og hvor mange du har tilbage i næsesprayeren, ved hjælp af dosistællerkortet, som følger med Instanyl næsesprayeren. Hver gang du bruger Instanyl næsespray, skal du eller din omsorgsperson udfylde oplysningerne på kortet.

**Hvis Instanyl næsesprayeren er blokeret eller ikke sprayer, som den skal:**

- Hvis den er blokeret, peger du sprayeren væk fra dig selv (og andre personer) og trykker hårdt ned på pumpen. Det skulle fjerne en eventuel blokering.
- Tal med apotekspersonalet, hvis næsesprayeren stadig ikke fungerer, som den skal. **Forsøg aldrig at reparere næsesprayeren selv eller skille den ad.** Det kan forårsage, at du får den forkerte dosis.



## Indlægsseddel: Information til brugeren

**Instanyl 50 mikrogram næsespray, opløsning, enkeltdosisbeholder**  
**Instanyl 100 mikrogram næsespray, opløsning, enkeltdosisbeholder**  
**Instanyl 200 mikrogram næsespray, opløsning, enkeltdosisbeholder**  
fentanyl

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Instanyl til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Instanyl
3. Sådan skal du bruge Instanyl
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### 1. Virkning og anvendelse

Instanyl indeholder det aktive stof fentanyl og tilhører gruppen af stærkt smertestillende medicin kaldet opioider. Opioider virker ved at blokere for smertesignaler til hjernen.

Instanyl virker hurtigt og bruges til lindring af gennembrudssmerter hos voksne cancerpatienter, som allerede er i behandling med opioider for deres baggrundssmerter. Gennembrudssmerter er en yderligere smerte, der kommer pludseligt, selvom du har taget din sædvanlige smertestillende opioidmedicin.

### 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Instanyl

#### Brug ikke Instanyl

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for fentanyl eller et af de øvrige indholdsstoffer (anført under pkt. 6).
- hvis du ikke regelmæssigt bruger ordineret medicin (opioider) (f.eks. codein, fentanyl, hydromorphon, morfin, oxycodon, pethidin), hver dag i henhold til et regelmæssigt skema, i mindst en uge, for at kontrollere din vedvarende smerte. Hvis du ikke har brugt denne slags medicin, må du ikke anvende Instanyl, fordi det kan øge risikoen for, at dit åndedræt kunne blive faretruende langsomt og/eller overfladisk eller endda helt ophøre.
- hvis du tager medicin, der indeholder natriumoxybat.
- hvis du lider af andre kortvarige smerter end gennembrudssmerter.
- hvis du har alvorlige vejtrækningsproblemer eller lider af en alvorlig obstruktiv lungesygdom.
- hvis du tidligere har fået strålebehandling i ansigtet.
- hvis du lider af tilbagevendende næseblod.

## **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Instanyl, især:

- hvis du lider af en længerevarende obstruktiv lungesygdom, kan din vejrtrækning blive hæmmet af Instanyl.
- hvis du har problemer med dit hjerte, især langsom puls, lavt blodtryk eller lille blodvolumen.
- hvis du har problemer med din lever eller dine nyrer.
- hvis du har problemer med din hjernefunktion, f.eks. på grund af en hjernesvulst, beskadigelse af hovedet eller forøget tryk i hjernen.
- hvis du nogensinde har udviklet binyreinsufficiens eller mangel på kønshormoner (androgenmangel) ved anvendelse af et opioid.
- hvis du eller nogen i din familie nogensinde har misbrugt eller været afhængig af alkohol, receptpligtige lægemidler eller ulovlige stoffer ("afhængighed").
- hvis du er ryger.
- hvis du nogensinde har haft problemer med din sindsstemning (depression, angst eller en personlighedsforstyrrelse) eller er blevet behandlet af en psykiater for andre psykiske problemer.
- hvis du tager medicin mod depression eller antipsykotiske midler (se også punktet "Brug af anden medicin sammen med Instanyl").
- hvis du tager lægemidler, som kaldes partielle agonister/antagonister f.eks. buprenorphin, nalbuphin og pentazocin (smertestillende medicin), da du kan komme til at opleve symptomer på seponeringssyndrom. Se punktet "Brug af anden medicin sammen med Instanyl" for at få yderligere oplysninger.
- hvis du bruger andre næsesprayprodukter, f.eks. mod almindelig forkølelse eller allergi.

### Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

Instanyl kan medføre søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser som for eksempel pauser i vejrtrækningen under søvn (søvnapnø) og søvnrelateret lavt iltindhold i blodet (hypoksæmi). Symptomerne kan blandt andet være pauser i vejrtrækningen under søvn, natlig opvågning på grund af åndenød, problemer med at sove igennem eller ekstrem døsigthed om dagen. Hvis du eller en anden person observerer disse symptomer, skal du kontakte lægen. Lægen kan overveje at nedsætte din dosis.

**Hvis du får problemer med at trække vejret, mens du er i behandling med Instanyl, er det meget vigtigt, at du straks kontakter lægen eller hospitalet.**

Kontakt lægen, hvis du, mens du bruger Instanyl:

- oplever smerter eller øget følsomhed for smerte (hyperalgesi), der ikke reagerer på en højere dosis af din medicin, som lægen har ordineret.
- oplever en kombination af følgende symptomer: kvalme, opkastning, anoreksi, træthed, svaghed, svimmelhed og lavt blodtryk. Sammen kan disse symptomer være tegn på en potentielt livstruende tilstand, der kaldes binyreinsufficiens, en tilstand, hvor binyrerne ikke danner nok hormoner.

Hvis du oplever tilbagevendende næseblod eller ubehag i næsen, når du er i behandling med Instanyl, skal du kontakte lægen, som kan overveje en alternativ behandling af dine gennembrudssmerter.

Gentagen brug af Instanyl kan føre til afhængighed og misbrug, hvilket kan resultere i en livstruende overdosis. Hvis du er bekymret for at blive afhængig af Instanyl, er det vigtigt, at du kontakter lægen.

## **Børn og unge**

Instanyl må ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

## **Brug af anden medicin sammen med Instanyl**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Virksomheden af Instanyl kan påvirke eller blive påvirket af anden medicin.

