

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Instanyl 50 mikrograma/doza sprej za nos, otopina
Instanyl 100 mikrograma/doza sprej za nos, otopina
Instanyl 200 mikrograma/doza sprej za nos, otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Instanyl 50 mikrograma/doza sprej za nos, otopina

Jedan ml otopine sadrži fentanilcitrat što odgovara 500 mikrograma fentanila.
1 doza (100 mikrolitara) sadrži 50 mikrograma fentanila.

Instanyl 100 mikrograma/doza sprej za nos, otopina

Jedan ml otopine sadrži fentanilcitrat što odgovara 1000 mikrograma fentanila.
1 doza (100 mikrolitara) sadrži 100 mikrograma fentanila.

Instanyl 200 mikrograma/doza sprej za nos, otopina

Jedan ml otopine sadrži fentanilcitrat što odgovara 2000 mikrograma fentanila.
1 doza (100 mikrolitara) sadrži 200 mikrograma fentanila.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sprej za nos, otopina (sprej za nos)
Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Instanyl je indiciran za zbrinjavanje probojne boli u odraslih koji već uzimaju opioidnu terapiju održavanja zbog kronične karcinomske boli. Probojna bol je prolazna egzacerbacija boli koja se javlja povrh inače kontrolirane trajne boli.

Bolesnicima koji uzimaju opioidnu terapiju održavanja smatraju se oni koji uzimaju barem 60 mg oralnog morfina dnevno, barem 25 mikrograma transdermalnog fentanila na sat, barem 30 mg oksikodona dnevno, barem 8 mg oralnog hidromorfona dnevno ili ekvivalentnu analgetsku dozu drugog opioida tijekom jednog tjedna ili dulje.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni opioidne terapije u bolesnika s karcinomom. Liječnici trebaju imati na umu mogućnost zlorabe, pogrešne primjene, ovisnosti i predoziranja fentanilom (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Dozu treba individualno titrirati do one koja pruža adekvatnu analgeziju uz prihvatljive nuspojave. Tijekom titracije doze bolesnike se mora pažljivo pratiti.

Titracija do veće doze zahtijeva nadzor zdravstvenog radnika. U slučaju da se ne postigne odgovarajuća kontrola boli, potrebno je razmotriti mogućnost razvoja hiperalgezije, tolerancije i progresije osnovne bolesti (vidjeti dio 4.4).

Doza lijeka Instanyl za liječenje probojne boli u kliničkim ispitivanjima nije ovisila o dnevnoj dozi opioida u terapiji održavanja (vidjeti dio 5.1).

Maksimalna dnevna doza: Liječenje do četiri epizode probojne boli, svaka s ne više od dvije doze razdvojene najmanje 10 minuta.

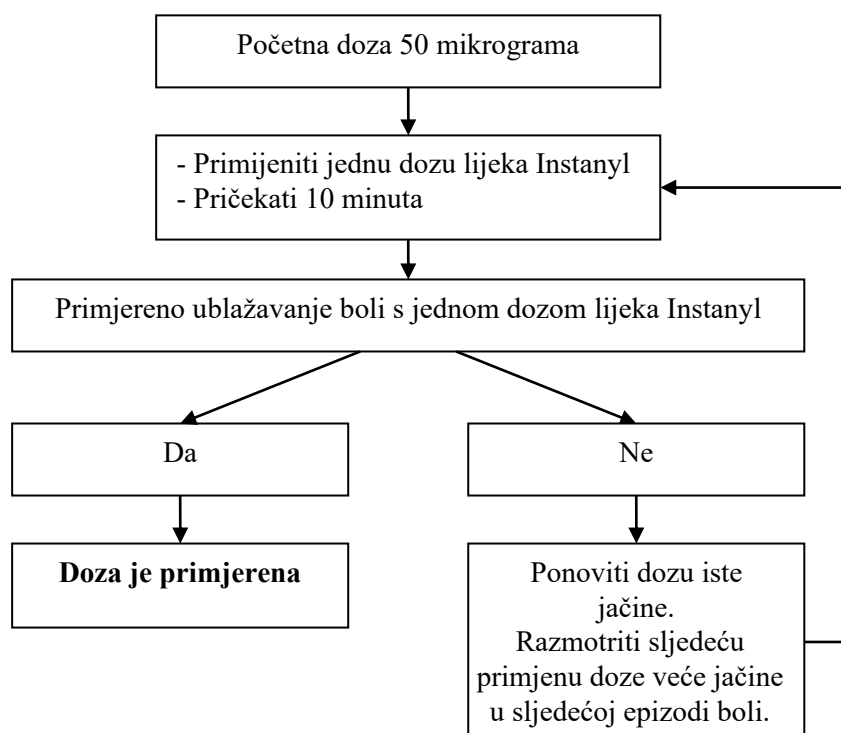
I u fazi titracije i u terapiji održavanja bolesnici trebaju pričekati 4 sata prije liječenja sljedeće epizode probojne boli lijekom Instanyl. U iznimnim slučajevima kad se nova epizoda pojavi ranije, bolesnici mogu primijeniti Instanyl kako bi je ublažili, ali moraju pričekati najmanje 2 sata prije nego što to učine. Ukoliko se epizode probojne boli često javljaju u razmacima kraćim od 4 sata, ili u više od četiri epizode probojne boli unutar 24 sata, potrebno je razmotriti prilagodbu doze osnovne opioidne terapije nakon ponovne procjene boli.

Titracija doze

Očekuje se da je prije titracije lijeka Instanyl trajna bol kod bolesnika kontrolirana primjenom kronične opioidne terapije, te da se epizode probojne boli ne javljaju češće od četiri puta dnevno.

Način titracije

Terapiju treba započeti jednom dozom jačine 50 mikrograma u jednu nosnicu, te je prema potrebi postupno povećavati kroz raspon dostupnih jačina lijeka (50, 100 i 200 mikrograma). Ako adekvatna analgezija nije postignuta, ista se doza može ponovno primijeniti nakon najmanje 10 minuta. Svaki korak u titraciji (jačinu doze) treba ocijeniti u nekoliko epizoda.



Terapija održavanja

Nakon što se prethodno opisanim koracima odredi doza, bolesnika treba održavati na utvrđenoj jačini doze lijeka Instanyl. Ukoliko je olakšanje boli nedovoljno, dodatna doza iste jačine lijeka može se uzeti nakon najmanje 10 minuta.

Prilagodba doze

Općenito se doza održavanja lijeka Instanyl treba povisiti ako je bolesniku kroz nekoliko uzastopnih epizoda probojne boli potrebno više od jedne doze po epizodi.

Ukoliko se epizode probojne boli često javljaju u razmacima kraćim od 4 sata, ili u više od četiri epizode probojne boli unutar 24 sata potrebno je razmotriti prilagodbu doze osnovne opioidne terapije nakon ponovne procjene boli.

U slučaju loše podnošljivosti i ustrajnih nuspojava, jačinu doze treba smanjiti ili liječenje lijekom Instanyl zamijeniti drugim analgeticima.

Prekid terapije

Primjenu lijeka Instanyl treba odmah prekinuti ako bolesnik više ne pati od epizoda probojne boli. Trajnu terapiju kronične boli treba nastaviti kako je propisano.

Ako je potrebno prekinuti svu terapiju opioidima, bolesnika mora nadzirati liječnik jer je zbog izbjegavanja mogućih simptoma naglog ustezanja doze opioida potrebno postupno titrirati na niže.

Posebne populacije bolesnika

Starija i kahektična populacija

Podaci o farmakokinetici, djelotvornosti i sigurnosti lijeka Instanyl u bolesnika starijih od 65 godina su ograničeni. Stariji bolesnici mogu imati smanjeni klirens, produljeni poluvijek i veću osjetljivost na fentanil u odnosu na mlađe bolesnike. Podaci o farmakokinetici fentanila u kahektičnih bolesnika (bolesnici narušenog zdravstvenog stanja) su ograničeni. Kahektični bolesnici mogu imati smanjeni klirens fentanila. Stoga je potreban oprez u liječenju starijih, kahektičnih bolesnika ili bolesnika narušenog zdravstvenog stanja.

U kliničkim ispitivanjima je titrirana učinkovita doza kod starijih bolesnika težila biti niža od one kod bolesnika mlađih od 65 godina. Kod starijih bolesnika dozu treba titrirati s posebnim oprezom.

Oštećenje funkcije jetre

Kod bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre Instanyl treba primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Kod bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega Instanyl treba primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Instanyl u djece u dobi do 18 godina nisu još ustanovljene.

Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Instanyl se primjenjuje isključivo nazalno.

Preporučuje se da pri primjeni lijeka Instanyl bolesnik uspravno sjedi ili stoji.

Nakon svake primjene potrebno je očistiti nastavak spreja za nos.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Prije prve primjene lijeka Instanyl, sprej za nos mora se pripremiti ispuštanjem doza u zrak sve do pojave fine maglice; obično su za to potrebna 3 do 4 potiska spreja za nos.

Ako se proizvod ne koristi tijekom razdoblja duljeg od 7 dana, prije uzimanja sljedeće doze sprej za nos je potrebno ponovno pripremiti ispuštanjem jedne doze u zrak.

Tijekom postupka pripreme spreja istiskuje se lijek. Stoga bolesnika treba uputiti da pripremu spreja mora provesti u dobro prozračenom prostoru raspršujući lijek u smjeru suprotnom od bolesnika i drugih osoba i podalje od površina i predmeta koji bi mogli doći u doticaj s drugim osobama, posebice djecom.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici koji se ne nalaze na terapiji održavanja opioidima jer postoji povećan rizik od respiratorne depresije.

Liječenje druge akutne boli osim probojne boli.

Bolesnici liječeni lijekovima koji sadrže natrijev oksibat.

Teška respiratorna depresija ili teška opstruktivna bolest pluća.

Ranija radioterapija lica.

Ponavljajuće epizode krvarenja iz nosa (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Depresija disanja

Fentanil može izazvati klinički značajnu depresiju disanja, te se kod bolesnika mora obratiti pažnju na takvo djelovanje. Bolesnici s boli koji uzimaju kroničnu opioidnu terapiju razvijaju toleranciju na respiratornu depresiju, te stoga kod njih rizik respiratorne depresije može biti niži. Istovremena primjena drugih depresora središnjeg živčanog sustava može povećati rizik depresije disanja (vidjeti dio 4.5).

Kronična plućna bolest

Kod bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti nuspojave fentanila mogu biti teže. Kod tih bolesnika opioidi mogu smanjiti nagon za disanjem.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Fentanil treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetre ili bubrega. Utjecaj poremećaja funkcije jetre i bubrega na farmakokinetiku lijeka Instanyl nije ispitan; međutim, poznato je da oštećena funkcija bubrega ili jetre mijenjaju klirens fentanila nakon intravenske primjene zbog promjena metaboličkog klirensa i proteina plazme.

Povišen intrakranijalni tlak

Fentanil treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika sa znakovima povišenog intrakranijalnog tlaka, poremećajima svijesti ili komom.

Instanyl treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika s tumorom mozga ili ozljedom glave.

Srčana bolest

Primjena fentanila može biti povezana s bradikardijom. U bolesnika s prijašnjim ili postojećim bradiaritmijama treba ga stoga koristiti s oprezom. Opioidi mogu izazvati hipotenziju, a naročito u bolesnika s hipovolemijom. Instanyl stoga treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika s hipotenzijom i/ili hipovolemijom.

Serotoninski sindrom

Preporučuje se oprez kod istovremene primjene lijeka Instanyl i lijekova koji utječu na serotonergički neurotransmitorski sustav.

Do razvoja serotoninskog sindroma potencijalno opasnog po život može doći pri istovremenoj primjeni serotonergičkih lijekova kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) te lijekova koji narušavaju metabolizam serotonina (uključujući inhibitore monoaminoooksidaze [MAOI]). Do njegove pojave može doći pri primjeni preporučene doze.

Serotoninski sindrom može uključivati promjene mentalnog statusa (npr. agitaciju, halucinacije, komu), autonomnu nestabilnost (npr. tahikardiju, nestabilan krvni tlak, hipertermiju), neuromuskularne poremećaje (npr. hiperrefleksiju, nekoordiniranost, rigidnost) i/ili gastrointestinalne simptome (npr. mučninu, povraćanje, proljev).

Ako se posumnja na pojavu serotoninskog sindroma treba prekinuti liječenje lijekom Instanyl.

Hiperalgizija

Kao i kod drugih opioida, u slučaju da kontrola boli kao odgovor na povišenu dozu fentanila nije zadovoljavajuća, potrebno je razmotriti vjerojatnost razvoja hiperalgizije izazvane opioidima. Može biti indicirano sniziti dozu fentanila, prekinuti terapiju fentanilom ili ponovno procijeniti liječenje.

Nazalne tegobe

Ako se tijekom primjene lijeka Instanyl javljaju uzastopne epistakse ili neugode u nosu, treba razmisliti o alternativnom načinu primjene terapije za probojnu bol.

Prehlada

Ukupna izloženost fentanilu kod ispitanika s prehladom bez prethodne primjene intranazalnog vazokonstriktora je usporediva s onom kod zdravih ispitanika. Za istovremenu primjenu intranazalnog vazokonstriktora vidjeti dio 4.5.

Poremećaj povezan s korištenjem opioida (zloraba i ovisnost)

Nakon ponavljane primjene opioida poput fentanila mogu se javiti tolerancija i fizička i/ili psihička ovisnost. Međutim, poznato je da se nakon terapijske upotrebe opioida zna pojaviti jatrogena ovisnost u liječenju karcinomske boli.

Opetovano korištenje lijeka Instanyl može dovesti do poremećaja povezanog s korištenjem opioida (engl. *opioid use disorder*, OUD). Zloraba ili namjerna pogrešna primjena lijeka Instanyl može rezultirati predoziranjem i/ili smrtnim slučajem. Rizik od razvoja OUD-a povećan je u bolesnika s osobnom ili obiteljskom povijesti (roditelji ili braća/sestre) zlorabe sredstava ovisnosti (uključujući ovisnost o alkoholu), u sadašnjih korisnika duhana ili u bolesnika s osobnom povijesti drugih poremećaja mentalnog zdravlja (npr. teška depresija, anksioznost i poremećaji osobnosti).

Potrebno je kod bolesnika pratiti znakove traženja lijeka (npr. prerani zahtjevi za novo izdavanje). To uključuje pregled istodobno uzimanih opioida i psihoaktivnih lijekova (kao što su benzodiazepini). Za bolesnike sa znakovima i simptomima OUD-a potrebno je razmotriti savjetovanje sa specijalistima za bolesti ovisnosti.

Simptomi ustezanja

Simptomi ustezanja mogu se potaknuti primjenom antagonista opioida, primjerice naloksone, ili miješanih agonista/antagonista opioidnih receptora (npr. pentazocina, butorfanola, buprenorfina, nalbufina).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istovremena primjena lijekova koji sadrže natrijev oksibat i fentanil je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Istovremena primjena fentanila sa serotoninergičkim lijekom kao što je selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) ili inhibitor monoaminooksidaze (MAOI) može povećati rizik od pojave serotoninskog sindroma koji može biti opasan po život.

Ne preporučuje se primjena lijeka Instanyl kod bolesnika koji su u prethodnih 14 dana primali inhibitore monoamino oksidaze (MAO), jer je zabilježeno jako i nepredvidivo pojačanje djelovanja opioidnih analgetika MAO inhibitorima.

Fentanil se metabolizira većinom putem citokrom P450 3A4 izoenzimskog sustava (CYP3A4), stoga se potencijalno mogu javiti interakcije ako se Instanyl daje istovremeno s lijekovima koji utječu na aktivnost CYP3A4. Istovremena primjena lijekova koji induciraju 3A4 aktivnost može smanjiti djelotvornost lijeka Instanyl. Istovremena primjena lijeka Instanyl s jakim CYP3A4 inhibitorima (npr. ritonavir, ketokonazol, itrakonazol, troleandomicin, klaritromicin i nelfinavir) ili umjerenim CYP3A4 inhibitorima (npr. amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicin, flukonazol, fosamprenavir i verapamil) može za posljedicu imati porast plazmatske koncentracije fentanila te moguće izazivanje ozbiljnih nuspojava uključujući i fatalnu respiratornu depresiju.

Bolesnike koji primaju Instanyl istovremeno s umjerenim ili snažnim CYP3A4 inhibitorima treba pomno nadzirati tijekom duljeg razdoblja. Dozu treba povećavati s oprezom.

U farmakokinetičkim ispitivanjima interakcija pokazalo se da se pri istovremenoj primjeni oksimetazolina maksimalna plazmatska koncentracija intranazalno primjenjenog fentanila smanjuje za oko 50%, dok se vrijeme do postizanja C_{max} (T_{max}) udvostručuje. To može smanjiti djelotvornost lijeka Instanyl. Preporučuje se izbjegavati istovremenu primjenu nazalnih dekongestiva (vidjeti dio 5.2).

Istovremena primjena drugih depresora središnjeg živčanog sustava (uključujući opioide, sedative, hipnotike, opće anestetike, fenotiazine, trankvilizatore, sedirajuće antihistaminike i alkohol) i relaksansa skeletnih mišića, mogu izazvati jače depresivne učinke: hipoventilaciju, hipotenziju, duboku sedaciju, komu ili smrt. Prema tome, istovremeno korištenje bilo kojeg od ovih lijekova s lijekom Instanyl zahtijeva poseban oprez i nadzor.

Istovremena primjena parcijalnih opioidnih agonista/antagonista (npr. buprenorfin, nalbufin, pentazocin) se ne preporučuje. Imaju visok afinitet prema opioidnim receptorima s razmjerno niskim intrinzičkim djelovanjem, stoga djelomično antagoniziraju analgetsko djelovanje fentanila i mogu kod bolesnika s ovisnošću o opioidima izazvati simptome ustezanja.

Istovremena primjena lijeka Instanyl s drugim lijekovima (osim oksimetazolina) koji se primjenjuju u nos nije ispitana u kliničkim ispitivanjima. Preporučuje se izbor alternativnih farmaceutskih oblika terapije za prateće bolesti koje se mogu liječiti primjenom lijeka u nos.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o sigurnosti primjene fentanila u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Instanyl se ne smije primjenjivati u trudnoći osim ako za time ne postoji jasna potreba i ako koristi nadmašuju rizike.

Dugotrajno liječenje za vrijeme trudnoće može izazvati simptome ustezanja kod novorođenčeta. Preporučuje se ne primjenjivati fentanil tijekom trudnova i porođaja (uključujući i carski rez), budući da prolazi placentu i može prouzročiti respiratornu depresiju kod novorođenčeta. Ako je primijenjen Instanyl, nužno je odmah imati spreman antidot za dijete.

Dojenje

Fentanil prelazi u majčino mlijeko i može uzrokovati sedaciju i respiratornu depresiju u dojenčadi. Žene koje doje ne smiju koristiti fentanil te se dojenje ne smije nastaviti dok ne prođe barem 5 dana od zadnje primjene fentanila.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju na plodnost kod ljudi. U studijama na životinjama sedativne doze su kod mužjaka i ženki izazvale smanjenje plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, poznato je da opioidni analgetici smanjuju umne i/ili fizičke sposobnosti potrebne pri upravljanju vozilima i radu sa strojevima. Bolesnicima koji se liječe lijekom Instanyl treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima. Instanyl može izazvati somnolenciju, omaglicu, smetnje vida ili druge nuspojave koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Uz Instanyl treba očekivati nuspojave tipične za opioide. Često će većina od njih nestati ili oslabjeti s nastavkom primjene lijeka. Najozbiljnije nuspojave su respiratorna depresija (koja potencijalno vodi do apneje ili respiratornog zastoja), cirkulatorna depresija, hipotenzija i šok, te zbog njihove moguće pojave treba posebno pratiti sve bolesnike.

U sljedećoj tablici navedene su nuspojave koje su u kliničkim ispitivanjima ocijenjene najmanje kao moguće povezane s uzimanjem lijeka.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su prema učestalosti javljanja razvrstane u sljedeće kategorije: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se ocijeniti na temelju dostupnih podataka).

Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su navedene slijedom smanjenja ozbiljnosti.

Sljedeće su nuspojave prijavljene s lijekom Instanyl i/ili drugim lijekovima koji sadrže fentanil tijekom kliničkih ispitivanja te nakon stavljanja lijeka u promet:

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Nepoznato
Psihijatrijski poremećaji		Nesanica	Halucinacije, ovisnost o lijeku, zloraba lijeka
Poremećaji živčanog sustava	Somnolencija, omaglica, glavobolja	Sedacija, mioklonus, parestezija, disestezija, disgeuzija	Konvulzije, gubitak svijesti
Poremećaji uha i labirinta	Vrtoglavica	Bolest kretanja	
Srčani poremećaji		Hipotenzija	
Krvožilni poremećaji	Naleti crvenila, naleti vrućine		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Iritacija grla	Respiratorna depresija, epistaksa, ulceracija nosa, rinoreja	Perforacija nosnog septuma, dispneja
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina, povraćanje	Konstipacija, stomatitis, suha usta	Proljev
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Hiperhidroza	Bolna koža, svrbež	

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Pireksija	Umor, malaksalost, periferni edem, sindrom ustezanja*, neonatalni sindrom ustezanja
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			Pad

*S transmukoznim fentanilom opaženi su simptomi ustezanja od opioida, kao što su mučnina, povraćanje, proljev, anksioznost, zimice, tremor i znojenje.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Znakovi i simptomi predoziranja fentanilom proširenje su njegovog farmakološkog djelovanja, poput letargije, kome i teške respiratorne depresije. Također se mogu javiti ostali znakovi kao hipotermija, smanjeni tonus mišića, bradikardija i hipotenzija. Znakovi toksičnosti su duboka sedacija, ataksija, mioza, konvulzije, te respiratorna depresija koja je glavni simptom.

Liječenje

Za liječenje respiratorne depresije potrebno je odmah poduzeti protumjere koje uključuju fizičku i verbalnu stimulaciju bolesnika. Može ih slijediti primjena specifičnog opioidnog antagonista poput naloksona. Respiratorna depresija nakon predoziranja može trajati dulje od djelovanja opioidnog antagonista. Zbog kratkog poluvijeka antagonista može biti potrebna ponavljana primjena ili kontinuirana infuzija. Poništavanja narkotičkog djelovanja može za posljedicu imati pojavu akutne boli i oslobađanje katekolamina.

Ukoliko to zahtijeva klinička situacija, potrebno je kod bolesnika uspostaviti i održavati dišni put, moguće orofaringealnim tubusom ili endotrahealnim tubusom, te primijeniti kisik ili mehaničku ventilaciju ukoliko je potrebno. Treba održavati odgovarajuću tjelesnu temperaturu i unos tekućine.

Ako se javi teška ili trajna hipotenzija, treba uzeti u obzir hipovolemiju i liječiti je primjerenom parenteralnom nadoknadom tekućine.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Analgetici, opioidi, ATK oznaka: N02AB03

Mehanizam djelovanja

Fentanil je opioidni analgetik koji se prvenstveno veže na opioidni μ -receptor kao čisti agonist s niskim afinitetom za δ -i κ opioidne receptore. Glavno terapijsko djelovanje je analgezija. Sekundarni farmakološki učinci su respiratorna depresija, bradikardija, hipotermija, konstipacija, mioza, fizička ovisnost i euforija.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost lijeka Instanyl (50, 100 i 200 mikrograma) ocijenjena je u dva randomizirana, dvostruko slijepa, ukrižena, placebom kontrolirana pivotalna ispitivanja na 279 odrasla bolesnika s karcinomom i probojnom boli (dob 32-86 godina) koji su tolerantni na opioide. Bolesnici su u prosjeku imali 1 do 4 epizode probojne boli dnevno tijekom terapije održavanja opioidima. Bolesnici uključeni u drugo pivotalno ispitivanje ranije su sudjelovali u farmakokinetском ispitivanju lijeka Instanyl ili u prvom pivotalnom ispitivanju.

Klinička ispitivanja pokazala su djelotvornost i sigurnost lijeka Instanyl. Nije ustanovljena direktna povezanost između doze opioida u terapiji održavanja kronične boli i doze lijeka Instanyl, međutim u drugom pivotalnom ispitivanju su bolesnici koji su primali niže doze opioida u terapiji održavanja u pravilu postizali efektivno ublažavanje bola s nižom dozom lijeka Instanyl u usporedbi s bolesnicima koji su u terapiji održavanja koristili više doze opioida. To je opažanje najizraženije bilo kod bolesnika koji su u terapiji održavanja primali Instanyl 50 mikrograma.

U kliničkim ispitivanjima na bolesnicima s karcinomom najčešće su korištene jačine od 100 i 200 mikrograma; međutim, potrebna je titracija do optimalne doze lijeka Instanyl za liječenje probojne boli u bolesnika s karcinomom (vidjeti dio 4.2).

Sve tri jačine lijeka Instanyl pokazale su statistički značajno ($p < 0,001$) višu razliku intenziteta boli nakon 10 minuta (RIB_{10}) u usporedbi s placebom. Nadalje, Instanyl je bio značajno superioran placebo u ublažavanju probojne boli nakon 10, 20, 40 i 60 minuta od primjene. Rezultati sumarne RIB nakon 60 minuta ($SRIB_{0-60}$) pokazuju da sve jačine lijeka Instanyl imaju značajno višu srednju $SRIB_{0-60}$ u usporedbi s placebom ($p < 0,001$), ukazujući na bolju kontrolu boli lijekom Instanyl u usporedbi s placebom tijekom 60 minuta.

Sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Instanyl ispitivale su se u bolesnika koji su lijek uzimali na početku epizode probojne boli. Instanyl se ne smije koristiti preventivno.

Kliničko iskustvo s lijekom Instanyl kod bolesnika koji u terapiji održavanja koriste opioide u dozi koja odgovara ≥ 500 mg/dan morfina ili ≥ 200 mikrograma/sat transdermalnog fentanila je ograničeno.

Doze lijeka Instanyl više od 400 mikrograma nisu ispitane u kliničkim ispitivanjima.

Opioidi mogu utjecati na hipotalamo-hipofizno-adrenalnu ili-gonadnu os. Neke od promjena koje se mogu opaziti uključuju povišeni prolaktin u serumu i sniženi kortizol i testosteron u plazmi. Ove hormonske promjene mogu se očitovati kliničkim znakovima i simptomima.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Fentanil je visoko lipofilan. Pokazuje distribucijsku kinetiku tri odjeljka. Podaci na životinjama pokazuju da se nakon apsorpcije fentanil brzo raspodjeljuje u mozak, srce, pluća, bubrege i slezenu, nakon čega slijedi sporija preraspodjela u mišiće i masno tkivo. Vezanje fentanila na proteine plazme iznosi oko 80%. Apsolutna bioraspoloživost fentanila je približno 89%.

Klinički podaci pokazuju da se fentanil vrlo brzo apsorbira kroz sluznicu nosa. Primjenom jednostruke doze u rasponu od 50 do 200 mikrograma fentanila kod bolesnika s karcinomom koji podnose opioide brzo se postiže C_{max} razina od 0,35 do 1,2 ng/ml. Odgovarajući medijan T_{max} je 12-15 minuta. Međutim, u ispitivanju proporcionalnosti doza na zdravim dobrovoljcima zabilježene su više vrijednosti T_{max} .

Distribucija

Nakon intravenske primjene fentanila inicijalni poluvijek distribucije iznosi oko 6 minuta, a slični poluvijek je zabilježen i nakon nazalne primjene lijeka Instanyl. Poluvijek eliminacije kod bolesnika s karcinomom za Instanyl iznosi približno 3 do 4 sata.

Biotransformacija

Fentanil se prvenstveno metabolizira u jetri putem CYP3A4. Glavni metabolit norfentanil je inaktivan.

Eliminacija

Oko 75% fentanila izlučuje se u mokraću, većinom u obliku inaktivnih metabolita, sa manje od 10% kao neizmjenjena djelatna tvar. Oko 9% doze nađeno je u stolici prvenstveno u obliku metabolita.

Linearnost

Instanyl pokazuje linearnu kinetiku. Linearnost doze od 50 mikrograma do 400 mikrograma lijeka Instanyl pokazana je na zdravim ispitanicima.

Ispitivanje interakcija s drugim lijekom provedeno je s nazalnim vazokonstriktorom (oksimetazolin). Ispitanici s alergijskim rinitisom primili su oksimetazolin sprej za nos jedan sat prije lijeka Instanyl. Postignuta bioraspoloživost (AUC) fentanila bila je usporediva sa ili bez oksimetazolina, dok se C_{max} fentanila smanjio, a T_{max} povećao za faktor dva kada je primijenjen oksimetazolin. Ukupna izloženost fentanilu kod ispitanika s alergijskim rinitisom bez prethodne primjene nazalnog vazokonstriktora usporediva je s onom kod zdravih ispitanika. Istovremenu primjenu nazalnog vazokonstriktora treba izbjegavati (vidjeti dio 4.5).

Bioekvivalencija

Farmakokinetička ispitivanja su pokazala da su jednodozni i višedozni sprej za nos bioekvivalentni.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti.

U ispitivanju plodnosti i rane embrionalne razvojne toksičnosti kod životinja, kod mužjaka štakora je uočen učinak kod visokih doza (300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dan}$, s.c.) koji odgovara sedativnom djelovanju fentanila. Nadalje, ispitivanja na ženama štakora pokazala su smanjenu plodnost i povećanu embrionalnu smrtnost. Novija ispitivanja pokazuju da su učinci na embrij posljedica toksičnog djelovanja na majku, a ne izravnog djelovanja tvari na embrij u razvoju. U ispitivanjima pre- i postnatalnog razvoja preživljavanje potomstva bilo je značajno smanjeno pri dozama koje kod ženke izazivaju blago smanjenje tjelesne težine. Taj učinak može biti posljedica smanjene roditeljske skrbi ili izravnog djelovanja fentanila na mladunce. Učinci na somatski razvoj i ponašanje potomaka nije uočeno. Teratogeno djelovanje nije dokazano.

Ispitivanje lokalne podnošljivosti lijeka Instanyl na patuljastim svinjama pokazalo je da se primjena lijeka Instanyl dobro podnosi.

Ispitivanja kancerogenosti fentanila (26-tjedni dermalni alternativni biotest u Tg.AC transgeničnih miševa; dvogodišnje supkutano ispitivanje kancerogenosti u štakora) nisu otkrila nalaze koji bi ukazivali na onkogeni potencijal. Pregled rezova mozгова štakora na kojima je ispitivana kancerogenost pokazao je lezije mozga u životinja kojima su davane visoke doze fentanil citrata. Važnost ovog nalaza za ljude nije poznata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
pročišćena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.
Ne zamrzavati.
Čuvati bočicu u uspravnom položaju.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica (smeđe staklo tipa 1) s odmjernom pumpicom i zaštitnom kapicom u kutiji sigurnoj za djecu.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja:

Instanyl 50 mikrograma/doza sprej za nos, otopina

1,8 ml sadrži 0,90 mg fentanila i osigurava unos 10 doza od 50 mikrograma
2,9 ml sadrži 1,45 mg fentanila i osigurava unos 20 doza od 50 mikrograma
5,0 ml sadrži 2,50 mg fentanila i osigurava unos 40 doza od 50 mikrograma

Instanyl 100 mikrograma/doza sprej za nos, otopina

1,8 ml sadrži 1,80 mg fentanila i osigurava unos 10 doza od 100 mikrograma
2,9 ml sadrži 2,90 mg fentanila i osigurava unos 20 doza od 100 mikrograma
5,0 ml sadrži 5,00 mg fentanila i osigurava unos 40 doza od 100 mikrograma

Instanyl 200 mikrograma/doza sprej za nos, otopina

1,8 ml sadrži 3,60 mg fentanila i osigurava unos 10 doza od 200 mikrograma
2,9 ml sadrži 5,80 mg fentanila i osigurava unos 20 doza od 200 mikrograma
5,0 ml sadrži 10,00 mg fentanila i osigurava unos 40 doza od 200 mikrograma

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Zbog moguće zlorabe fentanila i mogućnosti zaostataka otopine u bočici, korišteni i nekoristeni sprej za nos mora se sistematično i primjereno, u vanjskoj kutiji sigurnoj za djecu, zbrinuti sukladno nacionalnim propisima ili vratiti u ljekarnu.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Instanyl 50 mikrograma/doza sprej za nos, otopina
EU/1/09/531/001-003

Instanyl 100 mikrograma/doza sprej za nos, otopina
EU/1/09/531/004-006

Instanyl 200 mikrograma/doza sprej za nos, otopina
EU/1/09/531/007-009

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. srpnja 2009.
Datum posljednje obnove odobrenja: 1. srpnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Instanyl 50 mikrograma sprej za nos, otopina u jednodoznom spremniku
Instanyl 100 mikrograma sprej za nos, otopina u jednodoznom spremniku
Instanyl 200 mikrograma sprej za nos, otopina u jednodoznom spremniku

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Instanyl 50 mikrograma sprej za nos, otopina u jednodoznom spremniku

Svaki jednodozni spremnik sadrži jednu dozu (100 mikrolitara) fentanilcitrata, što odgovara 50 mikrograma fentanila.

Instanyl 100 mikrograma sprej za nos, otopina u jednodoznom spremniku

Svaki jednodozni spremnik sadrži jednu dozu (100 mikrolitara) fentanilcitrata, što odgovara 100 mikrograma fentanila.

Instanyl 200 mikrograma sprej za nos, otopina u jednodoznom spremniku

Svaki jednodozni spremnik sadrži jednu dozu (100 mikrolitara) fentanilcitrata, što odgovara 200 mikrograma fentanila.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sprej za nos, otopina (sprej za nos)
Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Instanyl je indiciran za zbrinjavanje probojne boli u odraslih koji već uzimaju opioidnu terapiju održavanja zbog kronične karcinomske boli. Probojna bol je prolazna egzacerbacija boli koja se javlja povrh inače kontrolirane trajne boli.

Bolesnicima koji uzimaju opioidnu terapiju održavanja smatraju se oni koji uzimaju barem 60 mg oralnog morfina dnevno, barem 25 mikrograma transdermalnog fentanila na sat, barem 30 mg oksikodona dnevno, barem 8 mg oralnog hidromorfona dnevno ili ekvivalentnu analgetsku dozu drugog opioida tijekom jednog tjedna ili dulje.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni opioidne terapije u bolesnika s karcinomom. Liječnici trebaju imati na umu mogućnost zlorabe, pogrešne primjene, ovisnosti i predoziranja fentanilom (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Dozu treba individualno titrirati do one koja pruža adekvatnu analgeziju uz prihvatljive nuspojave. Tijekom titracije doze bolesnike se mora pažljivo pratiti.

Titracija do veće doze zahtijeva nadzor zdravstvenog radnika. U slučaju da se ne postigne odgovarajuća kontrola boli, potrebno je razmotriti mogućnost razvoja hiperalgezije, tolerancije i progresije osnovne bolesti (vidjeti dio 4.4).

Doza lijeka Instanyl za liječenje probojne boli u kliničkim ispitivanjima nije ovisila o dnevnoj dozi opioida u terapiji održavanja (vidjeti dio 5.1).

Maksimalna dnevna doza: Liječenje do četiri epizode probojne boli, svaka s ne više od dvije doze razdvojene najmanje 10 minuta.

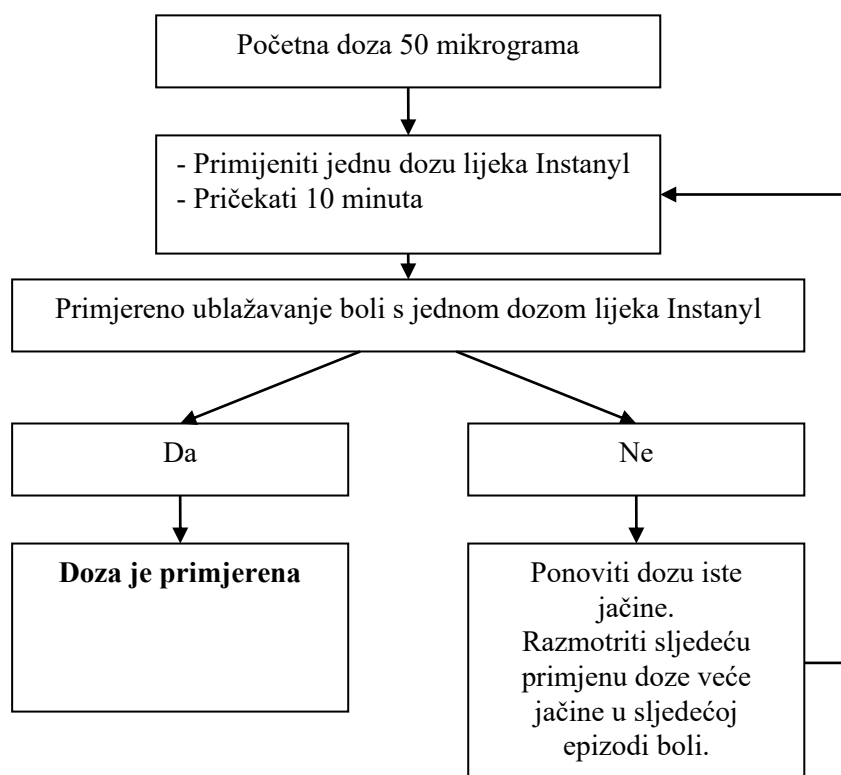
I u fazi titracije i u terapiji održavanja bolesnici trebaju pričekati 4 sata prije liječenja sljedeće epizode probojne boli lijekom Instanyl. U iznimnim slučajevima kad se nova epizoda pojavi ranije, bolesnici mogu primijeniti Instanyl kako bi je ublažili, ali moraju pričekati najmanje 2 sata prije nego što to učine. Ukoliko se epizode probojne boli često javljaju u razmacima kraćim od 4 sata, ili u više od četiri epizode probojne boli unutar 24 sata, potrebno je razmotriti prilagodbu doze osnovne opioidne terapije nakon ponovne procjene boli.

Titracija doze

Očekuje se da je prije titracije lijeka Instanyl trajna bol kontrolirana primjenom kronične opioidne terapije, te da se epizode probojne boli ne javljaju češće od četiri puta dnevno.

Način titracije

Terapiju treba započeti jednom dozom jačine 50 mikrograma u jednu nosnicu, te je prema potrebi postupno povećavati kroz raspon dostupnih jačina lijeka (50, 100 i 200 mikrograma). Ako adekvatna analgezija nije postignuta, ista se doza može ponovno primijeniti nakon najmanje 10 minuta. Svaki korak u titraciji (jačinu doze) treba ocijeniti u nekoliko epizoda.



Terapija održavanja

Nakon što se prethodno opisanim koracima odredi doza, bolesnika treba održavati na utvrđenoj jačini doze lijeka Instanyl. Ukoliko je olakšanje boli nedovoljno, dodatna doza iste jačine lijeka može se uzeti nakon najmanje 10 minuta.

Prilagodba doze

Općenito se doza održavanja lijeka Instanyl treba povisiti ako je bolesniku kroz nekoliko uzastopnih epizoda probojne boli potrebno više od jedne doze po epizodi.

Ukoliko se epizode probojne boli često javljaju u razmacima kraćim od 4 sata, ili u više od četiri epizode probojne boli unutar 24 sata potrebno je razmotriti prilagodbu doze osnovne opioidne terapije nakon ponovne procjene boli.

U slučaju loše podnošljivosti i ustrajnih nuspojava, jačinu doze treba smanjiti ili liječenje lijekom Instanyl zamijeniti drugim analgeticima.

Prekid terapije

Primjenu lijeka Instanyl treba odmah prekinuti ako bolesnik više ne pati od epizoda probojne boli. Trajnu terapiju kronične boli treba nastaviti kako je propisano.

Ako je potrebno prekinuti svu terapiju opioidima, bolesnika mora nadzirati liječnik jer je zbog izbjegavanja mogućih simptoma naglog ustezanja doze opioida potrebno postupno titrirati na niže.

Posebne populacije bolesnika

Starija i kahektična populacija

Podaci o farmakokinetici, djelotvornosti i sigurnosti lijeka Instanyl u bolesnika starijih od 65 godina su ograničeni. Stariji bolesnici mogu imati smanjeni klirens, produljeni poluvijek i veću osjetljivost na fentanil u odnosu na mlađe bolesnike. Podaci o farmakokinetici fentanila u kahektičnih bolesnika (bolesnici narušenog zdravstvenog stanja) su ograničeni. Kahektični bolesnici mogu imati smanjeni klirens fentanila. Stoga je potreban oprez u liječenju starijih, kahektičnih bolesnika ili bolesnika narušenog zdravstvenog stanja.

U kliničkim ispitivanjima je titrirana učinkovita doza kod starijih bolesnika težila biti niža od one kod bolesnika mlađih od 65 godina. Kod starijih bolesnika dozu treba titrirati s posebnim oprezom.

Oštećenje funkcije jetre

Kod bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre Instanyl treba primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Kod bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega Instanyl treba primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Instanyl u djece u dobi do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Instanyl se primjenjuje isključivo nazalno.

Preporučuje se da pri primjeni lijeka Instanyl bolesnik uspravno sjedi ili stoji.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici koji se ne nalaze na terapiji održavanja opioidima jer postoji povećan rizik od respiratorne depresije.

Liječenje druge akutne boli osim probojne boli.

Bolesnici liječeni lijekovima koji sadrže natrijev oksibat.

Teška respiratorna depresija ili teška opstruktivna bolest pluća.

Ranija radioterapija lica.

Ponavljajuće epizode krvarenja iz nosa (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Depresija disanja

Fentanil može izazvati klinički značajnu depresiju disanja, te se kod bolesnika mora obratiti pažnju na takvo djelovanje. Bolesnici s boli koji uzimaju kroničnu opioidnu terapiju razvijaju toleranciju na respiratornu depresiju, te stoga kod njih rizik respiratorne depresije može biti niži. Istovremena primjena drugih depresora središnjeg živčanog sustava može povećati rizik depresije disanja (vidjeti dio 4.5)

Kronična plućna bolest

Kod bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti nuspojave fentanila mogu biti teže. Kod tih bolesnika opioidi mogu smanjiti nagon za disanjem.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Fentanil treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetre ili bubrega. Utjecaj poremećaja funkcije jetre i bubrega na farmakokinetiku lijeka Instanyl nije ispitan; međutim, poznato je da oštećena funkcija bubrega ili jetre mijenjaju klirens fentanila nakon intravenske primjene zbog promjena metaboličkog klirensa i proteina plazme.

Povišen intrakranijalni tlak

Fentanil treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika sa znakovima povišenog intrakranijalnog tlaka, poremećajima svijesti ili komom. Instanyl treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika s tumorom mozga ili ozljedom glave.

Srčana bolest

Primjena fentanila može biti povezana s bradikardijom. U bolesnika s prijašnjim ili postojećim bradiaritmijama treba ga stoga koristiti s oprezom. Opioidi mogu izazvati hipotenziju, a naročito u bolesnika s hipovolemijom. Instanyl stoga treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika s hipotenzijom i/ili hipovolemijom.