Vær ekstra forsigtig, hvis du er i behandling med nogle af følgende lægemidler:

- Lægemidler, som normalt kan gøre dig søvngig (har en sederende effekt) som sovemedicin, medicin til behandling af angst, antihistaminer eller beroligende medicin. Hvis du bruger sådanne lægemidler samtidigt med Instanyl, kan det medføre dyb bevidstløshed og påvirke din evne til at trække vejret, hvilket kan føre til koma og være livstruende.
- Lægemidler, som kan påvirke din krops evne til at nedbryde Instanyl, såsom:
  - ritanavir, nelfinavir, amprenavir og fosamprenavir (medicin til kontrol af HIV-infektion);
  - CYP3A4-hæmmere, som ketoconazol, itraconazol eller fluconazol (bruges til behandling af svampeinfektioner);
  - troleandomycin, clarithromycin eller erythromycin (medicin til behandling af bakterieinfektioner);
  - aprepitant (bruges til behandling af kraftig kvalme);
  - diltiazem og verapamil (medicin til behandling af forhøjet blodtryk og hjertesygdomme).
- Lægemidler, som kaldes monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere) (bruges ved svær depression), selv ved behandling med en MAO-hæmmer indenfor de seneste 2 uger.
- Risikoen for bivirkninger øges, hvis du tager medicin såsom visse former for medicin mod depression eller antipsykotiske midler. Instanyl kan påvirke disse lægemidler, og du kan opleve ændringer af din mentale status (f.eks. ophidselse, hallucinationer, koma) og andre virkninger som en kropstemperatur over 38 °C, øget hjertefrekvens, ustabil blodtryk og overdrevne reflekser, muskelstivhed, manglende koordination og/eller mave-tarm-symptomer (f.eks. kvalme, opkastning, diarré). Din læge vil fortælle dig, om Instanyl er egnet til dig.
- Lægemidler som kaldes partielle agonister/antagonister f.eks. buprenorfin, nalbuphin og pentazocin (smertestillende medicin). Du kan komme til at opleve symptomer på seponeringssyndrom (kvalme, opkastning, diarré, angst, kulderystelser, rystebevægelse og sveden).
- Andre lægemidler som anvendes via næsen, specielt oxymetazolin, xylometazolin eller tilsvarende medicin, som bruges til lindring af tilstoppet næse.

### **Brug af Instanyl sammen med mad, drikke og alkohol**

Drik ikke alkohol, mens du er i behandling med Instanyl, da det kan øge risikoen for alvorlige bivirkninger.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Instanyl bør ikke anvendes under graviditet, medmindre du har aftalt det med din læge.

Instanyl må ikke anvendes i forbindelse med fødsel, da fentanyl kan give alvorlige vejrtrækningsproblemer hos det nyfødte barn.

Fentanyl kan passere over i modermælken og kan forårsage bivirkninger hos det diende barn. Du må ikke anvende Instanyl, hvis du ammer. Du må først begynde at amme tidligst 5 dage efter den sidste dosis Instanyl.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Kør ikke bil eller motorcykel og lad være med at cykle. Lad være med at arbejde med værktøj eller maskiner. Instanyl kan medføre svimmelhed, døsigthed og synsforstyrrelser, som kan påvirke din evne til at føre motorkøretøjer eller betjene maskiner.

Pakningen er forsynet med en rød advarselstrekant. Det betyder, at Instanyl virker sløvende, og at det kan påvirke arbejdssikkerheden og evnen til at færdes sikkert i trafikken.

### 3. Sådan skal du bruge Instanyl

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Instanyldosis er uafhængig af din normale cancersmertebehandling.

Når du starter med at bruge Instanyl, vil du og din læge sammen finde frem til den dosis, som kan lindre dine gennembrudssmerter.

Den indledende dosis er et pust à 50 mikrogram i et næsebor, hver gang du oplever gennembrudssmerter. Ved fastlæggelsen af din rette dosis, vil lægen måske instruere dig i at skifte til en højere dosis.

Hvis dine gennembrudssmerter ikke er lindret efter 10 minutter, må du kun anvende ét pust mere til dette smerteanfald.

Generelt skal du vente 4 timer, inden du behandler en ny episode med gennembrudssmerter. I helt særlige tilfælde, hvor en ny episode opstår tidligere, kan du bruge Instanyl til at behandle den, men du skal vente mindst 2 timer, før du gør det. Hvis du jævnligt har episoder med gennembrudssmerter med kortere mellemrum end 4 timer, skal du kontakte din læge, da behandlingen af dine cancersmerter måske skal ændres.

Du kan anvende Instanyl til at behandle op til 4 tilfælde af gennembrudssmerter per dag.

Kontakt din læge, hvis du oplever flere end 4 tilfælde af gennembrudssmerter i løbet af en dag, da din sædvanlige behandling af cancersmerter måske skal ændres.

Du må ikke selv ændre din Instanyldosis eller doseringen af din sædvanlige smertestillende medicin. Ændring i dosering skal foretages i samråd med din læge.

Instanyl anvendes via næsen.

#### **Læs instruktioner vedrørende anvendelse i slutningen af indlægssedlen for at få mere at vide om brugen af Instanyl**

#### **Hvis du har brugt for meget Instanyl næsespray, eller hvis du tror, nogen ved en fejl har taget Instanyl**

Kontakt lægen, hospitalet eller skadestuen for rådgivning og risikovurdering, hvis du har brugt mere Instanyl, end du burde.

#### **Symptomer på overdosering er:**

Søvnighed, døsighed, svimmelhed, nedsat kropstemperatur, langsom puls, problemer med at koordinere arme og ben.

I alvorlige tilfælde, hvor du har taget for meget Instanyl, kan resultere i koma, sløvhed, kramper eller alvorlige vejrtrækningsproblemer (meget langsom eller overfladisk vejrtrækning).

Hvis du oplever nogle af ovenfor nævnte symptomer, skal du straks søge lægehjælp.

#### **Bemærkning til plejere**

Hvis du oplever at personen, som bruger Instanyl, pludselig har en langsom adfærd, har problemer med at trække vejret, eller du har svært ved at vække personen:

- Skal du straks ringe 112.
- Mens du venter på hjælp, skal du forsøge at holde personen vågen ved at tale til personen eller indimellem forsigtigt ruske personen.
- Hvis personen har problemer med at trække vejret, skal du opfordre personen til at trække vejret hvert 5-10 sekund.
- Hvis personen holder op med at trække vejret, skal du forsøge at genoplive hende/ham, indtil hjælpen når frem.