Serotoninski sindrom

Preporučuje se oprez kod istovremene primjene lijeka Instanyl i lijekova koji utječu na serotoninergički neurotransmitorski sustav.

Do razvoja serotoninskog sindroma potencijalno opasnog po život može doći pri istovremenoj primjeni serotoninergičkih lijekova kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) te lijekova koji narušavaju metabolizam serotonina (uključujući inhibitore monoaminooksidaze [MAOI]). Do njegove pojave može doći pri primjeni preporučene doze.

Serotoninski sindrom može uključivati promjene mentalnog statusa (npr. agitaciju, halucinacije, komu), autonomnu nestabilnost (npr. tahikardiju, nestabilan krvni tlak, hipertermiju), neuromuskularne poremećaje (npr. hiperrefleksiju, nekoordiniranost, rigidnost) i/ili gastrointestinalne simptome (npr. mučninu, povraćanje, proljev).

Ako se posumnja na pojavu serotoninskog sindroma treba prekinuti liječenje lijekom Instanyl.

Hiperalghezija

Kao i kod drugih opioida, u slučaju da kontrola boli kao odgovor na povišenu dozu fentanila nije zadovoljavajuća, potrebno je razmotriti vjerojatnost razvoja hiperalghezije izazvane opioidima. Može biti indicirano sniziti dozu fentanila, prekinuti terapiju fentanilom ili ponovno procijeniti liječenje.

Nazalne tegobe

Ako se tijekom primjene lijeka Instanyl javljaju uzastopne epistakse ili neugode u nosu, treba razmisliti o alternativnom načinu primjene terapije za probojnu bol.

Prehlada

Ukupna izloženost fentanilu kod ispitanika s prehladom bez prethodne primjene intranazalnog vazokonstriktora je usporediva s onom kod zdravih ispitanika. Za istovremenu primjenu intranazalnog vazokonstriktora vidjeti dio 4.5.

Poremećaj povezan s korištenjem opioida (zloporaba i ovisnost)

Nakon ponavljane primjene opioida poput fentanila mogu se javiti tolerancija i fizička i/ili psihička ovisnost. Međutim, poznato je da se nakon terapijske upotrebe opioida zna pojaviti jatrogena ovisnost u liječenju karcinomske boli.

Opetovano korištenje lijeka Instanyl može dovesti do poremećaja povezanog s korištenjem opioida (engl. *opioid use disorder*, OUD). Zloporaba ili namjerna pogrešna primjena lijeka Instanyl može rezultirati predoziranjem i/ili smrtnim slučajem. Rizik od razvoja OUD-a povećan je u bolesnika s osobnom ili obiteljskom povijesti (roditelji ili braća/sestre) zloporabe sredstava ovisnosti (uključujući ovisnost o alkoholu), u sadašnjih korisnika duhana ili u bolesnika s osobnom povijesti drugih poremećaja mentalnog zdravlja (npr. teška depresija, anksioznost i poremećaji osobnosti).

Potrebno je kod bolesnika pratiti znakove traženja lijeka (npr. prerani zahtjevi za novo izdavanje). To uključuje pregled istodobno uzimanih opioida i psihoaktivnih lijekova (kao što su benzodiazepini). Za bolesnike sa znakovima i simptomima OUD-a potrebno je razmotriti savjetovanje sa specijalistima za bolesti ovisnosti.

Simptomi ustezanja

Simptomi ustezanja mogu se potaknuti primjenom antagonista opioida, primjerice naloksona, ili miješanih agonista/antagonista opioidnih receptora (npr. pentazocina, butorfanola, buprenorfina, nalbufina).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istovremena primjena lijekova koji sadrže natrijev oksibat i fentanil je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Istovremena primjena fentanila sa serotoninergičkim lijekom kao što je selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) ili inhibitor monoamino oksidaze (MAOI) može povećati rizik od pojave serotoniniskog sindroma koji može biti opasan po život.

Ne preporučuje se primjena lijeka Instanyl kod bolesnika koji su u prethodnik 14 dana primali inhibitore monoamino oksidaze (MAO), jer je zabilježeno jako i nepredvidivo pojačanje djelovanja opioidnih analgetika MAO inhibitorima.

Fentanil se metabolizira većinom putem citokrom P450 3A4 izoenzimskog sustava (CYP3A4), stoga se potencijalno mogu javiti interakcije ako se Instanyl daje istovremeno s lijekovima koji utječu na

aktivnost CYP3A4. Istovremena primjena lijekova koji induciraju 3A4 aktivnost može smanjiti djelotvornost lijeka Instanyl. Istovremena primjena lijeka Instanyl s jakim CYP3A4 inhibitorima (npr. ritonavir, ketokonazol, itraconazol, troleandomicin, klaritromicin i nelfinavir) ili umjerenim CYP3A4 inhibitorima (npr. amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicin, flukonazol, fosamprenavir i verapamil) može za posljedicu imati porast plazmatske koncentracije fentanila te moguće izazivanje ozbiljnih nuspojava uključujući i fatalnu respiratornu depresiju.

Bolesnike koji primaju Instanyl istovremeno s umjerenim ili snažnim CYP3A4 inhibitorima treba pomno nadzirati tijekom duljeg razdoblja. Dozu treba povećavati s oprezom.

U farmakokinetičkim ispitivanjima interakcija pokazalo se da se pri istovremenoj primjeni oksimetazolina maksimalna plazmatska koncentracija intranazalno primjenjenog fentanila smanjuje za oko 50%, dok se vrijeme do postizanja C_{max} (T_{max}) udvostručuje. To može smanjiti djelotvornost lijeka Instanyl. Preporučuje se izbjegavati istovremenu primjenu nazalnih dekongestiva (vidjeti dio 5.2).

Istovremena primjena drugih depresora središnjeg živčanog sustava (uključujući opioide, sedative, hipnotike, opće anestetike, fenotiazine, trankvilizatore, sedirajuće antihistaminike i alkohol) i relaksansa skeletnih mišića mogu izazvati jače depresivne učinke: hipoventilaciju, hipotenziju, duboku sedaciju, komu ili smrt. Prema tome, istovremeno korištenje bilo kojeg od ovih lijekova s lijekom Instanyl zahtijeva poseban oprez i nadzor.

Istovremena primjena parcijalnih opioidnih agonista/antagonista (npr. buprenorfin, nalbufin, pentazocin) se ne preporučuje. Imaju visok afinitet prema opioidnim receptorima s razmjerno niskim intrinzičkim djelovanjem, stoga djelomično antagoniziraju analgetsko djelovanje fentanila i mogu kod bolesnika s ovisnošću o opioidima izazvati simptome ustezanja.

Istovremena primjena lijeka Instanyl s drugim lijekovima (osim oksimetazolina) koji se primjenjuju u nos nije ispitana u kliničkim ispitivanjima. Preporučuje se izbor alternativnih farmaceutskih oblika terapije za prateće bolesti koje se mogu liječiti primjenom lijeka u nos.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o sigurnosti primjene fentanila u trudnoći. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Instanyl se ne smije primjenjivati u trudnoći osim ako za time ne postoji jasna potreba i ako koristi nadmašuju rizike.

Dugotrajno liječenje za vrijeme trudnoće može izazvati simptome ustezanja kod novorođenčeta. Preporučuje se ne primjenjivati fentanil tijekom trudnoća i porođaja (uključujući i carski rez), budući da prelazi placentu i može prouzročiti respiratornu depresiju kod novorođenčeta. Ako je primijenjen Instanyl, nužno je odmah imati spreman antidot za dijete.

Dojenje

Fentanil prelazi u majčino mlijeko i može uzrokovati sedaciju i respiratornu depresiju u dojenčadi. Žene koje doje ne smiju koristiti fentanil te se dojenje ne smije nastaviti dok ne prođe barem 5 dana od zadnje primjene fentanila.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju na plodnost kod ljudi. U studijama na životinjama sedativne doze su kod mužjaka i ženki izazvale smanjenje plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, poznato je da opioidni analgetici smanjuju umne i/ili fizičke sposobnosti potrebne pri upravljanju vozilima i radu na strojevima. Bolesnicima koji se liječe lijekom Instanyl treba savjetovati da ne

upravljaју vozilima i ne rade sa strojevima. Instanyl može izazvati somnolenciju, omaglicu, smetnje vida ili druge nuspojave koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada na strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Uz Instanyl treba očekivati nuspojave tipične za opioide. Često će većina od njih nestati ili oslabjeti s nastavkom primjene lijeka. Najozbiljnije nuspojave su respiratorna depresija (koja potencijalno vodi do apneje i respiratornog zastoja), cirkulatorna depresija, hipotenzija i šok, te zbog njihove moguće pojave treba posebno pratiti sve bolesnike.

U sljedećoj tablici navedene su nuspojave koje su u kliničkim ispitivanjima ocijenjene najmanje kao moguće povezane s uzimanjem lijeka.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su prema učestalosti javljanja razvrstane u sljedeće kategorije: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se ocijeniti na temelju dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su navedene slijedom smanjenja ozbiljnosti.

Sljedeće su nuspojave prijavljene s lijekom Instanyl i/ili drugim lijekovima koji sadrže fentanil tijekom kliničkih ispitivanja te nakon stavljanja lijeka u promet:

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Nepoznato
Psihijatrijski poremećaji		Nesanica	Halucinacije, ovisnost o lijeku, zloraba lijeka
Poremećaji živčanog sustava	Somnolencija, omaglica, glavobolja	Sedacija, mioklonus, parestezija, disestezija, disgeuzija	Konvulzije, gubitak svijesti
Poremećaji uha i labirinta	Vrtoglavica	Bolest kretanja	
Srčani poremećaji		Hipotenzija	
Krvožilni poremećaji	Naleti crvenila, naleti vrućine		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Iritacija grla	Respiratorna depresija, epistaksa, ulceracija nosa, rinoreja	Perforacija nosnog septuma, dispneja
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina, povraćanje	Konstipacija, stomatitis, suha usta	Proljev
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Hiperhidroza	Bolna koža, svrbež	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Pireksija	Umor, malaksalost, periferni edem, sindrom ustezanja*, neonatalni sindrom ustezanja
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			Pad

*S transmukoznim fentanilom opaženi su simptomi ustezanja od opioida, kao što su mučnina, povraćanje, proljev, anksioznost, zimice, tremor i znojenje.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Znakovi i simptomi predoziranja fentanilom proširenje su njegovog farmakološkog djelovanja, poput letargije, kome i teške respiratorne depresije. Također se mogu javiti ostali znakovi kao hipotermija, smanjeni tonus mišića, bradikardija i hipotenzija. Znakovi toksičnosti su duboka sedacija, ataksija, mioza, konvulzije, te respiratorna depresija koja je glavni simptom.

Liječenje

Za liječenje respiratorne depresije potrebno je odmah poduzeti protumjere koje uključuju fizičku i verbalnu stimulaciju bolesnika. Može ih slijediti primjena specifičnog opioidnog antagonista poput naloksona. Respiratorna depresija nakon predoziranja može trajati dulje od djelovanja opioidnog antagonista. Zbog kratkog poluvijeka antagonista može biti potrebna ponavljana primjena ili kontinuirana infuzija. Poništavanja narkotičkog djelovanja može za posljedicu imati pojavu akutne boli i oslobađanje katekolamina.

Ukoliko to zahtijeva klinička situacija, potrebno je kod bolesnika uspostaviti i održavati dišni put, moguće orofaringealnim tubusom ili endotrahealnim tubusom, te primijeniti kisik ili mehaničku ventilaciju ukoliko je potrebno. Treba održavati odgovarajuću tjelesnu temperaturu i unos tekućine.

Ako se javi teška ili trajna hipotenzija, treba uzeti u obzir hipovolemiju i liječiti je primjerenom parenteralnom nadoknadom tekućine.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Analgetici, opioidi, ATK oznaka: N02AB03

Mehanizam djelovanja

Fentanil je opioidni analgetik koji se prvenstveno veže na opioidni μ -receptor kao čisti agonist s niskim afinitetom za δ -i κ -opioide receptore. Glavno terapijsko djelovanje je analgezija. Sekundarni farmakološki učinci su respiratorna depresija, bradikardija, hipotermija, konstipacija, mioza, fizička ovisnost i euforija.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost lijeka Instanyl (50, 100 i 200 mikrograma) ocijenjena je u dva randomizirana, dvostruko slijepa, križna, placebom kontrolirana pivotalna ispitivanja na 279 odrasla bolesnika s karcinomom i probojnom boli (dob 32-86 godina) koji su tolerantni na opioide. Bolesnici su u prosjeku imali 1 do 4 epizode probojne boli dnevno tijekom terapije održavanja opioidima. Bolesnici uključeni u drugo pivotalno ispitivanje ranije su sudjelovali u farmakokinetičkom ispitivanju lijeka Instanyl ili u prvom pivotalnom ispitivanju.

Klinička ispitivanja pokazala su djelotvornost i sigurnost lijeka Instanyl. Nije ustanovljena direktna povezanost između doze opioida u terapiji održavanja kronične boli i doze lijeka Instanyl, međutim u

drugom pivotalnom ispitivanju su bolesnici koji su primali niže doze opioida u terapiji održavanja u pravilu postizali efektivno ublažavanje bola s nižom dozom lijeka Instanyl u usporedbi s bolesnicima koji su u terapiji održavanja koristili više doze opioida. To je opažanje najizraženije bilo kod bolesnika koji su u terapiji održavanja primali Instanyl 50 mikrograma.

U kliničkim ispitivanjima na bolesnicima s karcinomom najčešće su korištene jačine od 100 i 200 mikrograma; međutim, potrebna je titracija do optimalne doze lijeka Instanyl za liječenje probojne boli u bolesnika s karcinomom (vidjeti dio 4.2).

Sve tri jačine lijeka Instanyl pokazale su statistički značajno ($p < 0,001$) višu razliku intenziteta boli nakon 10 minuta (RIB_{10}) u usporedbi s placebo. Nadalje, Instanyl je bio značajno superioran placebo u ublažavanju probojne boli nakon 10, 20, 40 i 60 minuta od primjene. Rezultati sumarne RIB nakon 60 minuta ($SRIB_{0-60}$) pokazuju da sve jačine lijeka Instanyl imaju značajno višu srednju $SRIB_{0-60}$ u usporedbi s placebo ($p < 0,001$), ukazujući na bolju kontrolu boli lijekom Instanyl u usporedbi s placebo tijekom 60 minuta.

Sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Instanyl ispitivale su se u bolesnika koji su lijek uzimali na početku epizode probojne boli. Instanyl se ne smije koristiti preventivno.

Kliničko iskustvo s lijekom Instanyl kod bolesnika koji u terapiji održavanja koriste opioide u dozi koja odgovara ≥ 500 mg/dan morfina ili ≥ 200 mikrograma/sat transdermalnog fentanila je ograničeno.

Doze lijeka Instanyl više od 400 mikrograma nisu ispitane u kliničkim ispitivanjima.

Opioidi mogu utjecati na hipotalamo-hipofizno-adrenalnu ili -gonadnu os. Neke od promjena koje se mogu opaziti uključuju povišeni prolaktin u serumu i sniženi kortizol i testosteron u plazmi. Ove hormonske promjene mogu se očitovati kliničkim znakovima i simptomima.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Fentanil je visoko lipofilan. Pokazuje distribucijsku kinetiku tri odjeljka. Podaci na životinjama pokazuju da se nakon apsorpcije fentanil brzo raspodjeljuje u mozak, srce, pluća, bubrege i slezenu, nakon čega slijedi sporija preraspodjela u mišiće i masno tkivo. Vežanje fentanila na proteine plazme iznosi oko 80%. Apsolutna bioraspoloživost fentanila je približno 89%.

Klinički podaci pokazuju da se fentanil vrlo brzo apsorbira kroz sluznicu nosa. Primjenom jednostruke doze u rasponu od 50 do 200 mikrograma fentanila kod bolesnika s karcinomom koji podnose opioide brzo se postiže C_{max} razina od 0,35 do 1,2 ng/ml. Odgovarajući medijan T_{max} je 12-15 minuta. Međutim, u ispitivanju proporcionalnosti doza na zdravim dobrovoljcima zabilježene su više vrijednosti T_{max} .

Distribucija

Nakon intravenske primjene fentanila inicijalni poluvijek distribucije iznosi oko 6 minuta, a slični poluvijek je zabilježen i nakon nazalne primjene lijeka Instanyl. Poluvijek eliminacije kod bolesnika s karcinomom za Instanyl iznosi približno 3 do 4 sata.

Biotransformacija

Fentanil se prvenstveno metabolizira u jetri putem CYP3A4. Glavni metabolit norfentanil je inaktivan.

Eliminacija

Oko 75% fentanila izlučuje se u mokraću, većinom u obliku inaktivnih metabolita, sa manje od 10% kao neizmjenjena djelatna tvar. Oko 9% doze nađeno je u stolici prvenstveno u obliku metabolita.

Linearnost

Instanyl pokazuje linearnu kinetiku. Linearnost doze od 50 mikrograma do 400 mikrograma lijeka Instanyl pokazana je na zdravim ispitanicima.

Ispitivanje interakcija s drugim lijekom provedeno je s nazalnim vazokonstriktorom (oksimetazolin). Ispitanici s alergijskim rinitisom primili su oksimetazolin sprej za nos jedan sat prije lijeka Instanyl. Postignuta bioraspoloživost (AUC) fentanila bila je usporediva sa ili bez oksimetazolina, dok se C_{max} fentanila smanjio, a T_{max} povećao za faktor dva kada je primijenjen oksimetazolin. Ukupna izloženost fentanilu kod ispitanika s alergijskim rinitisom bez prethodne primjene nazalnog vazokonstriktora usporediva je s onom kod zdravih ispitanika. Istovremenu primjenu nazalnog vazokonstriktora treba izbjegavati (vidjeti dio 4.5).

Bioekvivalencija

Farmakokinetička ispitivanja su pokazala da su jednodozni i višedozni sprej za nos bioekvivalentni.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti.

U ispitivanju plodnosti i rane embrionalne razvojne toksičnosti kod životinja, kod mužjaka štakora je uočen učinak kod visokih doza (300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dan}$, s.c.) koji odgovara sedativnom djelovanju fentanila. Nadalje, ispitivanja na ženka štakora pokazala su smanjenu plodnost i povećanu embrionalnu smrtnost. Novija ispitivanja pokazuju da su učinci na embrij posljedica toksičnog djelovanja na majku, a ne izravnog djelovanja tvari na embrij u razvoju. U ispitivanjima pre- i postnatalnog razvoja preživljavanje potomstva bilo je značajno smanjeno pri dozama koje kod ženke izazivaju blago smanjenje tjelesne težine. Taj učinak može biti posljedica smanjene roditeljske skrbi ili izravnog djelovanja fentanila na mladunce. Učinci na somatski razvoj i ponašanje potomaka nije uočeno. Teratogeno djelovanje nije dokazano.

Ispitivanje lokalne podnošljivosti lijeka Instanyl na patuljastim svinjama pokazalo je da se primjena lijeka Instanyl dobro podnosi.

Ispitivanja kancerogenosti fentanila (26-tjedni dermalni alternativni biotest u Tg.AC transgeničnih miševa; dvogodišnje supkutano ispitivanje kancerogenosti u štakora) nisu otkrila nalaze koji bi ukazivali na onkogeni potencijal. Pregled rezova mozgov štakora na kojima je ispitivana kancerogenost pokazao je lezije mozga u životinja kojima su davane visoke doze fentanil citrata. Važnost ovog nalaza za ljude nije poznata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Instanyl 50 mikrograma sprej za nos, otopina u jednodoznom spremniku
23 mjeseca

Instanyl 100 mikrograma sprej za nos, otopina u jednodoznom spremniku
3 godine

Instanyl 200 mikrograma sprej za nos, otopina u jednodoznom spremniku
42 mjeseca

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.
Blister čuvati u vanjskom pakiranju. Čuvati u uspravnom položaju.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jednodozni spremnik sastoji se od bočice (prozirno staklo tipa 1) ugrađene u spremnik od polipropilena, pakirane u blister siguran za djecu.

Veličine pakiranja: 2, 6, 8 ili 10 jednodoznih spremnika.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Svaki jednodozni spremnik sadrži samo jednu dozu. Jednodozni spremnik se ne smije testirati prije primjene.

Zbog moguće zlorabe fentanila nekorišteni jednodozni spremnici moraju se sistematično i primjereno, u blister siguran za djecu, zbrinuti sukladno nacionalnim propisima ili vratiti u ljekarnu.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Instanyl 50 mikrograma sprej za nos, otopina u jednodoznom spremniku
EU/1/09/531/010-013

Instanyl 100 mikrograma sprej za nos, otopina u jednodoznom spremniku
EU/1/09/531/014-017

Instanyl 200 mikrograma sprej za nos, otopina u jednodoznom spremniku
EU/1/09/531/018-021

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. srpnja 2009.
Datum posljednje obnove odobrenja: 1. srpnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Instanyl 50 mikrograma/doza sprej za nos, otopina
Instanyl 100 mikrograma/doza sprej za nos, otopina
Instanyl 200 mikrograma/doza sprej za nos, otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Instanyl 50 mikrograma/doza sprej za nos, otopina

Jedan ml otopine sadrži fentanilcitrat što odgovara 500 mikrograma fentanila.
1 doza (100 mikrolitara) sadrži 50 mikrograma fentanila.