Hvis du tror, nogen ved en fejl har taget Instanyl, så søg straks læge. Prøv at holde personen vågen, indtil hjælpen når frem.

Hvis nogen ved en fejl har taget Instanyl, kan de få de samme symptomer, som beskrevet tidligere for overdosering.

#### **Hvis du har glemt at bruge Instanyl**

Hvis du stadig har en igangværende gennembrudssmerte, kan du bruge Instanyl som foreskrevet af din læge. Ved ophør af dine gennembrudssmerter, skal du ikke bruge Instanyl, før næste episode med gennembrudssmerter opstår.

#### **Hvis du holder op med at bruge Instanyl**

Du skal stoppe med at bruge Instanyl, hvis du ikke længere har gennembrudssmerter. Du skal fortsætte med at tage din sædvanlige smertestillende medicin til behandling af dine cancersmerter. Kontakt lægen hvis du er i tvivl om den korrekte dosis af din sædvanlige medicin.

Du kan opleve abstinenssymptomer svarende til de mulige bivirkninger for Instanyl, når du stopper med at bruge Instanyl. Hvis du oplever abstinenssymptomer, skal du kontakte din læge. Din læge vil vurdere, om du har brug for medicin til at mindske eller fjerne abstinenssymptomerne.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Bivirkningerne vil ofte ophøre eller blive svagere i intensitet ved vedvarende brug af medicinen.

#### **Afbryd behandlingen og kontakt din læge, hospitalet eller skadestuen omgående, hvis du:**

- oplever alvorlige vejrtrækningsproblemer
- har en rallende lyd, når du trækker vejret ind
- har krampeagtige smerter
- oplever voldsom svimmelhed

#### **Disse bivirkninger kan være meget alvorlige.**

Andre indberettede bivirkninger ved brug af Instanyl:

#### **Almindelige bivirkninger** (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):

Søvnighed, svimmelhed der påvirker balancen, hovedpine, irritation i halsen, kvalme, opkastning, rødmen, kraftig varmekøbsfølelse, overdreven svedtendens.

#### **Ikke almindelige bivirkninger** (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):

Søvnløshed, døsigthed, krampeagtige muskelsammentrækninger, unormal eller ubehagelig følesans i huden, smagsforstyrrelser, transportsyge, lavt blodtryk, alvorlige vejrtrækningsproblemer, næseblod, sår i næsen, løbenæse, forstoppelse, betændelse i munden, mundtørhed, smerter i huden, hudkløe, feber.

#### **Hyppighed ikke kendt** (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

Fald, diarré, krampeanfald (kramper), bevidstløshed, hævede arme og ben; se eller høre ting, der faktisk slet ikke er der (hallucinationer), stofafhængighed, stofmisbrug, træthed, utilpashed, seponeringssyndrom (der kan give sig til udtryk ved forekomsten af følgende bivirkninger Kvalme, opkastning, diarré, angst, kulderystelser, rystebevægelse og sveden), åndenød.

Der er også rapporter om patienter, som har udviklet hul i næsesseptum, som er den væg, der adskiller næseborene.

Langvarig behandling med fentanyl under graviditet kan forårsage abstinenssymptomer hos det nyfødte barn, som kan være livstruende (se punkt 2).

Du skal fortælle det til din læge, hvis du oplever gentagne episoder med næseblod eller ubehag i næsen.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

**Den smertestillende medicin i Instanyl er meget stærk og kan være livstruende for børn.**

**Instanyl skal opbevares utilgængeligt for børn.**

Brug ikke Instanyl efter den udløbsdato (EXP), der står på æske og enkeltdosisbeholder. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevar medicinen ved temperaturer under 30 °C. Opbevar blisterpakningen i den ydre karton.

Opbevares opretstående.

Instanyl kan skade andre personer, specielt børn. Du må ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden. Ubrugte enkeltdosisbeholdere bør returneres i den børnesikrede blisterpakning efter lokale retningslinjer eller returneres til apoteket. Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Dette vil være medvirkende til at beskytte miljøet.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Instanyl indeholder:**

Aktivt stof: fentanyl.

50 mikrogram: 1 dosis (100 mikroliter) indeholder fentanylcitrat svarende til 50 mikrogram fentanyl.

100 mikrogram: 1 dosis (100 mikroliter) indeholder fentanylcitrat svarende til 100 mikrogram fentanyl.

200 mikrogram: 1 dosis (100 mikroliter) indeholder fentanylcitrat svarende til 200 mikrogram fentanyl.

Øvrige indholdsstoffer: Natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat, vand til injektion.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Instanyl er en opløsning i en enkeltdosispraybeholder. Opløsningen er klar og farveløs.

Hver enkeltdosisbeholder indeholder 1 dosis og den leveres i en børnesikret blisterpakning.

Instanyl fås i pakningsstørrelser af 2, 6, 8, 10 enkeltdosisbeholdere.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Mærkningen af de tre styrker af Instanyl har hver deres farve:

50 mikrogram er orange.

100 mikrogram er lilla.

200 mikrogram er blågrøn.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbæk Strand

Danmark

**Fremstiller**

Curida AS  
Solbærvegen 5  
NO-2409 Elverum  
Norge

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Instanyl, skal du henvende dig til den lokale repræsentant.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Такеда България  
Тел.: + 359 2 958 27 36

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel.: +361 2707030

**Malta**

TAKEDA HELLAS S.A.  
Tel: +30 210 6387800  
gr.info@takeda.com

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

Takeda Pharma sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 608 13 00

**Portugal**

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

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba  
d.o.o.  
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 (Northern Ireland)**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

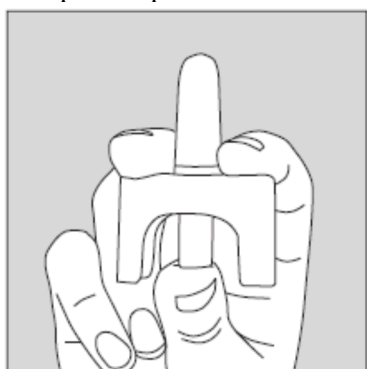
Du kan finde yderligere oplysninger om Instanyl på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside  
<http://www.ema.europa.eu/>.



## INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSE AF INSTANYL NÆSESPRAY ENKELTDOSIS

Læs følgende instruktioner grundigt for at lære at bruge Instanyl næsespray enkeltdosis:

- Hver enkeltdosisbeholder ligger i en forseglet børnesikret blisterpakning. Åbn ikke blisterpakningen før du er klar til at bruge næsesprayeren. Hver enkeltdosisbeholder indeholder kun en dosis Instanyl. Test ikke enkeltdosisbeholderen før brug.
- For at åbne pakningen, skal du klippe med en saks langs linjen (over saksesymbolet) på blisterpakningen. Hold på kanten af folien, træk folien tilbage og tag næsesprayeren ud.
- Puds din næse hvis den føles stoppet eller hvis du er forkølet.
- Hold enkeltdosisbeholderen forsigtigt og med din tommelfinger så den støtter stemplet i bunden, og din pege- og langefinger på hver sin side af næsesprayens spids (se tegning). Tryk ikke på stemplet endnu.



- Luk det ene næsebor ved at trykke med den ledige pegefinger på siden af næsen og før sprayens spids op i det modsatte næsebor (ca. 1 cm). Det har ingen betydning, hvilket næsebor du vælger. Hvis du efter 10 minutter er nødt til at tage en ekstra dosis for at opnå tilstrækkelig smertelindring, bør denne dosis tages i det modsatte næsebor.



- Hold dit hoved opret
- Udfør et fast tryk opad med din tommelfinger på stemplet for at frigive dosis samtidig med at du trækker vejret forsigtigt gennem næsen. Fjern herefter næsesprayeren fra næsen. Det er ikke sikkert, at du kan mærke medicinen i din næse, men du har fået den, når stemplet har været trykket ned.
- Din enkeltdosisbeholder er nu tom.

## Indlægsseddel: Information til brugeren

**Instanyl 50 mikrogram/dosis næsespray, opløsning**  
**Instanyl 100 mikrogram/dosis næsespray, opløsning**  
**Instanyl 200 mikrogram/dosis næsespray, opløsning**  
fentanyl

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Instanyl til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Instanyl
3. Sådan skal du bruge Instanyl
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Instanyl indeholder det aktive stof fentanyl og tilhører gruppen af stærkt smertestillende medicin kaldet opioider. Opioider virker ved at blokere for smertesignaler til hjernen.

Instanyl virker hurtigt og bruges til lindring af gennembrudssmerter hos voksne cancerpatienter, som allerede er i behandling med opioider for deres baggrundssmerter. Gennembrudssmerter er en yderligere smerte, der kommer pludseligt, selvom du har taget din sædvanlige smertestillende opioidmedicin.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Instanyl

##### Brug ikke Instanyl

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for fentanyl eller et af de øvrige indholdsstoffer (anført under pkt. 6).
- hvis du ikke regelmæssigt bruger ordineret medicin (opioider) (f.eks. codein, fentanyl, hydromorphon, morfin, oxycodon, pethidin), hver dag i henhold til et regelmæssigt skema, i mindst en uge, for at kontrollere din vedvarende smerte. Hvis du ikke har brugt denne slags medicin, må du ikke anvende Instanyl, fordi det kan øge risikoen for, at dit åndedræt kunne blive faretruende langsomt og/eller overfladisk eller endda helt ophøre.
- hvis du tager medicin, der indeholder natriumoxybat.
- hvis du lider af andre kortvarige smerter end gennembrudssmerter.
- hvis du har alvorlige vejtrækningsproblemer eller lider af en alvorlig obstruktiv lungesygdom.
- hvis du tidligere har fået strålebehandling i ansigtet.
- hvis du lider af tilbagevendende næseblod.

## Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Instanyl, især:

- hvis du lider af en længerevarende obstruktiv lungesygdom, kan din vejrtrækning blive hæmmet af Instanyl.
- hvis du har problemer med dit hjerte, især langsom puls, lavt blodtryk eller lille blodvolumen.
- hvis du har problemer med din lever eller dine nyrer.
- hvis du har problemer med din hjernefunktion, f.eks. på grund af en hjernesvulst, beskadigelse af hovedet eller forøget tryk i hjernen.
- hvis du nogensinde har udviklet binyreinsufficiens eller mangel på kønshormoner (androgenmangel) ved anvendelse af et opioid.
- hvis du eller nogen i din familie nogensinde har misbrugt eller været afhængig af alkohol, receptpligtige lægemidler eller ulovlige stoffer ("afhængighed").
- hvis du er ryger.
- hvis du nogensinde har haft problemer med din sindsstemning (depression, angst eller en personlighedsforstyrrelse) eller er blevet behandlet af en psykiater for andre psykiske problemer.
- hvis du tager medicin mod depression eller antipsykotiske midler (se også punktet "Brug af anden medicin sammen med Instanyl").
- hvis du tager lægemidler, som kaldes partielle agonister/antagonister f.eks. buprenorphin, nalbuphin og pentazocin (smertestillende medicin), da du kan komme til at opleve symptomer på seponeringssyndrom. Se punktet "Brug af anden medicin sammen med Instanyl" for at få yderligere oplysninger.
- hvis du bruger andre næsesprayprodukter, f.eks. mod almindelig forkølelse eller allergi.

### Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser

Instanyl kan medføre søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser som for eksempel pauser i vejrtrækningen under søvn (søvnapnø) og søvnrelateret lavt iltindhold i blodet (hypoksæmi). Symptomerne kan blandt andet være pauser i vejrtrækningen under søvn, natlig opvågning på grund af åndenød, problemer med at sove igennem eller ekstrem døsigdom om dagen. Hvis du eller en anden person observerer disse symptomer, skal du kontakte lægen. Lægen kan overveje at nedsætte din dosis.

**Hvis du får problemer med at trække vejret, mens du er i behandling med Instanyl, er det meget vigtigt, at du straks kontakter lægen eller hospitalet.**

Kontakt lægen, hvis du, mens du bruger Instanyl:

- oplever smerter eller øget følsomhed for smerte (hyperalgesi), der ikke reagerer på en højere dosis af din medicin, som lægen har ordineret.
- oplever en kombination af følgende symptomer: kvalme, opkastning, anoreksi, træthed, svaghed, svimmelhed og lavt blodtryk. Sammen kan disse symptomer være tegn på en potentielt livstruende tilstand, der kaldes binyreinsufficiens, en tilstand, hvor binyrerne ikke danner nok hormoner.