Instanyl 100 mikrograma/doza sprej za nos, otopina

Jedan ml otopine sadrži fentanilcitrat što odgovara 1000 mikrograma fentanila.
1 doza (100 mikrolitara) sadrži 100 mikrograma fentanila.

Instanyl 200 mikrograma/doza sprej za nos, otopina

Jedan ml otopine sadrži fentanilcitrat što odgovara 2000 mikrograma fentanila.
1 doza (100 mikrolitara) sadrži 200 mikrograma fentanila.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sprej za nos, otopina (sprej za nos). DoseGuard
Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Instanyl je indiciran za zbrinjavanje probojne boli u odraslih koji već uzimaju opioidnu terapiju održavanja zbog kronične karcinomske boli. Probojna bol je prolazna egzacerbacija boli koja se javlja povrh inače kontrolirane trajne boli.

Bolesnicima koji uzimaju opioidnu terapiju održavanja smatraju se oni koji uzimaju barem 60 mg oralnog morfina dnevno, barem 25 mikrograma transdermalnog fentanila na sat, barem 30 mg oksikodona dnevno, barem 8 mg oralnog hidromorfona dnevno ili ekvivalentnu analgetsku dozu drugog opioida tijekom jednog tjedna ili dulje.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni opioidne terapije u bolesnika s karcinomom. Liječnici trebaju imati na umu mogućnost zlorabe, pogrešne primjene, ovisnosti i predoziranja fentanilom (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Dozu treba individualno titrirati do one koja pruža adekvatnu analgeziju uz prihvatljive nuspojave. Tijekom titracije doze bolesnike se mora pažljivo pratiti.

Titracija do veće doze zahtijeva nadzor zdravstvenog radnika. U slučaju da se ne postigne odgovarajuća kontrola boli, potrebno je razmotriti mogućnost razvoja hiperalgezije, tolerancije i progresije osnovne bolesti (vidjeti dio 4.4).

Doza lijeka Instanyl za liječenje probojne boli u kliničkim ispitivanjima nije ovisila o dnevnoj dozi opioida u terapiji održavanja (vidjeti dio 5.1).

Maksimalna dnevna doza: Liječenje do četiri epizode probojne boli, svaka s ne više od dvije doze razdvojene najmanje 10 minuta.

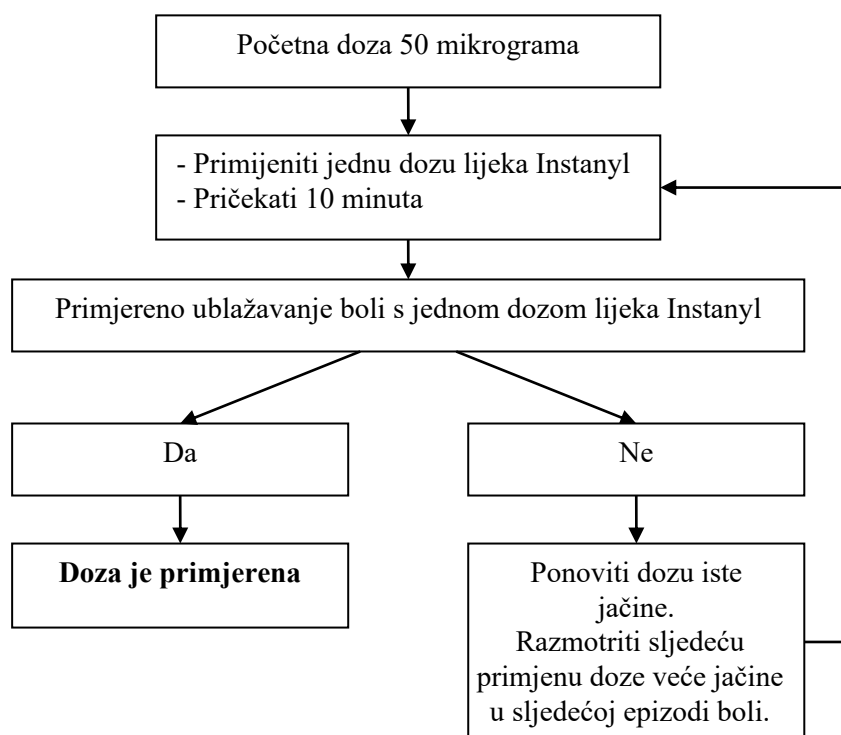
I u fazi titracije i u terapiji održavanja bolesnici trebaju pričekati 4 sata prije liječenja sljedeće epizode probojne boli lijekom Instanyl. U iznimnim slučajevima kad se nova epizoda pojavi ranije, bolesnici mogu primijeniti Instanyl kako bi je ublažili, ali moraju pričekati najmanje 2 sata prije nego što to učine. Ukoliko se epizode probojne boli često javljaju u razmacima kraćim od 4 sata, ili u više od četiri epizode probojne boli unutar 24 sata, potrebno je razmotriti prilagodbu doze osnovne opioidne terapije nakon ponovne procjene boli.

Titracija doze

Očekuje se da je prije titracije lijeka Instanyl trajna bol kod bolesnika kontrolirana primjenom kronične opioidne terapije, te da se epizode probojne boli ne javljaju češće od četiri puta dnevno.

Način titracije

Terapiju treba započeti jednom dozom jačine 50 mikrograma u jednu nosnicu, te je prema potrebi postupno povećavati kroz raspon dostupnih jačina lijeka (50, 100 i 200 mikrograma). Ako adekvatna analgezija nije postignuta, ista se doza može ponovno primijeniti nakon najmanje 10 minuta. Svaki korak u titraciji (jačinu doze) treba ocijeniti u nekoliko epizoda.



Terapija održavanja

Nakon što se prethodno opisanim koracima odredi doza, bolesnika treba održavati na utvrđenoj jačini doze lijeka Instanyl. Ukoliko je olakšanje boli nedovoljno, dodatna doza iste jačine lijeka može se uzeti nakon najmanje 10 minuta.

Prilagodba doze

Općenito se doza održavanja lijeka Instanyl treba povisiti ako je bolesniku kroz nekoliko uzastopnih epizoda probojne boli potrebno više od jedne doze po epizodi.

Ukoliko se epizode probojne boli često javljaju u razmacima kraćim od 4 sata, ili u više od četiri epizode probojne boli unutar 24 sata potrebno je razmotriti prilagodbu doze osnovne opioidne terapije nakon ponovne procjene boli.

U slučaju loše podnošljivosti i ustrajnih nuspojava, jačinu doze treba smanjiti ili liječenje lijekom Instanyl zamijeniti drugim analgeticima.

Prekid terapije

Primjenu lijeka Instanyl treba odmah prekinuti ako bolesnik više ne pati od epizoda probojne boli. Trajnu terapiju kronične boli treba nastaviti kako je propisano.

Ako je potrebno prekinuti svu terapiju opioidima, bolesnika mora nadzirati liječnik jer je zbog izbjegavanja mogućih simptoma naglog ustezanja doze opioida potrebno postupno titrirati na niže.

Posebne populacije bolesnika

Starija i kahektična populacija

Podaci o farmakokinetici, djelotvornosti i sigurnosti lijeka Instanyl u bolesnika starijih od 65 godina su ograničeni. Stariji bolesnici mogu imati smanjeni klirens, produljeni poluvijek i veću osjetljivost na fentanil u odnosu na mlađe bolesnike. Podaci o farmakokinetici fentanila u kahektičnih bolesnika (bolesnici narušenog zdravstvenog stanja) su ograničeni. Kahektični bolesnici mogu imati smanjeni klirens fentanila. Stoga je potreban oprez u liječenju starijih, kahektičnih bolesnika ili bolesnika narušenog zdravstvenog stanja.

U kliničkim ispitivanjima je titrirana učinkovita doza kod starijih bolesnika težila biti niža od one kod bolesnika mlađih od 65 godina. Kod starijih bolesnika dozu treba titrirati s posebnim oprezom.

Oštećenje funkcije jetre

Kod bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre Instanyl treba primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Kod bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega Instanyl treba primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Instanyl u djece u dobi do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Instanyl se primjenjuje isključivo nazalno.

Preporučuje se da pri primjeni lijeka Instanyl bolesnik uspravno sjedi ili stoji.

Nakon svake primjene potrebno je očistiti nastavak spreja za nos.

Instanyl ima ugrađen elektronski brojač doza i razdoblje zaključavanja između doza kako bi se smanjio rizik slučajnog predoziranja, pogrešne uporabe i zlorabe te bolesnicima pružila određena sigurnost u vezi tih rizika. Nakon primjene dvije doze unutar 60 minuta Instanyl će se zaključati na razdoblje od 2 sata od prve uzete doze prije nego što se može primijeniti sljedeća doza.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Prije prve primjene lijeka Instanyl, sprej za nos je potrebno pripremiti. Potreban je niz od 5 potisaka spremnika spreja za nos, koja su na zaslonu označena s „P5“, „P4“, „P3“, „P2“ i „P1“.

Ako lijek nije korišten tijekom razdoblja duljeg od 7 dana, prije uzimanja sljedeće doze, sprej za nos je potrebno ponovno pripremiti ispuštanjem jedne doze u zrak. To se prikazuje oznakom „P“ na zaslonu.

Tijekom postupka pripreme spreja istiskuje se lijek. Stoga se bolesnika mora uputiti da pripremu spreja treba provesti u dobro prozračenom prostoru raspršujući lijek u smjeru suprotnom od bolesnika i drugih osoba i podalje od površina i predmeta koji bi mogli doći u doticaj s drugim osobama posebice djecom.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici koji se ne nalaze na terapiji održavanja opioidima jer postoji povećan rizik od respiratorne depresije.

Liječenje druge akutne boli osim probojne boli.

Bolesnici liječeni lijekovima koji sadrže natrijev oksibat.

Teška respiratorna depresija ili teška opstruktivna bolest pluća.

Ranija radioterapija lica.

Ponavljajuće epizode krvarenja iz nosa (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Depresija disanja

Fentanil može izazvati klinički značajnu depresiju disanja, te se kod bolesnika mora obratiti pažnju na takvo djelovanje. Bolesnici s boli koji uzimaju kroničnu opioidnu terapiju razvijaju toleranciju na respiratornu depresiju, te stoga kod njih rizik respiratorne depresije može biti niži. Istovremena primjena drugih depresora središnjeg živčanog sustava može povećati rizik depresije disanja (vidjeti dio 4.5).

Kronična plućna bolest

Kod bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti nuspojave fentanila mogu biti teže. Kod tih bolesnika opioidi mogu smanjiti nagon za disanjem.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Fentanil treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetre ili bubrega. Utjecaj poremećaja funkcije jetre i bubrega na farmakokinetiku lijeka Instanyl nije ispitan; međutim, poznato je da oštećena funkcija bubrega ili jetre mijenjaju klirens fentanila nakon intravenske primjene zbog promjena metaboličkog klirensa i proteina plazme.

Povišen intrakranijalni tlak

Fentanil treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika sa znakovima povišenog intrakranijalnog tlaka, poremećajima svijesti ili komom.

Instanyl treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika s tumorom mozga ili ozljedom glave.

Srčana bolest

Primjena fentanila može biti povezana s bradikardijom. U bolesnika s prijašnjim ili postojećim bradiaritmijama treba ga stoga koristiti s oprezom. Opioidi mogu izazvati hipotenziju, a naročito u bolesnika s hipovolemijom. Instanyl stoga treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika s hipotenzijom i/ili hipovolemijom.

Serotoninski sindrom

Preporučuje se oprez kod istovremene primjene lijeka Instanyl i lijekova koji utječu na serotonergički neurotransmitorski sustav.

Do razvoja serotoninskog sindroma potencijalno opasnog po život može doći pri istovremenoj primjeni serotonergičkih lijekova kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) te lijekova koji narušavaju metabolizam serotonina (uključujući inhibitore monoaminoooksidaze [MAOI]). Do njegove pojave može doći pri primjeni preporučene doze.

Serotoninski sindrom može uključivati promjene mentalnog statusa (npr. agitaciju, halucinacije, komu), autonomnu nestabilnost (npr. tahikardiju, nestabilan krvni tlak, hipertermiju), neuromuskularne poremećaje (npr. hiperrefleksiju, nekoordiniranost, rigidnost) i/ili gastrointestinalne simptome (npr. mučninu, povraćanje, proljev).

Ako se posumnja na pojavu serotoninskog sindroma treba prekinuti liječenje lijekom Instanyl.

Hiperalgezija

Kao i kod drugih opioida, u slučaju da kontrola boli kao odgovor na povišenu dozu fentanila nije zadovoljavajuća, potrebno je razmotriti vjerojatnost razvoja hiperalgezije izazvane opioidima. Može biti indicirano sniziti dozu fentanila, prekinuti terapiju fentanilom ili ponovno procijeniti liječenje.

Nazalne tegobe

Ako se tijekom primjene lijeka Instanyl javljaju uzastopne epistakse ili neugode u nosu, treba razmisliti o alternativnom načinu primjene terapije za probojnu bol.

Prehlada

Ukupna izloženost fentanilu kod ispitanika s prehladom bez prethodne primjene intranazalnog vazokonstriktora je usporediva s onom kod zdravih ispitanika. Za istovremenu primjenu intranazalnog vazokonstriktora vidjeti dio 4.5.

Poremećaj povezan s korištenjem opioida (zloraba i ovisnost)

Nakon ponavljane primjene opioida poput fentanila mogu se javiti tolerancija i fizička i/ili psihička ovisnost. Međutim, poznato je da se nakon terapijske upotrebe opioida zna pojaviti jatrogena ovisnost u liječenju karcinomske boli.

Opetovano korištenje lijeka Instanyl može dovesti do poremećaja povezanog s korištenjem opioida (engl. *opioid use disorder*, OUD). Zloraba ili namjerna pogrešna primjena lijeka Instanyl može rezultirati predoziranjem i/ili smrtnim slučajem. Rizik od razvoja OUD-a povećan je u bolesnika s osobnom ili obiteljskom povijesti (roditelji ili braća/sestre) zlorabe sredstava ovisnosti (uključujući ovisnost o alkoholu), u sadašnjih korisnika duhana ili u bolesnika s osobnom povijesti drugih poremećaja mentalnog zdravlja (npr. teška depresija, anksioznost i poremećaji osobnosti).

Potrebno je kod bolesnika pratiti znakove traženja lijeka (npr. prerani zahtjevi za novo izdavanje). To uključuje pregled istodobno uzimanih opioida i psihoaktivnih lijekova (kao što su benzodiazepini). Za bolesnike sa znakovima i simptomima OUD-a potrebno je razmotriti savjetovanje sa specijalistima za bolesti ovisnosti.

Simptomi ustezanja

Simptomi ustezanja mogu se potaknuti primjenom antagonista opioida, primjerice naloksone, ili miješanih agonista/antagonista opioidnih receptora (npr. pentazocina, butorfanola, buprenorfina, nalbufina).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istovremena primjena lijekova koji sadrže natrijev oksibat i fentanil je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Istovremena primjena fentanila sa serotoninergičkim lijekom kao što je selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) ili inhibitor monoaminooksidaze (MAOI) može povećati rizik od pojave serotoninskog sindroma koji može biti opasan po život.

Ne preporučuje se primjena lijeka Instanyl kod bolesnika koji su u prethodnih 14 dana primali inhibitore monoamino oksidaze (MAO), jer je zabilježeno jako i nepredvidivo pojačanje djelovanja opioidnih analgetika MAO inhibitorima.

Fentanil se metabolizira većinom putem citokrom P450 3A4 izoenzimskog sustava (CYP3A4), stoga se potencijalno mogu javiti interakcije ako se Instanyl daje istovremeno s lijekovima koji utječu na aktivnost CYP3A4. Istovremena primjena lijekova koji induciraju 3A4 aktivnost može smanjiti djelotvornost lijeka Instanyl. Istovremena primjena lijeka Instanyl s jakim CYP3A4 inhibitorima (npr. ritonavir, ketokonazol, itrakonazol, troleandomicin, klaritromicin i nelfinavir) ili umjerenim CYP3A4 inhibitorima (npr. amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicin, flukonazol, fosamprenavir i verapamil) može za posljedicu imati porast plazmatske koncentracije fentanila te moguće izazivanje ozbiljnih nuspojava uključujući i fatalnu respiratornu depresiju.

Bolesnike koji primaju Instanyl istovremeno s umjerenim ili snažnim CYP3A4 inhibitorima treba pomno nadzirati tijekom duljeg razdoblja. Dozu treba povećavati s oprezom.

U farmakokinetičkim ispitivanjima interakcija pokazalo se da se pri istovremenoj primjeni oksimetazolina maksimalna plazmatska koncentracija intranazalno primjenjenog fentanila smanjuje za oko 50%, dok se vrijeme do postizanja C_{max} (T_{max}) udvostručuje. To može smanjiti djelotvornost lijeka Instanyl. Preporučuje se izbjegavati istovremenu primjenu nazalnih dekongestiva (vidjeti dio 5.2).

Istovremena primjena drugih depresora središnjeg živčanog sustava, (uključujući opioide, sedative, hipnotike, opće anestetike, fenotiazine, trankvilizatore, sedirajuće antihistaminike i alkohol) i relaksansa skeletnih mišića, mogu izazvati jače depresivne učinke: hipoventilaciju, hipotenziju, duboku sedaciju, komu ili smrt. Prema tome, istovremeno korištenje bilo kojeg od ovih lijekova s lijekom Instanyl zahtijeva poseban oprez i nadzor.

Istovremena primjena parcijalnih opioidnih agonista/antagonista (npr. buprenorfin, nalbufin, pentazocin) se ne preporučuje. Imaju visok afinitet prema opioidnim receptorima s razmjerno niskim intrinzičkim djelovanjem, stoga djelomično antagoniziraju analgetsko djelovanje fentanila i mogu kod bolesnika s ovisnošću o opioidima izazvati simptome ustezanja.

Istovremena primjena lijeka Instanyl s drugim lijekovima (osim oksimetazolina) koji se primjenjuju u nos nije ispitana u kliničkim ispitivanjima. Preporučuje se izbor alternativnih farmaceutskih oblika terapije za prateće bolesti koje se mogu liječiti primjenom lijeka u nos.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o sigurnosti primjene fentanila u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Instanyl se ne smije primjenjivati u trudnoći osim ako za time ne postoji jasna potreba i ako koristi nadmašuju rizike.

Dugotrajno liječenje za vrijeme trudnoće može izazvati simptome ustezanja kod novorođenčeta. Preporučuje se ne primjenjivati fentanil tijekom trudnova i porođaja (uključujući i carski rez), budući da prolazi placentu i može prouzročiti respiratornu depresiju kod novorođenčeta. Ako je primijenjen Instanyl, nužno je odmah imati spreman antidot za dijete.

Dojenje

Fentanil prelazi u majčino mlijeko i može uzrokovati sedaciju i respiratornu depresiju u dojenčadi. Žene koje doje ne smiju koristiti fentanil te se dojenje ne smije nastaviti dok ne prođe barem 5 dana od zadnje primjene fentanila.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju na plodnost kod ljudi. U studijama na životinjama sedativne doze su kod mužjaka i ženki izazvale smanjenje plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, poznato je da opioidni analgetici smanjuju umne i/ili fizičke sposobnosti potrebne pri upravljanju vozilima i radu sa strojevima. Bolesnicima koji se liječe lijekom Instanyl treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima. Instanyl može izazvati somnolenciju, omaglicu, smetnje vida ili druge nuspojave koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Uz Instanyl treba očekivati nuspojave tipične za opioide. Često će većina od njih nestati ili oslabjeti s nastavkom primjene lijeka. Najozbiljnije nuspojave su respiratorna depresija (koja potencijalno vodi do apneje ili respiratornog zastoja), cirkulatorna depresija, hipotenzija i šok, te zbog njihove moguće pojave treba posebno pratiti sve bolesnike.

U sljedećoj tablici navedene su nuspojave koje su u kliničkim ispitivanjima ocijenjene najmanje kao moguće povezane s uzimanjem lijeka.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su prema učestalosti javljanja razvrstane u sljedeće kategorije: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se ocijeniti na temelju dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su navedene slijedom smanjenja ozbiljnosti.

Sljedeće su nuspojave prijavljene s lijekom Instanyl i/ili drugim lijekovima koji sadrže fentanil tijekom kliničkih ispitivanja te nakon stavljanja lijeka u promet:

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Nepoznato
Psihijatrijski poremećaji		Nesanica	Halucinacije, ovisnost o lijeku, zloraba lijeka
Poremećaji živčanog sustava	Somnolencija, omaglica, glavobolja	Sedacija, mioklonus, parestezija, disestezija, disgeuzija	Konvulzije, gubitak svijesti
Poremećaji uha i labirinta	Vrtoglavica	Bolest kretanja	
Srčani poremećaji		Hipotenzija	
Krvožilni poremećaji	Naleti crvenila, naleti vrućine		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Iritacija grla	Respiratorna depresija, epistaksa, ulceracija nosa, rinoreja	Perforacija nosnog septuma, dispneja
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina, povraćanje	Konstipacija, stomatitis, suha usta	Proljev
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Hiperhidroza	Bolna koža, svrbež	

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Pireksija	Umor, malaksalost, periferni edem, sindrom ustezanja*, neonatalni sindrom ustezanja
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			Pad

*S transmukoznim fentanilom opaženi su simptomi ustezanja od opioida, kao što su mučnina, povraćanje, proljev, anksioznost, zimice, tremor i znojenje.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Znakovi i simptomi predoziranja fentanilom proširenje su njegovog farmakološkog djelovanja, poput letargije, kome i teške respiratorne depresije. Također se mogu javiti ostali znakovi kao hipotermija, smanjeni tonus mišića, bradikardija i hipotenzija. Znakovi toksičnosti su duboka sedacija, ataksija, mioza, konvulzije, te respiratorna depresija koja je glavni simptom.