Hvis du oplever tilbagevendende næseblod eller ubehag i næsen, når du er i behandling med Instanyl, skal du kontakte lægen, som kan overveje en alternativ behandling af dine gennembrudssmerter.

Gentagen brug af Instanyl kan føre til afhængighed og misbrug, hvilket kan resultere i en livstruende overdosis. Hvis du er bekymret for at blive afhængig af Instanyl, er det vigtigt, at du kontakter lægen.

## Børn og unge

Instanyl må ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

## Brug af anden medicin sammen med Instanyl

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Virksomheden af Instanyl kan påvirke eller blive påvirket af anden medicin.

Vær ekstra forsigtig, hvis du er i behandling med nogle af følgende lægemidler:

- Lægemidler, som normalt kan gøre dig søvngig (har en sederende effekt) som sovemedicin, medicin til behandling af angst, antihistaminer eller beroligende medicin. Hvis du bruger sådanne lægemidler samtidigt med Instanyl, kan det medføre dyb bevidstløshed og påvirke din evne til at trække vejret, hvilket kan føre til koma og være livstruende.
- Lægemidler, som kan påvirke din krops evne til at nedbryde Instanyl, såsom:
  - ritanavir, nelfinavir, amprenavir og fosamprenavir (medicin til kontrol af HIV-infektion);
  - CYP3A4-hæmmere, som ketoconazol, itraconazol eller fluconazol (bruges til behandling af svampeinfektioner);
  - troleandomycin, clarithromycin eller erythromycin (medicin til behandling af bakterieinfektioner);
  - aprepitant (bruges til behandling af kraftig kvalme);
  - diltiazem og verapamil (medicin til behandling af forhøjet blodtryk og hjertesygdomme).
- Lægemidler, som kaldes monoaminooxidasehæmmere (MAO-hæmmere) (bruges ved svær depression), selv ved behandling med en MAO-hæmmer indenfor de seneste 2 uger.
- Risikoen for bivirkninger øges, hvis du tager medicin såsom visse former for medicin mod depression eller antipsykotiske midler. Instanyl kan påvirke disse lægemidler, og du kan opleve ændringer af din mentale status (f.eks. ophidselse, hallucinationer, koma) og andre virkninger som en kropstemperatur over 38 °C, øget hjertefrekvens, ustabil blodtryk og overdrevne reflekser, muskelstivhed, manglende koordination og/eller mave-tarm-symptomer (f.eks. kvalme, opkastning, diarré). Din læge vil fortælle dig, om Instanyl er egnet til dig.
- Lægemidler som kaldes partielle agonister/antagonister f.eks. buprenorphin, nalbuphin og pentazocin (smertestillende medicin). Du kan komme til at opleve symptomer på seponeringssyndrom (kvalme, opkastning, diarré, angst, kulderystelser, rystebevægelse og sveden).
- Andre lægemidler som anvendes via næsen, specielt oxymetazolin, xylometazolin eller tilsvarende medicin, som bruges til lindring af tilstoppet næse.

### **Brug af Instanyl sammen med mad, drikke og alkohol**

Drik ikke alkohol, mens du er i behandling med Instanyl, da det kan øge risikoen for alvorlige bivirkninger.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Instanyl bør ikke anvendes under graviditet, medmindre du har aftalt det med din læge.

Instanyl må ikke anvendes i forbindelse med fødsel, da fentanyl kan give alvorlige vejrtrækningsproblemer hos det nyfødte barn.

Fentanyl kan passere over i modermælken og kan forårsage bivirkninger hos det diende barn. Du må ikke anvende Instanyl, hvis du ammer. Du må først begynde at amme tidligst 5 dage efter den sidste dosis Instanyl.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Kør ikke bil eller motorcykel og lad være med at cykle.

Lad være med at arbejde med værktøj eller maskiner.

Instanyl kan medføre svimmelhed, døsigthed og synsforstyrrelser, som kan påvirke din evne til at føre motorkøretøjer eller betjene maskiner.

Pakningen er forsynet med en rød advarselstrekant. Det betyder, at Instanyl virker sløvende, og at det kan påvirke arbejdssikkerheden og evnen til at færdes sikkert i trafikken.

### 3. Sådan skal du bruge Instanyl

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Instanyldosis er uafhængig af din normale cancersmertebehandling.

Når du starter med at bruge Instanyl, vil du og din læge sammen finde frem til den dosis, som kan lindre dine gennembrudssmerter.

Den indledende dosis er et pust à 50 mikrogram i et næsebor, hver gang du oplever gennembrudssmerter. Ved fastlæggelsen af din rette dosis, vil lægen måske instruere dig i at skifte til en højere dosis.

Hvis dine gennembrudssmerter ikke er lindret efter 10 minutter, må du kun anvende ét pust mere til dette smerteanfald.

Generelt skal du vente 4 timer, inden du behandler en ny episode med gennembrudssmerter. I helt særlige tilfælde, hvor en ny episode opstår tidligere, kan du bruge Instanyl til at behandle den, men du skal vente mindst 2 timer, før du gør det. Hvis du jævnligt har episoder med gennembrudssmerter med kortere mellemrum end 4 timer, skal du kontakte din læge, da behandlingen af dine cancersmerter måske skal ændres.

Du kan anvende Instanyl til at behandle op til 4 tilfælde af gennembrudssmerter per dag.

Kontakt din læge, hvis du oplever flere end 4 tilfælde af gennembrudssmerter i løbet af en dag, da din sædvanlige behandling af cancersmerter måske skal ændres.

**Du må ikke selv ændre din Instanyldosis eller doseringen af din sædvanlige smertestillende medicin. Ændring i dosering skal foretages i samråd med din læge.**

Næsесpraybeholderen har en elektronisk dosistæller, og er forsynet med en låsemekanisme, der virker mellem doser for at nedsætte risikoen for høj dosis og gøre det nemmere for dig at bruge den korrekt. Dosistælleren gør det muligt for dig og din læge at holde øje med og tilpasse din brug af Instanyl. Efter indtagelse af to doser inden for 60 minutter låses spraybeholderen i 2 timer fra indtagelse af første dosis, inden den næste dosis kan tages.

Instanyl anvendes via næsen.

**Læs instruktioner vedrørende anvendelse i slutningen af indlægssedlen for at få mere at vide om brugen af næsesprayen.**

**Hvis du har brugt for meget Instanyl næsespray, eller hvis du tror, nogen ved en fejl har taget Instanyl**

Kontakt lægen, hospitalet eller skadestuen for rådgivning og risikovurdering, hvis du har brugt mere Instanyl, end du burde.

**Symptomer på overdosering er:**

Søvnighed, døsigthed, svimmelhed, nedsat kropstemperatur, langsom puls, problemer med at koordinere arme og ben.

I alvorlige tilfælde, hvor du har taget for meget Instanyl, kan resultere i koma, sløvhed, kramper eller alvorlige vejrtrækningsproblemer (meget langsom eller overfladisk vejrtrækning).

Hvis du oplever nogle af ovenfor nævnte symptomer, skal du straks søge lægehjælp.

**Bemærkning til plejere**

Hvis du oplever at personen, som bruger Instanyl, pludselig har en langsom adfærd, har problemer med at trække vejret, eller du har svært ved at vække personen:

- Skal du straks ringe 112 for hjælp.

- Mens du venter på hjælp, skal du forsøge at holde personen vågen ved at tale til personen eller indimellem forsigtigt ruske personen.
- Hvis personen har problemer med at trække vejret, skal du opfordre personen til at trække vejret hvert 5-10 sekund.
- Hvis personen holder op med at trække vejret, skal du forsøge at genoplive hende/ham, indtil hjælpen når frem.

Hvis du tror, nogen ved en fejl har taget Instanyl, så søg straks læge. Prøv at holde personen vågen, indtil hjælpen når frem.

Hvis nogen ved en fejl har taget Instanyl, kan de få de samme symptomer, som beskrevet tidligere for overdosering.

#### **Hvis du har glemt at bruge Instanyl**

Hvis du stadig har en igangværende gennembrudssmerte, kan du bruge Instanyl som foreskrevet af din læge. Ved ophør af dine gennembrudssmerter, skal du ikke bruge Instanyl, før næste episode med gennembrudssmerter opstår.

#### **Hvis du holder op med at bruge Instanyl**

Du skal stoppe med at bruge Instanyl, hvis du ikke længere har gennembrudssmerter. Du skal fortsætte med at tage din sædvanlige smertestillende medicin til behandling af dine cancersmerter. Kontakt lægen hvis du er i tvivl om den korrekte dosis af din sædvanlige medicin.

Du kan opleve abstinenssymptomer svarende til de mulige bivirkninger for Instanyl, når du stopper med at bruge Instanyl. Hvis du oplever abstinenssymptomer, skal du kontakte din læge. Din læge vil vurdere, om du har brug for medicin til at mindske eller fjerne abstinenssymptomerne.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Bivirkningerne vil ofte ophøre eller blive svagere i intensitet ved vedvarende brug af medicinen.

#### **Afbryd behandlingen og kontakt din læge, hospitalet eller skadestuen omgående, hvis du:**

- oplever alvorlige vejrtrækningsproblemer.
- har en rallende lyd, når du trækker vejret ind.
- har krampeagtige smerter.
- oplever voldsom svimmelhed.

#### **Disse bivirkninger kan være meget alvorlige.**

Andre indberettede bivirkninger ved brug af Instanyl:

#### **Almindelige bivirkninger** (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):

Søvnighed, svimmelhed der påvirker balancen, hovedpine, irritation i halsen, kvalme, opkastning, rødmen, kraftig varmekøbsfølelse, overdreven svedtendens.

#### **Ikke almindelige bivirkninger** (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):

Søvnløshed, døsigthed, krampagtige muskelsammentrækninger, unormal eller ubehagelig følesans i huden, smagsforstyrrelser, transportsyge, lavt blodtryk, alvorlige vejrtrækningsproblemer, næseblod, sår i næsen, løbenæse, forstoppelse, betændelse i munden, mundtørhed, smerter i huden, hudklø, feber.

#### **Hyppeghed ikke kendt** (hyppegheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

Fald, diarré, krampeanfald (krammer), bevidstløshed, hævede arme og ben; se eller høre ting, der faktisk slet ikke er der (hallucinationer), stofafhængighed, stofmisbrug, træthed, utilpashed, seponeringssyndrom (der kan give sig til udtryk ved forekomsten af følgende bivirkninger: Kvalme, opkastning, diarré, angst, kulderystelser, rystebevægelse og sveden), åndenød.

Der er også rapporter om patienter, som har udviklet hul i næsesseptum, som er den væg, der adskiller næseborene.

Langvarig behandling med fentanyl under graviditet kan forårsage abstinenssymptomer hos det nyfødte barn, som kan være livstruende (se punkt 2).

Du skal fortælle det til din læge, hvis du oplever gentagne episoder med næseblod eller ubehag i næsen.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

**Den smertestillende medicin i Instanyl er meget stærk og kan være livstruende for børn. Instanyl skal opbevares utilgængeligt for børn. Luk altid næsesprayen efter brug ved at sætte den børnesikrede hætte på igen.**

Brug ikke Instanyl efter den udløbsdato (EXP), der står på næsesprayen. Udløbsdatoen (Exp) er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 30 °C. Opbevar næsesprayen opretstående. Må ikke nedfryses. Hvis Instanyl-næsesprayen er frossen, kan spraypumpen knække. Hvis du er usikker på, hvordan pumpen har været opbevaret, skal du tjekke spraypumpen inden brug.

Instanyl, som har passeret udløbsdatoen, eller som ikke længere skal bruges, kan stadig indeholde nok medicin til at skade andre personer, specielt børn.



Denne beholder er mærket i henhold til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv om affald af elektrisk og elektronisk udstyr (WEEE). Du må ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden. Alle brugte eller ubrugte næsesprays skal returneres og bortskaffes i henhold til de lokale retningslinjer eller returneres til apoteket. Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Dette vil være medvirkende til at beskytte miljøet.



## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Instanyl næsespray, opløsning, indeholder**

Aktivt stof: fentanyl

50 mikrogram/dosis: 1 ml indeholder fentanylcitrat svarende til 500 mikrogram fentanyl. 1 pust (100 mikroliter) indeholder 50 mikrogram fentanyl.

100 mikrogram/dosis: 1 ml indeholder fentanylcitrat svarende til 1000 mikrogram fentanyl. 1 pust (100 mikroliter) indeholder 100 mikrogram fentanyl.