Liječenje

Za liječenje respiratorne depresije potrebno je odmah poduzeti protumjere koje uključuju fizičku i verbalnu stimulaciju bolesnika. Može ih slijediti primjena specifičnog opioidnog antagonista poput naloksona. Respiratorna depresija nakon predoziranja može trajati dulje od djelovanja opioidnog antagonista. Zbog kratkog poluvijeka antagonista može biti potrebna ponavljana primjena ili kontinuirana infuzija. Poništavanja narkotičkog djelovanja može za posljedicu imati pojavu akutne boli i oslobađanje katekolamina.

Ukoliko to zahtijeva klinička situacija, potrebno je kod bolesnika uspostaviti i održavati dišni put, moguće orofaringealnim tubusom ili endotrahealnim tubusom, te primijeniti kisik ili mehaničku ventilaciju ukoliko je potrebno. Treba održavati odgovarajuću tjelesnu temperaturu i unos tekućine.

Ako se javi teška ili trajna hipotenzija, treba uzeti u obzir hipovolemiju i liječiti je primjerenom parenteralnom nadoknadom tekućine.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Analgetici, opioidi, ATK oznaka: N02AB03

Mehanizam djelovanja

Fentanil je opioidni analgetik koji se prvenstveno veže na opioidni μ -receptor kao čisti agonist s niskim afinitetom za δ - i κ -opioidne receptore. Glavno terapijsko djelovanje je analgezija. Sekundarni farmakološki učinci su respiratorna depresija, bradikardija, hipotermija, konstipacija, mioza, fizička ovisnost i euforija.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost lijeka Instanyl (50, 100 i 200 mikrograma) ocijenjena je u dva randomizirana, dvostruko slijepa, ukrižena, placebom kontrolirana pivotalna ispitivanja na 279 odrasla bolesnika s karcinomom i probojnom boli (dob 32-86 godina) koji su tolerantni na opioide. Bolesnici su u prosjeku imali 1 do 4 epizode probojne boli dnevno tijekom terapije održavanja opioididima. Bolesnici uključeni u drugo pivotalno ispitivanje ranije su sudjelovali u farmakokinetском ispitivanju lijeka Instanyl ili u prvom pivotalnom ispitivanju.

Klinička ispitivanja pokazala su djelotvornost i sigurnost lijeka Instanyl. Nije ustanovljena direktna povezanost između doze opioida u terapiji održavanja kronične boli i doze lijeka Instanyl, međutim u drugom pivotalnom ispitivanju su bolesnici koji su primali niže doze opioida u terapiji održavanja u pravilu postizali efektivno ublažavanje bola s nižom dozom lijeka Instanyl u usporedbi s bolesnicima koji su u terapiji održavanja koristili više doze opioida. To je opažanje najizraženije bilo kod bolesnika koji su u terapiji održavanja primali Instanyl 50 mikrograma.

U kliničkim ispitivanjima na bolesnicima s karcinomom najčešće su korištene jačine od 100 i 200 mikrograma; međutim, potrebna je titracija do optimalne doze lijeka Instanyl za liječenje probojne boli u bolesnika s karcinomom (vidjeti dio 4.2).

Sve tri jačine lijeka Instanyl pokazale su statistički značajno ($p < 0,001$) višu razliku intenziteta boli nakon 10 minuta (RIB_{10}) u usporedbi s placebom. Nadalje, Instanyl je bio značajno superioran placebu u ublažavanju probojne boli nakon 10, 20, 40 i 60 minuta od primjene. Rezultati sumarne RIB nakon 60 minuta ($SRIB_{0-60}$) pokazuju da sve jačine lijeka Instanyl imaju značajno višu srednju $SRIB_{0-60}$ u usporedbi s placebom ($p < 0,001$), ukazujući na bolju kontrolu boli lijekom Instanyl u usporedbi s placebom tijekom 60 minuta.

Sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Instanyl ispitivale su se u bolesnika koji su lijek uzimali na početku epizode probojne boli. Instanyl se ne smije koristiti preventivno.

Kliničko iskustvo s lijekom Instanyl kod bolesnika koji u terapiji održavanja koriste opioide u dozi koja odgovara ≥ 500 mg/dan morfina ili ≥ 200 mikrograma/sat transdermalnog fentanila je ograničeno.

Doze lijeka Instanyl više od 400 mikrograma nisu ispitane u kliničkim ispitivanjima.

Opioidi mogu utjecati na hipotalamo-hipofizno-adrenalnu ili -gonadnu os. Neke od promjena koje se mogu opaziti uključuju povišeni prolaktin u serumu i sniženi kortizol i testosteron u plazmi. Ove hormonske promjene mogu se očitovati kliničkim znakovima i simptomima.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Fentanil je visoko lipofilan. Pokazuje distribucijsku kinetiku tri odjeljka. Podaci na životinjama pokazuju da se nakon apsorpcije fentanil brzo raspodjeljuje u mozak, srce, pluća, bubrege i slezenu, nakon čega slijedi sporija preraspodjela u mišiće i masno tkivo. Vezanje fentanila na proteine plazme iznosi oko 80%. Apsolutna bioraspoloživost fentanila je približno 89%.

Klinički podaci pokazuju da se fentanil vrlo brzo apsorbira kroz sluznicu nosa. Primjenom jednostruke doze u rasponu od 50 do 200 mikrograma fentanila kod bolesnika s karcinomom koji podnose opioide brzo se postiže C_{max} razina od 0,35 do 1,2 ng/ml. Odgovarajući medijan T_{max} je 12-15 minuta. Međutim, u ispitivanju proporcionalnosti doza na zdravim dobrovoljcima zabilježene su više vrijednosti T_{max} .

Distribucija

Nakon intravenske primjene fentanila inicijalni poluvijek distribucije iznosi oko 6 minuta, a slični poluvijek je zabilježen i nakon nazalne primjene lijeka Instanyl. Poluvijek eliminacije kod bolesnika s karcinomom za Instanyl iznosi približno 3 do 4 sata.

Biotransformacija

Fentanil se prvenstveno metabolizira u jetri putem CYP3A4. Glavni metabolit norfentanil je inaktivan.

Eliminacija

Oko 75% fentanila izlučuje se u mokraću, većinom u obliku inaktivnih metabolita, sa manje od 10% kao neizmjenjena djelatna tvar. Oko 9% doze nađeno je u stolici prvenstveno u obliku metabolita.

Linearnost

Instanyl pokazuje linearnu kinetiku. Linearnost doze od 50 mikrograma do 400 mikrograma lijeka Instanyl pokazana je na zdravim ispitanicima. Ispitivanje interakcija s drugim lijekom provedeno je s nazalnim vazokonstriktorom (oksimetazolin). Ispitanici s alergijskim rinitisom primili su oksimetazolin sprej za nos jedan sat prije lijeka Instanyl. Postignuta bioraspoloživost (AUC) fentanila bila je usporediva sa ili bez oksimetazolina, dok se C_{max} fentanila smanjio, a T_{max} povećao za faktor dva kada je primijenjen oksimetazolin. Ukupna izloženost fentanilu kod ispitanika s alergijskim rinitisom bez prethodne primjene nazalnog vazokonstriktora usporediva je s onom kod zdravih ispitanika. Istovremenu primjenu nazalnog vazokonstriktora treba izbjegavati (vidjeti dio 4.5).

Bioekvivalencija

Farmakokinetička ispitivanja su pokazala da su jednodozni i višedozni sprej za nos bioekvivalentni.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti.

U ispitivanju plodnosti i rane embrionalne razvojne toksičnosti kod životinja, kod mužjaka štakora je uočen učinak kod visokih doza (300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dan}$, s.c.) koji odgovara sedativnom djelovanju fentanila. Nadalje, ispitivanja na ženama štakora pokazala su smanjenu plodnost i povećanu embrionalnu smrtnost. Novija ispitivanja pokazuju da su učinci na embrij posljedica toksičnog djelovanja na majku, a ne izravnog djelovanja tvari na embrij u razvoju. U ispitivanjima pre- i postnatalnog razvoja preživljavanje potomstva bilo je značajno smanjeno pri dozama koje kod ženke izazivaju blago smanjenje tjelesne težine. Taj učinak može biti posljedica smanjene roditeljske skrbi ili izravnog djelovanja fentanila na mladunce. Učinci na somatski razvoj i ponašanje potomaka nije uočeno. Teratogeno djelovanje nije dokazano.

Ispitivanje lokalne podnošljivosti lijeka Instanyl na patuljastim svinjama pokazalo je da se primjena lijeka Instanyl dobro podnosi.

Ispitivanja kancerogenosti fentanila (26-tjedni dermalni alternativni biotest u Tg.AC transgeničnih miševa; dvogodišnje supkutano ispitivanje kancerogenosti u štakora) nisu otkrila nalaze koji bi ukazivali na onkogeni potencijal. Pregled rezova mozгова štakora na kojima je ispitivana kancerogenost pokazao je lezije mozga u životinja kojima su davane visoke doze fentanil citrata. Važnost ovog nalaza za ljude nije poznata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
pročišćena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Instanyl 50 mikrograma/doza sprej za nos, otopina
Instanyl 100 mikrograma/doza sprej za nos, otopina
Instanyl 200 mikrograma/doza sprej za nos, otopina
18 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.
Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Polipropilenski (PP) spremnik spreja za nos sastavljen od staklene bočice (smeđe staklo tipa 1) s odmjernom pumpom. Spremnik spreja za nos ima elektronički displej, brojač doza, mehanizam za zaključavanje i zatvarač siguran za djecu.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja:

Instanyl 50 mikrograma/doza sprej za nos, otopina. DoseGuard
2,0 ml sadrži 1,00 mg fentanila i osigurava unos 10 doza od 50 mikrograma
3,2 ml sadrži 1,60 mg fentanila i osigurava unos 20 doza od 50 mikrograma
4,3 ml sadrži 2,15 mg fentanila i osigurava unos 30 doza od 50 mikrograma
5,3 ml sadrži 2,65 mg fentanila i osigurava unos 40 doza od 50 mikrograma

Instanyl 100 mikrograma/doza sprej za nos, otopina. DoseGuard
2,0 ml sadrži 2,00 mg fentanila i osigurava unos 10 doza od 100 mikrograma
3,2 ml sadrži 3,20 mg fentanila i osigurava unos 20 doza od 100 mikrograma
4,3 ml sadrži 4,30 mg fentanila i osigurava unos 30 doza od 100 mikrograma
5,3 ml sadrži 5,30 mg fentanila i osigurava unos 40 doza od 100 mikrograma

Instanyl 200 mikrograma/doza sprej za nos, otopina. DoseGuard
2,0 ml sadrži 4,00 mg fentanila i osigurava unos 10 doza od 200 mikrograma
3,2 ml sadrži 6,40 mg fentanila i osigurava unos 20 doza od 200 mikrograma
4,3 ml sadrži 8,60 mg fentanila i osigurava unos 30 doza od 200 mikrograma
5,3 ml sadrži 10,60 mg fentanila i osigurava unos 40 doza od 200 mikrograma

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Zbog moguće zlorabe fentanila i mogućnosti zaostataka otopine u bočici, sav korišteni i nekorišteni sprej za nos mora se sistematično vratiti te primjereno zbrinuti sukladno nacionalnim propisima ili vratiti u ljekarnu.

Sprej za nos sadrži baterije. Baterije se ne mogu zamijeniti.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Instanyl 50 mikrograma/doza sprej za nos, otopina
EU/1/09/531/022-025

Instanyl 100 mikrograma/doza sprej za nos, otopina
EU/1/09/531/026-029

Instanyl 200 mikrograma/doza sprej za nos, otopina
EU/1/09/531/030-033

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. srpnja 2009.
Datum posljednje obnove odobrenja: 1. srpnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet za višedozni sprej za nos

Takeda GmbH
Robert-Bosch-Strasse 8
D-78224 Singen
Njemačka

Curida AS
Solbærvegen 5
NO-2409 Elverum
Norveška

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet za jednodozni sprej za nos

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

Takeda GmbH
Robert-Bosch-Strasse 8
D-78224 Singen
Njemačka

Curida AS
Solbærvegen 5
NO-2409 Elverum
Norveška

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet za višedozni sprej za nos DoseGuard

Takeda GmbH
Robert-Bosch-Strasse 8
D-78224 Singen
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na poseban i ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije stavljanja na tržište jednodoznog i višedoznog lijeka u svakoj državi članici nositelj odobrenja treba s nadležnim tijelom dogovoriti konačni edukacijski materijal.

Nositelj odobrenja mora osigurati da svi liječnici, ljekarnici i bolesnici za koje se očekuje da će propisati/izdati/koristiti Instanyl dobiju edukacijski materijal o ispravnoj i sigurnoj primjeni lijeka.

Edukacijski materijal za bolesnike sadržavat će sljedeće:

- Uputu s informacijama za bolesnike
- Vodič za bolesnika/njegovatelja
- Poboljšani digitalni pristup informacijama

Vodič za bolesnika/njegovatelja

- Instanyl treba koristiti samo ako su bolesnici/njegovatelji dobili prikladne informacije o primjeni uređaja i sigurnosnim mjerama opreza.
- Objašnjenje indikacije.
- Objašnjenje probojne boli, bolesnikove percepcije boli i njezina liječenja.
- Objašnjenje primjene lijeka izvan odobrene indikacije, pogrešne primjene lijeka, zlorabe, medikacijske pogreške, predoziranja, smrti i ovisnosti.
- Definicija bolesnika s rizikom od predoziranja, zlorabe, pogrešne primjene i ovisnosti, kako bi o tome mogli obavijestiti propisivača/ljekarnika.
- Bolesnik ne smije koristiti Instanyl sprej za nos za liječenje druge vrste kratkoročne boli ili bolnog stanja i/ili za liječenje više od 4 epizode probojne karcinomske boli dnevno (dio 3. Upute o lijeku).
- Formulacije nisu međusobno zamjenjive.
- Potreba za javljanjem propisivaču/ljekarniku u slučaju pitanja.

Kako koristiti Instanyl

- Upute za primjenu spreja za nos.
- Upute o otvaranju i zatvaranju kutije sigurne za djecu (za višedozni sprej za nos), zatvarača sigurnog za djecu (za višedozni sprej za nos DoseGuard) ili blistera (za jednodozni sprej za nos).
- Za višedozni sprej za nos i višedozni sprej za nos DoseGuard: informacije o shemi za brojanje doza.
- Za višedozni sprej za nos ili višedozni sprej za nos DoseGuard, sve neiskorištene uređaje ili prazne spremnike treba sistematično vratiti sukladno nacionalnim propisima.
- Za jednodozni sprej za nos, sve neiskorištene uređaje ili prazne spremnike treba sistematično vratiti sukladno nacionalnim propisima.

- Savjet o tome kako pronaći digitalne informacije i videozapise s uputama za primjenu.

Edukacijski materijal za liječnike sadržavat će sljedeće:

- Sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku
- Vodič za liječnike
- Kontrolni popis za propisivače
- Poboļjšani digitalni pristup informacijama

Vodič za liječnike

- Liječenje treba započeti/nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni opioidne terapije u bolesnika s karcinomom, osobito glede prelaska iz bolnice u dom.
- Objašnjenje primjene lijeka izvan odobrene indikacije (vezano uz indikaciju i dob bolesnika) te ozbiljnih rizika od pogrešne primjene lijeka, zlorabe, medikacijske pogreške, predoziranja, smrti i ovisnosti.
- Potreba informiranja bolesnika/njegovatelja o:
 - Upravljanju liječenjem i rizicima od zlorabe i ovisnosti.
 - Potrebi periodičnih pregleda od strane propisivača lijeka.
 - Poticanju prijavljivanja svih problema povezanih s upravljanjem liječenja.
- Identifikacija i praćenje bolesnika s rizikom od zlorabe i pogrešne primjene lijeka prije i tijekom liječenja kako bi se identificirale ključne značajke poremećaja povezanog s korištenjem opioida (engl. *opioid use disorder*, OUD): razlikovanje značajki nuspojava povezanih s opioidima i poremećaja povezanog s korištenjem opioida.
- Važnost prijavljivanja primjene lijeka izvan odobrene indikacije, pogrešne primjene i zlorabe lijeka, ovisnosti te predoziranja.
- Potreba za prilagođivanjem terapije ako se prepozna poremećaj povezan s korištenjem opioida.

Propisivači Instanyl spreja za nos moraju kritički odabrati bolesnike i savjetovati ih o:

- Uputama o primjeni spreja za nos.
- Uputama o otvaranju i zatvaranju kutije sigurne za djecu (za višedozni sprej za nos), zatvarača sigurnog za djecu (za višedozni sprej za nos DoseGuard) ili blistera (za jednodozni sprej za nos).
- Informacijama o shemi za brojanje doza koje su uključene u označivanje i edukacijski materijal za višedozni sprej za nos.
- Potrebi da svaki neiskorišteni uređaj ili prazan spremnik višedoznog spreja za nos i višedoznog spreja za nos DoseGuard trebaju sistematično vratiti sukladno nacionalnim propisima.
- Potrebi da svaki neiskorišteni spremnik jednodoznog spreja za nos trebaju sistematično vratiti sukladno nacionalnim propisima.
- Da nikada ne dijele svoj lijek s drugima ili mijenjaju svrhu njegova korištenja.
- Ažuriranim informacijama o lijeku koje uključuju hiperalgeziju, korištenje lijeka u trudnoći, interakcije s drugim lijekovima poput benzodiazepina, jatro genu ovisnost, simptome ustezanja i ovisnost.
- Propisivač mora koristiti kontrolni popis za propisivače.

Kontrolni popis za propisivače

Potrebne radnje prije propisivanja lijeka Instanyl. Prije propisivanja Instanyl jednodoznog ili višedoznog spreja za nos ili Instanyl višedoznog spreja za nos DoseGuard propisivač je dužan napraviti sve navedeno:

- Osigurati da su ispunjeni svi elementi odobrene indikacije.
- Bolesniku i/ili njegovatelju dati upute za primjenu spreja za nos.
- Samo za jednodozni sprej za nos: savjetovati bolesnika o jednodoznoj naravi spreja za nos (svaki sprej sadrži samo jednu dozu, a klip treba pritisnuti tek kad se vrh spreja umetne u nosnicu, ne treba ga prije testirati).
- Osigurati da bolesnik pročita uputu o lijeku koja se nalazi unutar kutije lijeka Instanyl.

- Bolesniku dati brošuru za bolesnika za lijek Instanyl, koja sadrži sljedeće točke:
 - Rak i bol.
 - Instanyl. Što je? Kako ga koristim?
 - Instanyl. Rizici zlorabe.
- Savjetovati bolesnika kako se otvara blister siguran za djecu (za Instanyl jednodozni sprej za nos), kutija sigurna za djecu (za Instanyl višedozni sprej za nos) ili poklopac siguran za djecu (za Instanyl višedozni sprej za nos DoseGuard), kako je opisano u brošuri za bolesnika "Instanyl. Što je? Kako ga koristim?"
- Objasniti rizike primjene veće doze lijeka Instanyl od preporučene.
- Objasniti korištenje kartica za brojanje doza.
- Savjetovati bolesnika o znakovima predoziranja fentanilom i potrebi traženja hitne medicinske pomoći u slučaju predoziranja.
- Objasniti sigurno čuvanje lijeka i potrebu čuvanja izvan pogleda i dohvata djece.
- Objasniti ispravno zbrinjavanje Instanyl jednodoznog i višedoznog spreja za nos ili Instanyl višedoznog spreja za nos DoseGuard.
- Podsjetiti bolesnika i/ili njegovatelja da se obrate svom liječniku u slučaju pitanja ili zabrinutosti oko korištenja lijeka Instanyl ili povezanih rizika od zlorabe i pogrešne primjene lijeka.

Edukacijski materijal za ljekarnike sadržavat će sljedeće:

- Sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku
- Vodič za ljekarnike
- Kontrolni popis za izdavanje lijeka
- Poboļšani digitalni pristup informacijama

Vodič za ljekarnike

- Liječenje treba započeti/nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni opioidne terapije u bolesnika s karcinomom, osobito glede prelaska iz bolnice u dom.
- Objašnjenje primjene lijeka izvan odobrene indikacije (vezano uz indikaciju i dob bolesnika) te ozbiljnih rizika od pogrešne primjene, zlorabe, medikacijske pogreške, predoziranja, smrti i ovisnosti.
- Potreba informiranja bolesnika/njegovatelja o:
 - Upravljanju liječenjem i rizicima od zlorabe i ovisnosti.
 - Potrebi periodičnih pregleda od strane propisivača lijeka.
 - Poticanju prijavljivanja svih problema povezanih s upravljanjem liječenja.
- Praćenje bolesnika s rizikom od zlorabe i pogrešne primjene tijekom liječenja kako bi se identificirale ključne značajke poremećaja povezanog s korištenjem opioida (engl. *opioid use disorder*, OUD): razlikovanje značajki nuspojave povezanih s opioidima i poremećaja povezanog s korištenjem opioida.
- Važnost prijavljivanja primjene lijeka izvan odobrene indikacije, pogrešne primjene, zlorabe, ovisnosti i predoziranja.
- Ako se prepozna poremećaj povezan s korištenjem opioida potrebno je kontaktirati liječnika.
- Ljekarniku mora biti poznat sadržaj edukacijskih materijala prije davanja bolesniku.
- Instanyl sprej za nos nije zamjenjiv s drugim lijekovima koji sadrže fentanil.