200 mikrogram/dosis: 1 ml indeholder fentanylcitrat svarende til 2000 mikrogram fentanyl. 1 pust (100 mikroliter) indeholder 200 mikrogram fentanyl.

Øvrige indholdsstoffer: Natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat, rensset vand.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Instanyl DoseGuard er en næsespray, opløsning. Opløsningen er klar og farveløs. Pakningen består af en næsespraybeholder med en doseringspumpe, et elektronisk display, en dosistæller, en indbygget låsemekanisme og en børnesikret hætte.

Næsesprayen leveres i tre forskellige pakningsstørrelser: 3,2 ml (svarer til 20 doser), 4,3 ml (svarer til 30 doser) og 5,3 ml (svarer til 40 doser).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Mærkningen af de tre styrker af Instanyl har hver deres farve:

50 mikrogram/dosis er orange

100 mikrogram/dosis er lilla

200 mikrogram/dosis er blågrøn

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbæk Strand

Danmark

### **Fremstiller**

Curida AS

Solbærvegen 5

NO-2409 Elverum

Norge

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Instanyl, skal du henvende dig til den lokale repræsentant.

### **België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium

Tél/Tel: +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

### **Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

### **Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.

Tel: + 420 234 722 722

### **Magyarország**

Takeda Pharma Kft.

Tel.: +361 2707030

### **Danmark**

Takeda Pharma A/S

Tlf: +45 46 77 11 11

### **Malta**

TAKEDA HELLAS S.A.

Tel: +30 210 6387800

gr.info@takeda.com

### **Deutschland**

Takeda GmbH

Tel: +49 (0) 800 825 3325

medinfoEMEA@takeda.com

### **Nederland**

Takeda Nederland B.V.

Tel: +31 20 203 5492

medinfoEMEA@takeda.com

### **Eesti**

Takeda Pharma AS

Tel: +372 6177 669

info@takeda.ee

### **Norge**

Takeda AS

Tlf: +47 6676 3030

infor norge@takeda.com



**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082

**Österreich**

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

**Polska**

Takeda Pharma sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 608 13 00

**Portugal**

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

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba  
d.o.o.  
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**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

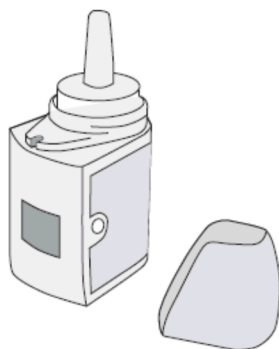
Du kan finde yderligere oplysninger om Instanyl på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

## INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSE AF INSTANYL

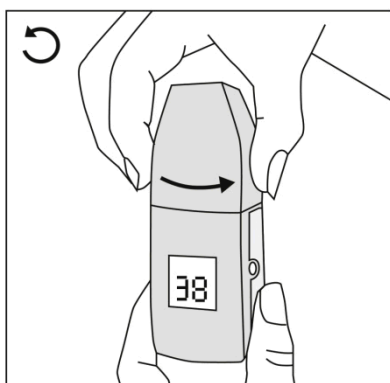
Læs følgende instruktioner grundigt for at lære at bruge Instanyl næsespray.

### Instanyl næsespray har:

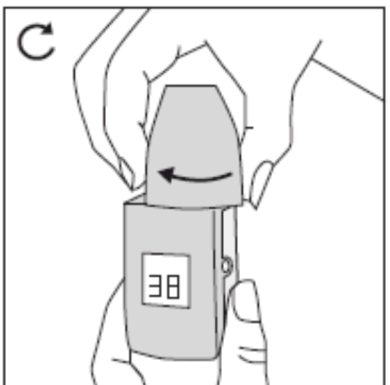
- En indbygget låsemekanisme, som styrer, hvor ofte næsesprayeren kan bruges
- En børnesikret hætte, som skal sættes på næsesprayeren, når den ikke bruges
- Et elektronisk display, som:
  - giver oplysninger om antallet af klargøringspump
  - viser antallet af tilbageværende doser
  - viser om næsesprayeren er låst eller klar til brug



### Sådan fjernes den børnesikrede hætte og sættes på igen



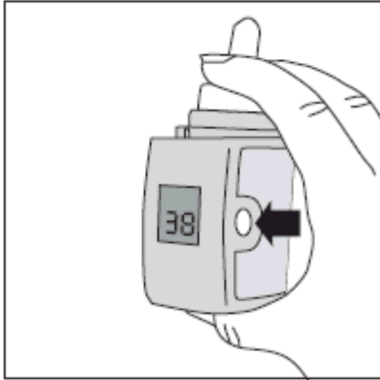
Fjern den børnesikrede hætte ved at trykke på begge sider af hættens, dreje hættens mod uret og løfte den af.



Hættens sættes på igen ved at placere den på næsesprayeren og dreje den med uret.

**Luk altid næsesprayeren efter brug ved at sætte den børnesikrede hætte på igen.**

## Klargøring af Instanyl næsespray



Inden næsesprayeren bruges første gang, skal du pumpes på den 5 gange (klargøre den) for at den giver en rigtig dosis Instanyl.

**Under denne klargøringsproces pumpes lægemiddel ud. Derfor:**

**Skal klargøring foretages på et sted med god udluftning.**

**Må du ikke pege næsesprayeren mod dig selv eller andre.**

**Må du ikke pege næsesprayeren mod flader og genstande, som kan komme i kontakt med andre personer, især børn.**



1. Tryk på den hvide knap på siden af næsesprayeren. Nu tændes displayet og viser 'P5'.
2. Hold næsesprayeren lodret med spidsen opad og pump én gang op i luften. Displayet viser nu 'P4', og der fremkommer et hængelåssymbol.
3. Når hængelåssymbolet begynder at blinke, skal du trykke på den hvide knap i siden, hvorefter symbolet forsvinder i displayet.
4. Hold næsesprayeren lodret med spidsen opad og pump op i luften igen. Displayet viser nu 'P3' og hængelåssymbolet igen.
5. Gentag denne procedure for 'P2' og 'P1' (tryk på den hvide knap og på pumpen) indtil displayet begynder at vise antallet af doser i næsesprayeren (dvs. 20, 30 eller 40 doser) og et blinkende hængelåssymbol.



Næsesprayeren er nu klar til brug.

Afhængigt af pakningsvarianten kan det første tal være 20, 30 eller 40.

## Sådan bruges Instanyl næsespray

Næsesprayen kan kun bruges, når hængelåssymbolet er væk fra i displayet.



1. Puds din næse, hvis den føles stoppet, eller hvis du er forkølet.
2. Du skal sidde eller stå opret.
3. Hold næsesprayen lodret.
4. Tryk på den hvide knap på siden af næsesprayen (det blinkende hængelåssymbol forsvinder).
5. Bøj hovedet let fremover.
6. Luk det ene næsebor ved at trykke en finger på siden af næsen og før sprayens spids op i det modsatte næsebor.
7. Tryk pumpen helt ned med to fingre én gang, samtidig med at du trækker vejret gennem næsen.
8. Du hører en klikkende lyd, når pumpen er trykket helt i bund, og næsesprayen har leveret dosen.
9. Displayet tæller ét nummer ned, og hængelåssymbolet vises kortvarigt.
10. Hvis du efter 10 minutter har brug for en ny dosis Instanyl for at lindre dine smerter, skal du gentage trin 1 - 7 i det andet næsebor.
11. Husk at rengøre næsesprayens spids efter brug med en ren serviet, og smid derefter servietten ud.

**Husk at trykke på den hvide knap på siden, inden du pumper væske ud.**

**Husk altid at sætte den børnesikrede hætte tilbage på næsesprayen og luk den efter brug.**



Næsesprayen kan levere op til to doser for hver episode med gennembrudssmerter.

Næsesprayen låser efter den anden dosis inden for 1 time. Hængelåssymbolet vises i displayet sammen med et nedtællingssymbol, som viser hvor lang tid der er tilbage af låsningsperioden (hver sort markering repræsenterer 10 minutter).

Når tiden er gået, begynder hængelåssymbolet af blinke. Næsesprayen er nu klar til brug, når næste episode med gennembrudssmerter opstår.

Du bør vente i 4 timer, inden du tager medicin for næste episode af gennembrudssmerter.

Du kan bruge Instanyl til at behandle op til 4 episoder med gennembrudssmerter pr. dag. Hvis du oplever mere end 4 episoder med gennembrudssmerter pr. dag, skal du kontakte din læge, da der muligvis er brug for at ændre din sædvanlige behandling for cancersmerter.

Næsesprayen er tom, når displayet viser '0', og hængelåssymbolet vises.

Du må ikke smide rester af Instanyl i afløbet, toiletet eller skraldespanden. Brugte og ubrugte næsesprays skal returneres systematisk og bortskaffes i henhold til de lokale retningslinjer eller returneres til apoteket. Spørg på apoteket.



Hvis der er gået mere end 7 dage siden Instanyl har været brugt, skal næsesprayen klargøres med et enkelt pump, inden næste dosis tages. Dette er vist med et 'P' på displayet.

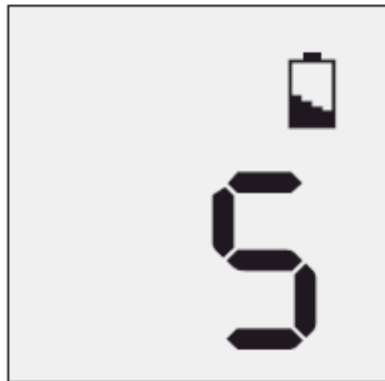
**Under denne klargøringsproces pumpes lægemiddel ud.  
Derfor:**

**Skal klargøring foretages på et sted med god udluftning.**

**Må du ikke pege næsesprayen mod dig selv eller andre.**

**Må du ikke pege næsesprayen mod flader og genstande, som kan komme i kontakt med andre personer, især børn.**

Efter klargøring viser displayet det antal doser, der er tilbage, og næsesprayen er igen klar til brug.



Hvis displayet viser et batterisymbol, betyder det, at batteriet er ved at være opbrugt. Antallet af doser i displayet skifter til '5'. Det er det omtrentlige antal doser, der kan pumpes fra næsesprayen, før batteriniveauet er for lavt, og displayet slukker. Hvis batterisymbolet vises i displayet, anbefales du at kontakte din læge for at få en ny næsespray.

Symboler i det elektroniske display	Forklaring
	<p>Du skal pumpe på næsesprayen 5 gange (klargøre den), inden den kan bruges (se afsnittet 'Klargøring af Instanyl næsespray'). Displayet tæller ned efter hvert tryk på pumpen (P5, P4, P3, P2 og P1). Næsesprayen er klar, når displayet viser antallet af doser (dvs. 20, 30 eller 40 doser).</p> <p>Følg ovenstående sikkerhedsanvisninger ved klargøring.</p>
	<p>Der er gået mere end 7 dage, siden næsesprayen sidst har været brugt. 'P' symbolet forsvinder fra displayet, når næsesprayen klargøres igen med ét pump.</p> <p>Følg ovenstående sikkerhedsanvisninger ved klargøring</p>
	<p><b>HÆNGELÅS-symbol</b> Næsesprayen er låst og kan ikke bruges. Hængelåssymbolet begynder at blinke, når låsningsperioden er udløbet. Symbolet forsvinder i displayet ved tryk på den hvide knap på siden af næsesprayen.</p>
	<p><b>NEDTÆLLINGSUR-symbol</b> Viser, hvor lang tid der er tilbage af låsningsperioden. Nedtællingsuret tæller ned. Hver sort afmærkning repræsenterer 10 minutter. Den maksimale låsningsperiode er 2 timer. NEDTÆLLINGSUR-symbolet vises sammen med HÆNGELÅS-symbolet.</p>
	<p>Antallet af doser, der er tilbage i næsesprayen. Efter hver dosis tælles der ned i displayet. Afhængigt af pakningsvarianten kan det første tal være 20, 30 eller 40.</p>
	<p><b>BATTERI-symbol</b> Batteriet er ved at være opbrugt. Antallet af doser i displayet skifter til 5. Det er det omtrentlige antal doser, der kan pumpes fra næsesprayen, før batteriniveauet er for lavt, og displayet slukker. Batteriet kan ikke udskiftes, og du skal have en ny næsespray.</p>

**Hvis du oplever, at næsesprayen ikke virker som beskrevet i "Instruktioner vedrørende anvendelse", skal du kontakte din læge eller apoteket.**