Ljekarnik koji izdaje Instanyl sprej za nos bolesnike mora savjetovati o:

- Uputama o primjeni spreja za nos.
- Uputama o otvaranju i zatvaranju kutije sigurne za djecu (za višedozni sprej za nos), zatvarača sigurnog za djecu (za višedozni sprej za nos DoseGuard) ili blistera (za jednodozni sprej za nos).
- Informacijama o shemi za brojanje doza koje se uključene u označivanje i edukacijski materijal za višedozni sprej za nos ili višedozni sprej za nos DoseGuard.
- Ljekarnik mora upozoriti bolesnike da Instanyl sprej za nos moraju čuvati na sigurnom mjestu kako bi se izbjegla krađa, zloraba ili pogrešna primjena.

- Ako bolesnik koristi višedozni sprej za nos ili višedozni sprej za nos DoseGuard, svaki neiskorišteni uređaj ili prazan spremnik treba sistematično vratiti sukladno nacionalnim propisima.
- Ako bolesnik koristi jednodozni sprej za nos, svaki neiskorišteni spremnik treba sistematično vratiti sukladno nacionalnim propisima.
- Ljekarnik mora koristiti kontrolni popis za izdavanje lijeka.

Kontrolni popis za izdavanje lijeka

Potrebne radnje prije izdavanja lijeka Instanyl. Prije izdavanja Instanyl jednodoznog ili višedoznog spreja za nos ili Instanyl višedoznog spreja za nos DoseGuard potrebno je napraviti sve navedeno:

- Osigurati da su ispunjeni svi elementi odobrene indikacije.
- Bolesniku i/ili njegovatelju dati upute za primjenu spreja za nos.
- Samo za jednodozni sprej za nos: savjetovati bolesnika o jednodoznoj naravi spreja za nos (svaki sprej sadrži samo jednu dozu, a klip treba pritisnuti tek kad se vrh spreja umetne u nosnicu, ne treba ga prije testirati).
- Osigurati da bolesnik pročita uputu o lijeku koja se nalazi unutar kutije Instanyl jednodoznog, višedoznog ili višedoznog DoseGuard spreja za nos.
- Bolesniku dati brošuru za bolesnika za lijek Instanyl, koja sadrži sljedeće točke:
 - Rak i bol.
 - Instanyl. Što je? Kako ga koristim?
 - Instanyl. Rizici zloporabe.
- Savjetovati bolesnika kako se otvara blister siguran za djecu (za Instanyl jednodozni sprej za nos), kutija sigurna za djecu (za Instanyl višedozni sprej za nos) ili poklopac siguran za djecu (za Instanyl višedozni sprej za nos DoseGuard), kako je opisano u brošuri za bolesnika "Instanyl. Što je? Kako ga koristim?"
- Objasniti rizike primjene veće doze lijeka Instanyl od preporučene.
- Objasniti korištenje kartica za brojanje doza.
- Savjetovati bolesnika o znakovima predoziranja fentanilom i potrebi traženja hitne medicinske pomoći u slučaju predoziranja.
- Objasniti sigurno čuvanje lijeka i potrebu čuvanja izvan pogleda i dohvata djece.
- Objasniti ispravno zbrinjavanje Instanyl jednodoznog i višedoznog spreja za nos ili Instanyl višedoznog spreja za nos DoseGuard.

Digitalni pristup edukacijskim materijalima

Digitalni pristup najnovijim verzijama edukacijskih materijala bit će poboljšan. Edukacijski materijali za propisivača (liječnika), ljekarnika i bolesnika bit će dostupni putem internetske stranice, na kojoj će ih biti moguće i preuzeti. Videozapisi s uputama za primjenu lijeka će također biti dostupni putem internetske stranice. Pojednostavljeni poboljšani digitalni pristup će se dogovoriti s nadležnim nacionalnim tijelima i Europskom agencijom za lijekove nakon odobrenja ovog RMP-a, kako bude prikladno.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA SIGURNA ZA DJECU (Višedozni)

1. NAZIV LIJEKA

Instanyl 50 mikrograma/doza sprej za nos, otopina
fentanil

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml sadrži fentanilcitrat što odgovara 500 mikrograma fentanila. 1 doza od 100 mikrolitara odgovara 50 mikrograma fentanila.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, pročišćenu vodu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Sprej za nos, otopina 1,8 ml
Sprej za nos, otopina 2,9 ml
Sprej za nos, otopina 5,0 ml

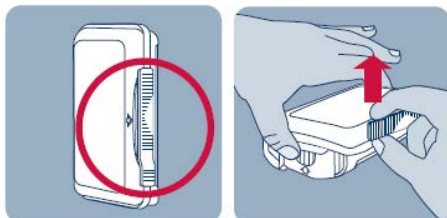
1,8 ml-10 doza
2,9 ml-20 doza
5,0 ml-40 doza

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

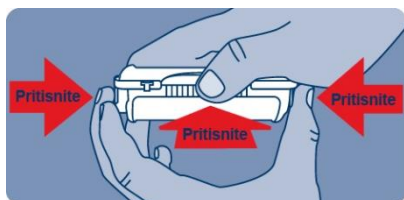
Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.
Za primjenu u nos.

Upute za otvaranje i zatvaranje kutije:

- Uzmite kutiju u ruku



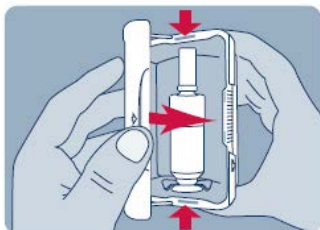
- Pri prvom otvaranju odstranite pečat
- Postavite palac i srednjak na bočne jezičke



- Pritisnite na mjestu bočnih jezičaka palcem i srednjakom
- Istovremeno postavite palac na prednju pritisnu površinu i pritisnite je
- Istovremeno pritišćite sve tri točke

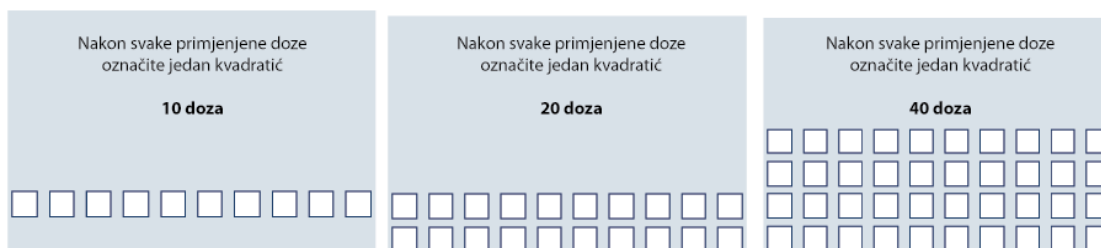


- Podignite poklopac i otvorite
- Nakon primjene Instanyl sprej za nos treba vratiti u ležište i zatvoriti kutiju



- Pri zatvaranju kutije pazite da bočni jezičci uđu u ureze
- Čvrsto pritisnite dok bočni jezičci ne sjednu u ležište

Nakon svake primijenjene doze označite jedan kvadratić
[Kvadratići za označavanje od 10, 20 ili 40 kvadratića]



Nakon primjene sprej za nos uvijek vratite u kutiju sigurnu za djecu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.
Čuvati bočicu u uspravnom položaju.
Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Za informacije o zbrinjavanju pročitajte uputu o lijeku.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Instanyl 50

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA / BOČICA (Višedozni)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Instanyl 50 mikrograma/doza sprej za nos
fentanil
Za nos

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI BROJU JEDINICA LIJEKA

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

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA SIGURNA ZA DJECU (Višedozni)

1. NAZIV LIJEKA

Instanyl 100 mikrograma/doza sprej za nos, otopina
fentanil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml sadrži fentanilcitrat što odgovara 1000 mikrograma fentanila. 1 doza od 100 mikrolitara odgovara 100 mikrograma fentanila.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, pročišćenu vodu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Sprej za nos, otopina 1,8 ml
Sprej za nos, otopina 2,9 ml
Sprej za nos, otopina 5,0 ml

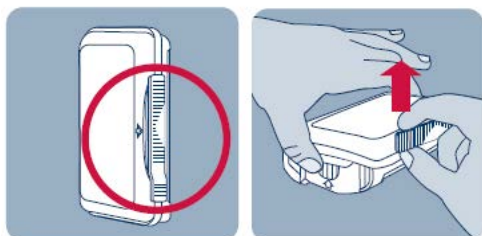
1,8 ml – 10 doza
2,9 ml – 20 doza
5,0 ml – 40 doza

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

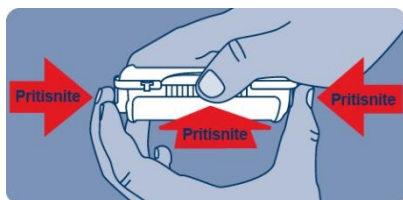
Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.
Za primjenu u nos.

Upute za otvaranje i zatvaranje kutije:

Uzmite kutiju u ruku



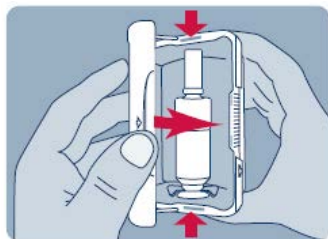
Pri prvom otvaranju odstranite pečat
Postavite palac i srednjak na bočne jezičke



Pritisnite na mjestu bočnih jezičaka palcem i srednjakom
 Istovremeno postavite palac na prednju pritisnu površinu i pritisnite je
 Istovremeno pritišćite sve tri točke

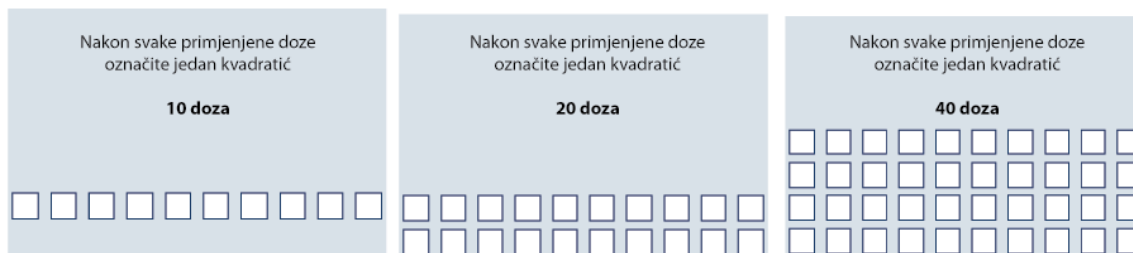


Podignite poklopac i otvorite
 Nakon primjene Instanyl sprej za nos treba vratiti u ležište i zatvoriti kutiju



Pri zatvaranju kutije pazite da bočni jezički uđu u utore
 Čvrsto pritisnite dok bočni jezički ne sjednu u ležište

Nakon svake primijenjene doze označite jedan kvadratić
 [Kvadratići za označavanje od 10, 20 ili 40 kvadratića]



Nakon primjene sprej za nos uvijek vratite u kutiju sigurnu za djecu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.
Čuvati bočicu u uspravnom položaju.
Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Za informacije o zbrinjavanju pročitajte uputu o lijeku.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Instanyl 100

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA / BOČICA (Višedozni)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Instanyl 100 mikrograma/doza sprej za nos
fentanil
Za nos

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI BROJU JEDINICA LIJEKA

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

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA SIGURNA ZA DJECU (Višedozni)

1. NAZIV LIJEKA

Instanyl 200 mikrograma/doza sprej za nos, otopina
fentanil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml sadrži fentanilcitrat što odgovara 2000 mikrograma fentanila. 1 doza od 100 mikrolitara odgovara 200 mikrograma fentanila.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, pročišćenu vodu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Sprej za nos, otopina 1,8 ml
Sprej za nos, otopina 2,9 ml
Sprej za nos, otopina 5,0 ml

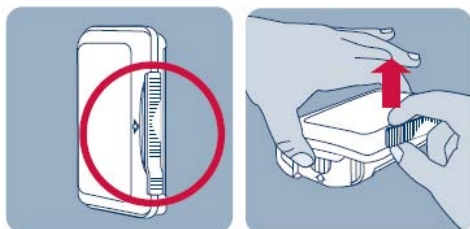
1,8 ml – 10 doza
2,9 ml – 20 doza
5,0 ml – 40 doza

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

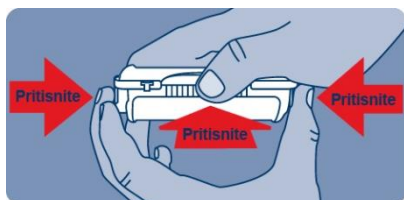
Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.
Za primjenu u nos.

Upute za otvaranje i zatvaranje kutije:

- Uzmite kutiju u ruku



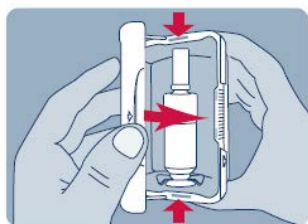
- Pri prvom otvaranju odstranite pečat
- Postavite palac i srednjak na bočne jezičke



- Pritisnite na mjestu bočnih jezičaka palcem i srednjakom
- Istovremeno postavite palac na prednju pritisnu površinu i pritisnite je
- Istovremeno pritišćite sve tri točke

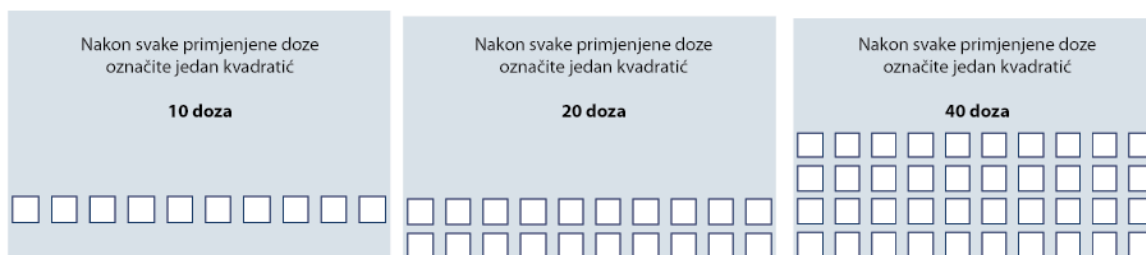


- Podignite poklopac i otvorite
- Nakon primjene Instanyl sprej za nos treba vratiti u ležište i zatvoriti kutiju



- Pri zatvaranju kutije pazite da bočni jezičci uđu u utore
- Čvrsto pritisnite dok bočni jezičci ne sjednu u ležište

Nakon svake primijenjene doze označite jedan kvadratić
[Kvadratići za označavanje od 10, 20 ili 40 kvadratića]



Nakon primjene sprej za nos uvijek vratite u kutiju sigurnu za djecu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.
Čuvati bočicu u uspravnom položaju.
Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Za informacije o zbrinjavanju pročitajte uputu o lijeku.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Instanyl 200

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA / BOČICA (Višedozni)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Instanyl 200 mikrograma/doza sprej za nos
fentanil
Za nos

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI BROJU JEDINICA LIJEKA

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

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KARTONSKA KUTIJA (Jedna doza)

1. NAZIV LIJEKA

Instanyl 50 mikrograma sprej za nos, otopina u jednodoznom spremniku
fentanil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 doza (100 mikrolitara) sadrži fentanilcitrat što odgovara 50 mikrograma (μg) fentanila.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Sprej za nos, otopina

2 jednodozna spremnika
6 jednodoznih spremnika
8 jednodoznih spremnika
10 jednodoznih spremnika

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.
Za primjenu u nos.
Spremnik sadrži samo jednu dozu. Ne testirati prije primjene.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.
Blister čuvati u vanjskom pakiranju. Čuvati u uspravnom položaju.

10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Za informacije o zbrinjavanju pročitajte uputu o lijeku.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Instanyl 50, jednodozni

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER SIGURAN ZA DJECU (Jedna doza)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Instanyl 50 mikrograma sprej za nos
fentanil

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Pharma A/S

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Broj serije:

5. DRUGO

Za nos
1 doza
Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA / JEDNODOZNI SPREJ ZA NOS**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Instanyl 50 µg sprej za nos
fentanil
Za nos

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI BROJU JEDINICA LIJEKA

1 doza

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KARTONSKA KUTIJA (Jedna doza)

1. NAZIV LIJEKA

Instanyl 100 mikrograma sprej za nos, otopina u jednodoznom spremniku
fentanil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 doza (100 mikrolitara) sadrži fentanilcitrat što odgovara 100 mikrograma (μg) fentanila.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Sprej za nos, otopina

2 jednodozna spremnika
6 jednodoznih spremnika
8 jednodoznih spremnika
10 jednodoznih spremnika

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.
Za primjenu u nos.
Spremnik sadrži samo jednu dozu. Ne testirati prije primjene.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.
Blister čuvati u vanjskom pakiranju. Čuvati u uspravnom položaju.

10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Za informacije o zbrinjavanju pročitajte uputu o lijeku.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Instanyl 100, jednodozni

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER SIGURAN ZA DJECU (Jedna doza)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Instanyl 100 mikrograma sprej za nos
fentanil

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Pharma A/S

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Broj serije:

5. DRUGO

Za nos
1 doza
Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA / JEDNODOZNI SPREJ ZA NOS**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Instanyl 100 µg sprej za nos
fentanil
Za nos

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI BROJU JEDINICA LIJEKA

1 doza

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KARTONSKA KUTIJA (Jedna doza)

1. NAZIV LIJEKA

Instanyl 200 mikrograma sprej za nos, otopina u jednodoznom spremniku
fentanil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 doza (100 mikrolitara) sadrži fentanilcitrat što odgovara 200 mikrograma (μg) fentanila.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Sprej za nos, otopina

2 jednodozna spremnika
6 jednodoznih spremnika
8 jednodoznih spremnika
10 jednodoznih spremnika

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.
Za primjenu u nos.
Spremnik sadrži samo jednu dozu. Ne testirati prije primjene.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.
Blister čuvati u vanjskom pakiranju. Čuvati u uspravnom položaju.

10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Za informacije o zbrinjavanju pročitajte uputu o lijeku.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Instanyl 200, jednodozni

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER SIGURAN ZA DJECU (Jedna doza)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Instanyl 200 mikrograma sprej za nos
fentanil

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Pharma A/S

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Broj serije:

5. DRUGO

Za nos
1 doza
Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA / JEDNODOZNI SPREJ ZA NOS

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Instanyl 200 µg sprej za nos
fentanil
Za nos

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI BROJU JEDINICA LIJEKA

1 doza

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KARTONSKA KUTIJA: DoseGuard

1. NAZIV LIJEKA

Instanyl 50 mikrograma/doza sprej za nos, otopina
fentanil

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml sadrži fentanilcitrat što odgovara 500 mikrograma fentanila. 1 doza od 100 mikrolitara odgovara 50 mikrograma fentanila.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, pročišćenu vodu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

DoseGuard
Sprej za nos, otopina 2,0 ml
Sprej za nos, otopina 3,2 ml
Sprej za nos, otopina 4,3 ml
Sprej za nos, otopina 5,3 ml

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.
Za primjenu u nos.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.
Uvijek zatvorite nakon uporabe stavljanjem zatvarača sigurnog za djecu natrag na sprej za nos.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.
Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Za informacije o zbrinjavanju pročitajte uputu o lijeku.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Instanyl 50

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA / SPREJ ZA NOS DoseGuard

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Instanyl 50 mikrograma/doza sprej za nos
fentanil
Za nos

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI BROJU JEDINICA LIJEKA

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

6. DRUGO

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.
Uvijek zatvorite nakon uporabe stavljanjem zatvarača sigurnog za djecu natrag na sprej za nos.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KARTONSKA KUTIJA: DoseGuard

1. NAZIV LIJEKA

Instanyl 100 mikrograma/doza sprej za nos, otopina
fentanil

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml sadrži fentanilcitrat što odgovara 1000 mikrograma fentanila. 1 doza od 100 mikrolitara odgovara 100 mikrograma fentanila.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, pročišćenu vodu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

DoseGuard
Sprej za nos, otopina 2,0 ml
Sprej za nos, otopina 3,2 ml
Sprej za nos, otopina 4,3 ml
Sprej za nos, otopina 5,3 ml

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.
Za primjenu u nos.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.
Uvijek zatvorite nakon uporabe stavljanjem zatvarača sigurnog za djecu natrag na sprej za nos.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.
Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Za informacije o zbrinjavanju pročitajte uputu o lijeku.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Instanyl 100

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA / SPREJ ZA NOS DoseGuard

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Instanyl 100 mikrograma/doza sprej za nos
fentanil
Za nos

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI BROJU JEDINICA LIJEKA

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

6. DRUGO

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.
Uvijek zatvorite nakon uporabe stavljanjem zatvarača sigurnog za djecu natrag na sprej za nos.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KARTONSKA KUTIJA: DoseGuard

1. NAZIV LIJEKA

Instanyl 200 mikrograma/doza sprej za nos, otopina
fentanil

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml sadrži fentanilcitrat što odgovara 2000 mikrograma fentanila. 1 doza od 100 mikrolitara odgovara 200 mikrograma fentanila.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, pročišćenu vodu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

DoseGuard
Sprej za nos, otopina 2,0 ml
Sprej za nos, otopina 3,2 ml
Sprej za nos, otopina 4,3 ml
Sprej za nos, otopina 5,3 ml

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.
Za primjenu u nos.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.
Uvijek zatvorite nakon uporabe stavljanjem zatvarača sigurnog za djecu natrag na sprej za nos.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.
Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Za informacije o zbrinjavanju pročitajte uputu o lijeku.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Instanyl 200

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA / SPREJ ZA NOS DoseGuard

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Instanyl 200 mikrograma/doza sprej za nos
fentanil
Za nos

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI BROJU JEDINICA LIJEKA

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

6. DRUGO

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.
Uvijek zatvorite nakon uporabe stavljanjem zatvarača sigurnog za djecu natrag na sprej za nos.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Instanyl 50 mikrograma/doza sprej za nos, otopina
Instanyl 100 mikrograma/doza sprej za nos, otopina
Instanyl 200 mikrograma/doza sprej za nos, otopina
fentanil

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Instanyl i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Instanyl
3. Kako primjenjivati Instanyl
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Instanyl
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Instanyl i za što se koristi

Instanyl sadrži djelatnu tvar fentanil i pripada skupini jakih analgetika (lijekova za ublažavanje boli) koje zovemo opioidima. Opioidi djeluju blokirajući bolne signale prema mozgu. Instanyl djeluje brzo i koristi se za ublažavanje probojne boli kod odraslih bolesnika s rakom koji već uzimaju opioidnu terapiju za trajnu bol. Probojna bol je dodatna iznenadna bol koja se pojavljuje usprkos redovitoj terapiji opioidima za ublažavanje boli.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Instanyl

Nemojte primjenjivati Instanyl

- ako ste alergični na fentanil ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6);
- ako za kontrolu stalne boli ne koristite propisani opioidni lijek (npr. kodein, fentanil, hidromorfon, morfin, oksikodon, petidin) redovito, svaki dan prema rasporedu, najmanje tjedan dana. Ako niste uzimali ove lijekove ne smijete uzeti Instanyl jer može povećati rizik od opasnog usporavanja disanja i/ili plitkog disanja ili čak potpunog prestanka disanja;
- ako uzimate lijek koji sadrži natrijev oksibat;
- ako patite od kratkotrajnih bolova koji nisu probojna bol;
- ako imate ozbiljnih teškoća s disanjem ili patite od ozbiljne opstruktivne bolesti pluća;
- ako ste liječeni zračenjem u području lica;
- ako imate ponavljajuće epizode krvarenja iz nosa.

Upozorenja i mjere opreza

Razgovarajte s liječnikom ili ljekarnikom prije primjene lijeka Instanyl, naročito:

- ako patite od kronične opstruktivne bolesti pluća, Instanyl može otežati vaše disanje;
- ako imate problema sa srcem, a naročito usporen srčani ritam, niski krvni tlak ili niski volumen krvi;
- ako imate teškoća sa jetrom ili bubrezima;
- ako imate teškoća s moždanom funkcijom, na primjer zbog tumora na mozgu, ozljede glave ili povišenog intrakranijalnog tlaka;

- ako ste uz primjenu opioida ikada razvili adrenalnu insuficijenciju ili manjak spolnih hormona (nedostatak androgena);
- ako ste Vi ili netko u Vašoj obitelji ikada zloupotrebili ili bili ovisni o alkoholu, lijekovima na recept ili ilegalnim drogama;
- ako ste pušač;
- ako ste ikada imali probleme s raspoloženjem (depresija, tjeskoba ili poremećaj osobnosti) ili ste se liječili kod psihijatra zbog druge mentalne bolesti;
- ako uzimate antidepresive ili antipsihotike (također pogledajte dio „Drugi lijekovi i Instanyl”);
- ako uzimate parcijalne agoniste/antagoniste poput buprenorfina, nalbufina i pentazocina (lijekovi za liječenje boli) jer možete dobiti simptome sindroma ustezanja. Više informacija potražite u dijelu „Drugi lijekovi i Instanyl”;
- ako koristite druge lijekove za nos, na primjer za prehladu ili alergiju.

Ako za vrijeme liječenja lijekom Instanyl osjetite teškoće s disanjem, vrlo je važno da se odmah javite Vašem liječniku ili u bolnicu.

Pitajte svog liječnika za savjet dok primjenjujete Instanyl:

- ako osjećate bol ili povećanu osjetljivost na bol (hiperalgezija) koja se ne smanjuje uz višu dozu lijeka koju Vam je propisao liječnik;
- ako Vam se pojavi kombinacija sljedećih simptoma: mučnina, povraćanje, gubitak teka, umor, slabost, omaglica i nizak krvni tlak – ovi simptomi zajedno mogu biti znak stanja kod kojeg nadbubrežne žlijezde ne proizvode dovoljno hormona, a koje se zove adrenalna insuficijencija i može biti opasno za život.

Ako za vrijeme liječenja lijekom Instanyl ponavljano krvarite iz nosa ili osjećate nelagodu u nosu, morate se javiti liječniku koji će razmisliti od alternativnim načinima primjene lijeka za probojnu bol.

Ako smatrate da postajete ovisni o lijeku Instanyl, važno je da o tome obavijestite liječnika.

Djeca i adolescenti

Instanyl ne smiju koristiti djeca i adolescenti u dobi do 18 godina.

Drugi lijekovi i Instanyl

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Instanyl može utjecati na druge lijekove i drugi lijekovi mogu utjecati na Instanyl.

Poseban oprez je potreban ako primjenjujete neke od sljedećih lijekova:

- bilo koji lijek koji izaziva pospanost (djeluje sedirajuće) poput tableta za spavanje, lijekova za liječenje tjeskobe, antihistaminika, ili anksiolitika. Korištenje takvih lijekova istovremeno s lijekom Instanyl može uzrokovati duboku sedaciju i utjecati na Vašu sposobnost disanja, što može dovesti do kome i biti opasno po život;
- bilo koji lijek koji utječe na način kako tijelo razgrađuje Instanyl, primjerice:
 - ritonavir, nelfinavir, amprenavir i fosamprenavir (lijekovi za kontrolu HIV infekcije),
 - CYP3A4 inhibitori, poput ketokonazola, itraconazola ili flukonazola (za liječenje gljivičnih infekcija),
 - troleandomicin, klaritromicin ili eritromicin (za liječenje bakterijskih infekcija),
 - aprepitant (za suzbijanje mučnine),
 - diltiazem i verapamil (za liječenje visokog krvnog tlaka i srčanih bolesti);
- takozvane inhibitore monoamino oksidaze (MAO) koji se koriste za tešku depresiju, čak i ako ste ih uzimali neki od njih unutar posljednjih dva tjedna;
- rizik od nuspojava povećava se ako uzimate lijekove kao što su neki antidepresivi ili antipsihotici. Može doći do interakcije lijeka Instanyl s tim lijekovima i mogli biste doživjeti promjene mentalnog statusa (npr. uznemirenost, halucinacije, komu) i druge posljedice kao što su povišenje tjelesne temperature iznad 38 °C, ubrzani otkucaji srca, nestabilan krvni tlak, prenaplašeni refleksi, mišićna ukočenost, nekoordiniranost i/ili probavni simptomi (npr. mučnina, povraćanje, proljev). Vaš liječnik će Vam reći je li Instanyl odgovarajući lijek za Vas;

- parcijalne agoniste/antagoniste poput buprenorfina, nalbufina i pentazocina (lijekovi za liječenje boli). Možete dobiti simptome sindroma ustezanja (mučninu, povraćanje, proljev, tjeskobu, zimice, nevoljno drhtanje i znojenje);
- druge lijekove koji se primjenjuju u nos, naročito oksimetazolin, ksilometazolin i slične lijekove za ublažavanje začepljenosti nosa.

Instanyl s hranom, pićem i alkoholom

Za vrijeme liječenja lijekom Instanyl ne pijte alkohol, jer može povećati rizik od opasnih nuspojava.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Instanyl se tijekom trudnoće ne smije koristiti bez savjetovanja s liječnikom.

Instanyl se ne smije koristiti tijekom trudova i porođaja jer kod novorođenčeta može izazvati ozbiljne teškoće s disanjem.

Fentanil može prijeći u majčino mlijeko i može uzrokovati nuspojave u dojenčeta. Nemojte uzimati Instanyl ako dojite. Ne smijete početi dojiti prije nego što prođe najmanje 5 dana od uzimanja posljednje doze lijeka Instanyl.

Upravljanje vozilima i strojevima

Za vrijeme liječenja lijekom Instanyl ne upravljajte vozilima i strojevima. Instanyl može izazvati omaglicu, omamljenost i smetnje vida, što može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

3. Kako primjenjivati Instanyl

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doza lijeka Instanyl neovisna je o Vašem uobičajenom liječenju boli izazvane rakom.

Kad započinjete liječenje lijekom Instanyl, liječnik će u suradnji s Vama pronaći optimalnu dozu za ublažavanje probojne boli.

Početna doza je jedan uštrcaj od 50 mikrograma u jednu nosnicu pri svakoj epizodi probojne boli. Pri određivanju odgovarajuće doze liječnik može preporučiti prelazak na višu dozu.

Ukoliko probojna bol ne prestane nakon 10 minuta, možete primijeniti još samo jedan uštrcaj za istu epizodu.

Općenito, trebali biste pričekati barem 4 sata prije liječenja sljedeće epizode probojne boli. U iznimnim slučajevima kad se nova epizoda javi ranije, možete uzeti Instanyl kako biste je ublažili, ali morate pričekati najmanje 2 sata prije nego što to učinite. Ukoliko se epizode probojne boli redovito javljaju u razmacima kraćim od 4 sata obratite se liječniku jer je možda potrebno promijeniti Vašu uobičajenu terapiju boli izazvane rakom.

Lijekom Instanyl možete dnevno liječiti do četiri epizode probojne boli.

Ukoliko se dnevno javlja više od četiri epizode probojne boli, obratite se liječniku jer je možda potrebno prilagoditi uobičajenu terapiju boli izazvane rakom.

Kako biste održali nadzor nad brojem iskorištenih doza lijeka Instanyl, koristite kvadratiće za označavanje u knjižici na vrhu kutije sigurne za djece.

Ne mijenjajte samovoljno dozu lijeka Instanyl ili drugih lijekova protiv boli. Promjena doze mora se dogovoriti s liječnikom.

Instanyl se primjenjuje u nos.

Pročitajte uputu za uporabu na kraju ove upute kako biste naučili kako primjenjivati Instanyl.

Ako primijenite više lijeka Instanyl nego što ste trebali ili ako mislite da ga je netko zabunom primijenio

Primijenite li više lijeka Instanyl nego je potrebno trebate se odmah javiti liječniku, u bolnicu ili hitnoj službi radi ocjene rizika i savjeta.

Znaci predoziranja su:

Pospanost, omamljenost, omaglica, snižena tjelesna temperatura, usporeni otkucaji srca, teškoće u koordinaciji ruku i nogu.

U ozbiljnim slučajevima prekomjerno uzimanje lijeka Instanyl može izazvati komu, sedaciju, konvulzije ili izrazite teškoće s disanjem (vrlo usporeno ili plitko disanje).

Osjetite li bilo koji od navedenih simptoma zatražite hitnu medicinsku pomoć.

Napomena za njegovatelje

Primijetite li da je osoba koja uzima Instanyl odjednom usporena, otežano diše ili je ne možete probuditi:

- odmah pozovite hitnu pomoć;
- dok čekate hitnu pomoć, morate pokušati održavati osobu budnom razgovorom i povremenim nježnim protresanjem;
- ako je disanje usporeno, trebate potaknuti osobu da udahne svakih 5 do 10 sekundi;
- ako je osoba prestala disati, trebate pokušati s metodama oživljavanja do dolaska hitne pomoći.

Mislite li da je netko zabunom primijenio Instanyl, odmah potražite medicinsku pomoć. Pokušajte održati osobu budnom do dolaska hitne pomoći.

Ako netko slučajno uzme Instanyl mogu se pojaviti isti simptomi kao oni navedeni za predoziranje.

Ako ste zaboravili primijeniti Instanyl

Ako epizoda probojne boli i dalje traje, možete primijeniti Instanyl kako je preporučio liječnik. Ako je probojna bol iščezla, ne primjenjujte Instanyl do pojave sljedeće epizode probojne boli.

Ako prestanete primjenjivati Instanyl

Instanyl ne treba koristiti ako se epizode probojne boli više ne javljaju. Međutim, nastavite primjenjivati vašu uobičajenu terapiju za ublažavanje boli izazvane rakom. Kontaktirajte liječnika kako biste potvrdili ispravnu dozu uobičajene terapije ukoliko niste sigurni.

Pri prekidu korištenja lijeka Instanyl možete osjetiti simptome ustezanja koji su slični mogućim nuspojavama lijeka Instanyl. Osjećate li simptome ustezanja, obratite se liječniku. Liječnik će ocijeniti je li Vam potreban lijek za smanjenje ili uklanjanje simptoma ustezanja.

Ukoliko imate dodatnih pitanja o primjeni ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Nuspojave će često nestati ili će im se smanjiti intenzitet s nastavkom primjene lijeka.

Odmah prekinite uzimanje lijeka i javite se svome liječniku, u bolnicu ili u hitnu ambulantu ako:

- osjetite znatne teškoće s disanjem;
- imate čudan zvuk dok udišete;
- imate grčevitu bol;
- osjećate izrazitu omaglicu.

Te nuspojave mogu postati vrlo ozbiljne.

Ostale nuspojave prijavljene nakon primjene lijeka Instanyl:

Česte (mogu se javiti kod do 1 na 10 osoba):

Pospanost, omaglica čak s teškoćama u održavanju ravnoteže, glavobolja, nadražaj grla, mučnina, povraćanje, navale crvenila, osjećaj jake vrućine, prekomjerno znojenje.

Manje česte (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba):

Nesanica, omamljenost, konvulzivni grčevi mišića, neobičan osjet na koži čak i neugodan, promjene okusa, bolest kretanja, niski krvni tlak, jake teškoće s disanjem, krvarenje iz nosa, čir u nosu, curenje iz nosa, zatvor, upala usta, suha usta, bolnost kože, svrbež kože, vrućica.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka):

Pad, proljev, konvulzije (napadaji), gubitak svijesti, oticanje ruku ili nogu, viđanje ili slušanje nečeg što zapravo ne postoji (halucinacije), ovisnost o lijeku, zloraba lijeka, umor, malaksalost, sindrom ustezanja (može se očitovati nastankom sljedećih nuspojava: mučnina, povraćanje, proljev, tjeskoba, zimice, nevoljno drhtanje i znojenje), nedostatak zraka.

Prijavljeni su također slučajevi probijanja nosne pregrade – strukture koja razdvaja nosnice.

Produljeno liječenje fentanilom u trudnoći može u novorođenčadi prouzročiti simptome ustezanja koji mogu biti opasni za život (pogledajte dio 2).

Obratite se liječniku ako ponavljano krvarite iz nosa ili osjećate nelagodu u nosu.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Instanyl

Lijek za ublažavanje boli u lijeku Instanyl je vrlo snažan i može biti po život opasan za djecu. Instanyl se mora čuvati izvan pogleda i dohvata djece. Nakon svake primjene sprej uvijek vratite u kutiju sigurnu za djecu.

Instanyl se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici iza oznake „EXP“.

Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C. Sprej za nos čuvati u uspravnom položaju. Ne zamrzavati. Ako se Instanyl smrzne, pumpica spreja može puknuti. Ako niste sigurni kako je bočica bila čuvana, prije primjene provjerite pumpicu.

Instanyl kojem je istekao rok valjanosti ili koji više nije potreban i dalje može sadržavati dovoljno lijeka da naškodi drugim ljudima, a naročito djeci. Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Svaki korišteni ili nekorišteni sprej za nos treba sistematično zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima ili vratiti u ljekarnu u kutiji sigurnoj za djecu. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Instanyl sadrži

Djelatna tvar je fentanil. Sadržaj je:

50 mikrograma/doza: 1 ml sadrži fentanilcitrat što odgovara 500 mikrograma fentanila. 1 potisak (100 mikrolitara) sadrži 50 mikrograma fentanila.

100 mikrograma/doza: 1 ml sadrži fentanilcitrat što odgovara 1000 mikrograma fentanila. 1 potisak (100 mikrolitara) sadrži 100 mikrograma fentanila.

200 mikrograma/doza: 1 ml sadrži fentanilcitrat što odgovara 2000 mikrograma fentanila. 1 potisak (100 mikrolitara) sadrži 200 mikrograma fentanila.

Drugi sastojci su natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat i pročišćena voda.

Kako Instanyl izgleda i sadržaj pakiranja

Instanyl je sprej za nos, otopina. Otopina je bistra i bezbojna. Sadržana je u smeđoj staklenoj bočici s odmjernom pumpicom.

Sprej za nos je pakiran u kutiju sigurnu za djecu i dostupan u tri različite veličine pakiranja: 1,8 ml (što odgovara 10 doza), 2,9 ml (što odgovara 20 doza) i 5,0 ml (što odgovara 40 doza).

Na tržištu ne moraju biti sve veličine pakiranja.

Označavanje tri jačine lijeka Instanyl razlikuje se po boji:

50 mikrograma/doza, označeno je narančasto

100 mikrograma/doza, označeno je ljubičasto

200 mikrograma/doza, označeno je zelenkastoplavo

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka

Takeda Pharma A/S

Dybendal Alle 10

DK-2630 Taastrup

Danska

Proizvođač

Takeda GmbH

Robert-Bosch-Strasse 8

D-78224 Singen

Njemačka

Curida AS

Solbærvegen 5

NO-2409 Elverum

Norveška

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien/Luxembourg/

Luxemburg

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.

Tel.: +361 2707030

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Malta / Κύπρος

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

Nederland

Takeda Nederland bv
Tel: +31 23 56 68 777

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

UPUTE ZA PRIMJENU INSTANYL SPREJA ZA NOS

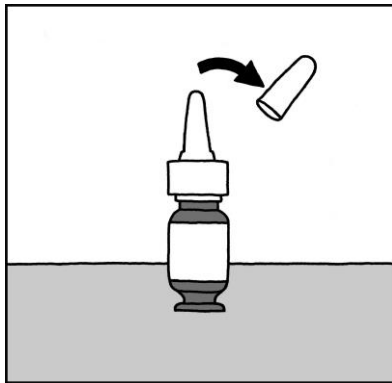
Pažljivo pročitajte sljedeće upute kako biste naučili kako primjenjivati Instanyl sprej za nos:

Priprema Instanyl spreja za nos za primjenu:

- Prije prve primjene spreja za nos:
 - mora se potisnuti 3 ili 4 puta (priprema za primjenu) dok se ne pojavi fina maglica.
- Tijekom ovog postupka pripreme spreja istiskuje se lijek. Stoga:
 - pripremu spreja treba provesti u dobro prozračenom prostoru;
 - ne usmjeravajte sprej za nos prema sebi i drugim osobama;
 - ne usmjeravajte prema površinama i predmetima koji bi mogli doći u doticaj s drugim osobama, posebice djecom.
- Ako niste Instanyl koristili dulje od 7 dana, nužno je prije uzimanja sljedeće doze ponovno pripremiti sprej ispuštanjem jedne doze u zrak.

Instanyl sprej za nos treba koristiti na sljedeći način:

1. ispušite nos ako osjećate da je začepljen ili ste prehladeni;
2. trebate sjesti ili stajati u uspravnom položaju;
3. skinite zaštitnu kapu sa spreja;



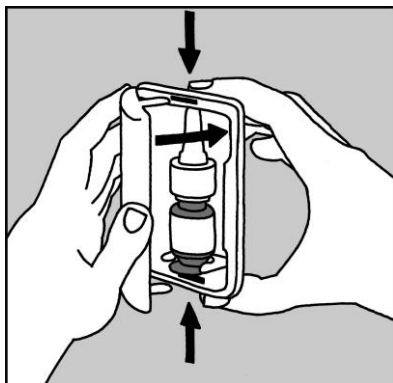
4. držite sprej za nos uspravno;
5. nagnite glavu blago prema naprijed;
6. zatvorite jednu nosnicu položivši prst sa strane nosa i umetnite vrh spreja u drugu nosnicu (otprilike 1 cm). Nije bitno o kojoj se nosnici radi. Ako nakon 10 minuta trebate primijeniti još jednu dozu za dostatno ublažavanje boli, tu drugu dozu treba primijeniti u drugu nosnicu;



7. jednom brzo pritisnite pumpicu do kraja s dva prsta dok udišete kroz nos. Morate biti sigurni da je pumpica zaista pritisnuta do kraja. Istisnutu dozu možda nećete osjetiti u nosu, ali primili ste je kad ste pritisnuli pumpicu;
8. nakon uporabe čistom maramicom očistite vrh spreja za nos, a potom bacite maramicu.

Ako Vam nakon 10 minuta treba druga doza lijeka Instanyl za ublažavanje bolova, ponovite korake od 1 do 8 u drugoj nosnici.

Nakon primjene, Instanyl uvijek vratite u kutiju sigurnu za djecu. **Čuvati izvan pogleda i dosega djece.**



Pratite koliko ste doza upotrijebili i koliko Vam ih je ostalo u spreju za nos pomoću kartice za brojanje doza koja dolazi uz Instanyl sprej za nos. Svaki put kada upotrijebite Instanyl sprej za nos, pobrinite se da Vi ili Vaš skrbnik ispunite podatke na kartici.

Ako je Instanyl sprej za nos blokiran ili se lijek ne istiskuje pravilno:

- Ako je blokiran, usmjerite sprej za nos dalje od sebe (i drugih ljudi) i čvrsto pritisnite pumpicu. Time bi se trebala ukloniti svaka blokada.
- Ako sprej za nos i dalje ne radi ispravno, obratite se Vašem ljekarniku. **Nikada nemojte pokušavati sami popraviti ili rastaviti sprej za nos.** Tada vam može dati krivu dozu.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Instanyl 50 mikrograma sprej za nos, otopina u jednodoznom spremniku
Instanyl 100 mikrograma sprej za nos, otopina u jednodoznom spremniku
Instanyl 200 mikrograma sprej za nos, otopina u jednodoznom spremniku
fentanil

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašimavašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Instanyl i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Instanyl
3. Kako primjenjivati Instanyl
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Instanyl
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Instanyl i za što se koristi

Instanyl sadrži djelatnu tvar fentanil i pripada skupini jakih analgetika (lijekova za ublažavanje boli) koje zovemo opioidima. Opioidi djeluju blokirajući bolne signale prema mozgu.

Instanyl djeluje brzo i koristi se za ublažavanje probojne boli kod odraslih bolesnika s rakom koji već uzimaju opioidnu terapiju za trajnu bol. Probojna bol je dodatna iznenadna bol koja se pojavljuje usprkos redovitoj terapiji opioidima za ublažavanje boli.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Instanyl

Nemojte primjenjivati Instanyl

- ako ste alergični na fentanil ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6);
- ako za kontrolu stalne boli ne koristite propisani opioidni lijek (npr. kodein, fentanil, hidromorfon, morfin, oksikodon, petidin) redovito, svaki dan prema rasporedu, najmanje tjedan dana. Ako niste uzimali ove lijekove ne smijete uzeti Instanyl jer može povećati rizik od opasnog usporavanja disanja i/ili plitkog disanja ili čak potpunog prestanka disanja;
- ako uzimate lijek koji sadrži natrijev oksibat;
- ako patite od kratkotrajnih bolova koji nisu probojna bol;
- ako imate ozbiljnih teškoća s disanjem ili patite od ozbiljne opstruktivne bolesti pluća;
- ako ste liječeni zračenjem u području lica;
- ako imate ponavljajuće epizode krvarenja iz nosa.

Upozorenja i mjere opreza

Razgovarajte s liječnikom ili ljekarnikom prije primjene lijeka Instanyl, naročito:

- ako patite od kronične opstruktivne bolesti pluća, Instanyl može otežati vaše disanje;
- ako imate problema sa srcem, a naročito usporen srčani ritam, niski krvni tlak ili niski volumen krvi;
- ako imate teškoća sa jetrom ili bubrezima;
- ako imate teškoća s moždanom funkcijom, na primjer zbog tumora na mozgu, ozljede glave ili povišenog intrakranijalnog tlaka;

- ako ste uz primjenu opioida ikada razvili adrenalnu insuficijenciju ili manjak spolnih hormona (nedostatak androgena);
- ako ste Vi ili netko u Vašoj obitelji ikada zloupotrebljavali ili bili ovisni o alkoholu, lijekovima na recept ili ilegalnim drogama;
- ako ste pušač;
- ako ste ikada imali probleme s raspoloženjem (depresija, tjeskoba ili poremećaj osobnosti) ili ste se liječili kod psihijatra zbog druge mentalne bolesti;
- ako uzimate antidepresive ili antipsihotike (također pogledajte dio „Drugi lijekovi i Instanyl“);
- ako uzimate parcijalne agoniste/antagoniste poput buprenorfina, nalbufina i pentazocina (za liječenje boli) jer možete dobiti simptome sindroma ustezanja. Više informacija potražite u dijelu „Drugi lijekovi i Instanyl“;
- ako koristite druge lijekove za nos, na primjer za prehladu ili alergiju.

Ako za vrijeme liječenja lijekom Instanyl osjetite teškoće s disanjem, vrlo je važno da se odmah javite Vašem liječniku ili u bolnicu.

Pitajte svog liječnika za savjet dok primjenjujete Instanyl:

- ako osjećate bol ili povećanu osjetljivost na bol (hiperalgezija) koja se ne smanjuje uz višu dozu lijeka koju Vam je propisao liječnik;
- ako Vam se pojavi kombinacija sljedećih simptoma: mučnina, povraćanje, gubitak teka, umor, slabost, omaglica i nizak krvni tlak – ovi simptomi zajedno mogu biti znak stanja kod kojeg nadbubrežne žlijezde ne proizvode dovoljno hormona, a koje se zove adrenalna insuficijencija i može biti opasno za život.

Ako za vrijeme liječenja lijekom Instanyl ponavljano krvarite iz nosa ili osjećate nelagodu u nosu, morate se javiti liječniku koji će razmisliti od alternativnim načinima primjene lijeka za probojnu bol.

Ako smatrate da postajete ovisni o lijeku Instanyl, važno je da o tome obavijestite liječnika.

Djeca i adolescenti

Instanyl ne smiju koristiti djeca i adolescenti u dobi do 18 godina.

Drugi lijekovi i Instanyl

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Instanyl može utjecati na druge lijekove, kao što i drugi lijekovi mogu utjecati na Instanyl.

Poseban oprez je potreban ako primjenjujete neke od sljedećih lijekova:

- bilo koji lijek koji izaziva pospanost (djeluje sedirajuće) poput tableta za spavanje, lijekova za liječenje tjeskobe, antihistaminika, ili anksiolitika. Korištenje takvih lijekova istovremeno s lijekom Instanyl može uzrokovati duboku sedaciju i utjecati na Vašu sposobnost disanja, što može dovesti do kome i biti opasno po život;
- bilo koji lijek koji utječe na način kako tijelo razgrađuje Instanyl, primjerice:
 - ritonavir, nelfinavir, amprenavir i fosamprenavir (lijekovi za kontrolu HIV infekcije),
 - CYP3A4 inhibitori, poput ketokonazola, itraconazola ili flukonazola (za liječenje gljivičnih infekcija),
 - troleandomicin, klaritromicin ili eritromicin (za liječenje bakterijskih infekcija),
 - aprepitant (za suzbijanje mučnine),
 - diltiazem i verapamil (za liječenje visokog krvnog tlaka i srčanih bolesti);
- takozvane inhibitore monoamino oksidaze (MAO) koji se koriste za tešku depresiju, čak i ako ste ih uzimali neki od njih unutar posljednjih dva tjedna;
- rizik od nuspojava povećava se ako uzimate lijekove kao što su neki antidepresivi ili antipsihotici. Može doći do interakcije lijeka Instanyl s tim lijekovima i mogli biste doživjeti promjene mentalnog statusa (npr. uznemirenost, halucinacije, komu) i druge posljedice kao što su povišenje tjelesne temperature iznad 38 °C, ubrzani otkucaji srca, nestabilan krvni tlak, prenaplašeni refleksi, mišićna ukočenost, nekoordiniranost i/ili probavni simptomi (npr. mučnina, povraćanje, proljev). Vaš liječnik će Vam reći je li Instanyl odgovarajući lijek za Vas;

- parcijalne agoniste/antagoniste poput buprenorfina, nalbufina i pentazocina (lijekovi za liječenje boli) Možete dobiti simptome sindroma ustezanja (mučninu, povraćanje, proljev, tjeskobu, zimice, nevoljno drhtanje i znojenje);
- druge lijekove koji se primjenjuju u nos, naročito oksimetazolin, ksilometazolin i slične lijekove za ublažavanje začepljenosti nosa.

Instanyl s hranom, pićem i alkoholom

Za vrijeme liječenja lijekom Instanyl ne pijte alkohol, jer može povećati rizik od opasnih nuspojava.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Instanyl se tijekom trudnoće ne smije koristiti bez savjetovanja s liječnikom.

Instanyl se ne smije koristiti tijekom trudova i porođaja jer kod novorođenčeta može izazvati ozbiljne teškoće s disanjem.

Fentanil može prijeći u majčino mlijeko i može uzrokovati nuspojave u dojenčeta. Nemojte uzimati Instanyl ako dojite. Ne smijete početi dojiti prije nego što prođe najmanje 5 dana od uzimanja posljednje doze lijeka Instanyl.

Upravljanje vozilima i strojevima

Za vrijeme liječenja lijekom Instanyl ne upravljajte vozilima i strojevima. Instanyl može izazvati omaglicu, omamljenost i smetnje vida, što može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

3. Kako primjenjivati Instanyl

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doza lijeka Instanyl neovisna je o Vašem uobičajenom liječenju boli izazvane rakom.

Kad započinjete liječenje lijekom Instanyl, liječnik će u suradnji s Vama pronaći optimalnu dozu za ublažavanje probojne boli.

Početna doza je jedan uštrcaj od 50 mikrograma u jednu nosnicu pri svakoj epizodi probojne boli. Pri određivanju odgovarajuće doze liječnik može preporučiti prelazak na višu dozu.

Ukoliko probojna bol ne prestane nakon 10 minuta, možete primijeniti još samo jedan uštrcaj za istu epizodu.

Općenito, trebali biste pričekati 4 sata prije liječenja sljedeće epizode probojne boli. U iznimnim slučajevima kad se nova epizoda javi ranije, možete uzeti Instanyl kako biste je ublažili ali morate pričekati najmanje 2 sata prije nego što to učinite. Ukoliko se epizode probojne boli redovito javljaju u razmacima kraćim od 4 sata obratite se liječniku jer je možda potrebno promijeniti Vašu uobičajenu terapiju boli izazvane rakom.

Lijekom Instanyl možete dnevno liječiti do četiri epizode probojne boli.

Ukoliko se dnevno javlja više od četiri epizode probojne boli, obratite se liječniku jer je možda potrebno prilagoditi uobičajenu terapiju boli izazvane rakom.

Ne mijenjajte samovoljno dozu lijeka Instanyl ili drugih lijekova protiv boli. Promjena doze mora se dogovoriti s liječnikom.

Instanyl se primjenjuje u nos.

Pročitajte uputu za uporabu na kraju ove upute kako biste naučili kako primjenjivati Instanyl.

Ako primijenite više lijeka Instanyl nego što ste trebali ili ako mislite da ga je netko zabunom primijenio

Primijenite li više instanya nego je potrebno trebate se odmah javiti liječniku, u bolnicu ili hitnoj službi radi ocjene rizika i savjeta.

Znaci predoziraja su:

Pospanost, omamljenost, omaglica, snižena tjelesna temperatura, usporeni otkucaji srca, teškoće u koordinaciji ruku i nogu.

U ozbiljnim slučajevima prekomjerno uzimanje lijeka Instanyl može izazvati komu, sedaciju, konvulzije ili izrazite teškoće s disanjem (vrlo usporeno ili plitko disanje).

Ako osjetite bilo koji od navedenih simptoma zatražite hitnu medicinsku pomoć.

Napomena za njegovatelje

Primijetite li da je osoba koja uzima Instanyl odjednom usporena, otežano diše ili je ne možete probuditi:

- odmah pozovite hitnu pomoć;
- dok čekate hitnu pomoć, morate pokušati održavati osobu budnom razgovorom i povremenim nježnim protresanjem;
- ako je disanje usporeno, trebate potaknuti osobu da udahne svakih 5 do 10 sekundi;
- ako je osoba prestala disati, trebate pokušati s metodama oživljavanja do dolaska hitne pomoći.

Mislite li da je netko zabunom primijenio Instanyl, odmah potražite medicinsku pomoć. Pokušajte održati osobu budnom do dolaska hitne pomoći.

Ako netko slučajno uzme Instanyl mogu se pojaviti isti simptomi kao oni navedeni za predoziranje.

Ako ste zaboravili primijeniti Instanyl

Ako epizoda probojne boli i dalje traje, možete primijeniti Instanyl kako je preporučio liječnik. Ako je probojna bol iščezla, ne primjenjujte Instanyl do pojave sljedeće epizode probojne boli.

Ako prestanete primjenjivati Instanyl

Instanyl ne treba koristiti ako se epizode probojne boli više ne javljaju. Međutim, nastavite primjenjivati vašu uobičajenu terapiju za ublažavanje boli izazvane rakom. Kontaktirajte liječnika kako biste potvrdili ispravnu dozu uobičajene terapije ukoliko niste sigurni.

Pri prekidu korištenja lijeka Instanyl možete osjetiti simptome ustezanja koji su slični mogućim nuspojavama lijeka Instanyl. Osjećate li simptome ustezanja, obratite se liječniku. Liječnik će ocijeniti je li Vam potreban lijek za smanjenje ili uklanjanje simptoma ustezanja.

Ukoliko imate dodatnih pitanja o primjeni ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Nuspojave će često nestati ili će im se smanjiti intenzitet s nastavkom primjene lijeka.

Odmah prekinite uzimanje lijeka i javite se svome liječniku, u bolnicu ili u hitnu ambulantu ako:

- osjetite znatne teškoće s disanjem;
- imate čudan zvuk dok udišete;
- imate grčevitu bol;
- osjećate izrazitu omaglicu.

Te nuspojave mogu postati vrlo ozbiljne.

Ostale nuspojave prijavljene nakon primjene lijeka Instanyl:

Česte (mogu se javiti kod do 1 na 10 osoba):

Pospanost, omaglica čak s teškoćama u održavanju ravnoteže, glavobolja, nadražaj grla, mučnina, povraćanje, navale crvenila, osjećaj jake vrućine, prekomjerno znojenje.

Manje česte (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba):

Nesanica, omamljenost, konvulzivni grčevi mišića, neobičan osjet na koži čak i neugodan, promjene okusa, bolest kretanja, niski tlak, jake teškoće s disanjem, krvarenje iz nosa, čir u nosu, curenje iz nosa, zatvor, upala usta, suha usta, bolnost kože, svrbež kože, vrućica.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka):

Pad, proljev, konvulzije (napadaji), gubitak svijesti, oticanje ruku ili nogu, viđanje ili slušanje nečeg što zapravo ne postoji (halucinacije), ovisnost o lijeku, zloraba lijeka, umor, malaksalost, sindrom ustezanja (može se očitovati nastankom sljedećih nuspojava: mučnina, povraćanje, proljev, tjeskoba, zimice, nevoljno drhtanje i znojenje), nedostatak zraka.

Prijavljeni su također slučajevi probijanja nosne pregrade – strukture koja razdvaja nosnice.

Produljeno liječenje fentanilom u trudnoći može u novorođenčadi prouzročiti simptome ustezanja koji mogu biti opasni za život (pogledajte dio 2).

Obratite se liječniku ako ponavljano krvarite iz nosa ili osjećate nelagodu u nosu.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Instanyl

Lijek za ublažavanje boli u lijeku Instanyl je vrlo snažan i može biti po život opasan za djecu. Instanyl se mora čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

Instanyl se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza „Rok valjanosti“ i na jednodoznom spremniku iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C. Blister čuvati u vanjskom pakiranju. Čuvati u uspravnom položaju.

Instanyl može naškoditi drugim ljudima, a naročito djeci. Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Sve neiskorištene jednodozne spremnike treba sistematično i primjereno zbrinuti u blisteru sigurnom za djecu u skladu s nacionalnim propisima ili vratiti u ljekarnu. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i dodatne informacije

Što Instanyl sadrži

Djelatna tvar je fentanil. Sadržaj je:

50 mikrograma: 1 doza (100 mikrolitara) sadrži fentanilcitrat što odgovara 50 mikrograma fentanila.

100 mikrograma: 1 doza (100 mikrolitara) sadrži fentanilcitrat što odgovara 100 mikrograma fentanila.

200 mikrograma: 1 doza (100 mikrolitara) sadrži fentanilcitrat što odgovara 200 mikrograma fentanila.

Drugi sastojci su natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat i voda za injekcije.

Kako Instanyl izgleda i sadržaj pakiranja

Instanyl je sprej za nos, otopina u jednodoznom spremniku. Otopina je bistra i bezbojna.

Jednodozni spremnik sadrži 1 dozu lijeka Instanyl i pakiran je u blisteru sigurnom za djecu. Instanyl je dostupan u pakiranjima sa 2, 6, 8 ili 10 jednodoznih spremnika.

Na tržištu ne moraju biti sve veličine pakiranja.

Označavanje tri jačine lijeka Instanyl razlikuje se po boji:

50 mikrograma označeno je narančasto

100 mikrograma označeno je ljubičasto

200 mikrograma označeno je zelenkastoplavo

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka

Takeda Pharma A/S

Dybendal Alle 10

DK-2630 Taastrup

Danska

Proizvođač

Takeda Pharma A/S

Dybendal Alle 10

DK-2630 Taastrup

Danska

Takeda GmbH
Robert-Bosch-Strasse 8
D-78224 Singen
Njemačka

Curida AS
Solbærvegen 5
NO-2409 Elverum
Norveška

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien/Luxembourg/

Luxemburg

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.

Tel.: +361 2707030

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.

Tel: + 420 234 722 722

Malta / Κύπρος

Takeda Pharma A/S

Tel/Τηλ: +45 46 77 11 11

Danmark

Takeda Pharma A/S

Tlf: +45 46 77 11 11

Nederland

Takeda Nederland bv

Tel: +31 23 56 68 777

Deutschland

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

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 S.A.S
Tél: +33 1 46 25 16 16

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

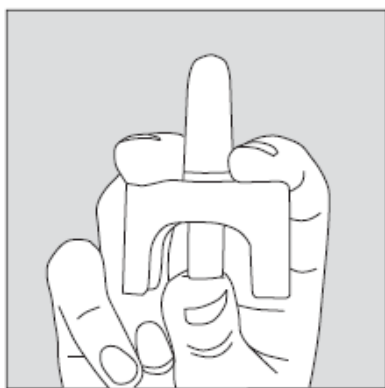
Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

UPUTE ZA PRIMJENU INSTANYL JEDNODOZNOG SPREJA ZA NOS

Pažljivo pročitajte sljedeće upute kako biste naučili kako primjenjivati Instanyl jednodozni sprej za nos:

- Svaki jednodozni spremnik pakiran je u blisteru sigurnom za djecu. Blister otvorite neposredno prije primjene spreja. Svaki jednodozni spremnik sadrži samo jednu dozu. Ne testirajte prije primjene.
- Blister otvorite odrezavši ga škarama uzduž crte označene na blisteru (iznad oznake škara). Držite rub folije, odvojite foliju povlačenjem i uzmite sprej za nos.
- Ispušite nos ako osjećate da je začepljen ili ste prehladeni.
- Nježno držite jednodozni spremnik tako da palac pridržava klip s donje strane, a kažiprst i srednjak se oslanjaju na suprotnim stranama gornjeg nastavka spreja (vidjeti crtež). Još ne pritišćite klip.



- Zatvorite jednu nosnicu položivši drugi kažiprst sa strane nosa i umetnite vrh spreja u drugu nosnicu (otprilike 1 cm). Nebitno je o kojoj se nosnici radi. Ako nakon 10 minuta trebate primijeniti još jednu dozu za dostatno ublažavanje boli, tu drugu dozu treba primijeniti u drugu nosnicu.



- Glavu držite uspravno.
- Čvrsto pritisnite klip palcem kako biste istisnuli dozu dok udišete lagano kroz nos, a zatim izvucite vršak spreja iz nosnice. Istisnutu dozu možda nećete osjetiti u nosu, ali primili ste je kad ste pritisnuli klip.

Jednodozni spremnik je sada prazan.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Instanyl 50 mikrograma/doza sprej za nos, otopina
Instanyl 100 mikrograma/doza sprej za nos, otopina
Instanyl 200 mikrograma/doza sprej za nos, otopina
fentanil

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Instanyl i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Instanyl
3. Kako primjenjivati Instanyl
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Instanyl
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Instanyl i za što se koristi

Instanyl sadrži djelatnu tvar fentanil i pripada skupini jakih analgetika (lijekova za ublažavanje boli) koje zovemo opioidima. Opioidi djeluju blokirajući bolne signale prema mozgu.

Instanyl djeluje brzo i koristi se za ublažavanje probojne boli kod odraslih bolesnika s rakom koji već uzimaju opioidnu terapiju za trajnu bol. Probojna bol je dodatna iznenadna bol koja se pojavljuje usprkos redovitoj terapiji opioidima za ublažavanje boli.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Instanyl

Nemojte primjenjivati Instanyl

- ako ste alergični na fentanil ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6);
- ako za kontrolu stalne boli ne koristite propisani opioidni lijek (npr. kodein, fentanil, hidromorfon, morfin, oksikodon, petidin) redovito, svaki dan prema rasporedu, najmanje tjedan dana. Ako niste uzimali ove lijekove ne smijete uzeti Instanyl jer može povećati rizik od opasnog usporavanja disanja i/ili plitkog disanja ili čak potpunog prestanka disanja;
- ako uzimate lijek koji sadrži natrijev oksibat;
- ako patite od kratkotrajnih bolova koji nisu probojna bol;
- ako imate ozbiljnih teškoća s disanjem ili patite od ozbiljne opstruktivne bolesti pluća;
- ako ste liječeni zračenjem u području lica;
- ako imate ponavljajuće epizode krvarenja iz nosa.

Upozorenja i mjere opreza

Razgovarajte s liječnikom ili ljekarnikom prije primjene lijeka Instanyl, naročito:

- ako patite od kronične opstruktivne bolesti pluća, Instanyl može otežati vaše disanje;
- ako imate problema sa srcem, a naročito usporen srčani ritam, niski krvni tlak ili niski volumen krvi;
- ako imate teškoća sa jetrom ili bubrezima;
- ako imate teškoća s moždanom funkcijom, na primjer zbog tumora na mozgu, ozljede glave ili povišenog intrakranijalnog tlaka;

- ako ste uz primjenu opioida ikada razvili adrenalnu insuficijenciju ili manjak spolnih hormona (nedostatak androgena);
- ako ste Vi ili netko u Vašoj obitelji ikada zloupotrebljavali ili bili ovisni o alkoholu, lijekovima na recept ili ilegalnim drogama;
- ako ste pušač;
- ako ste ikada imali probleme s raspoloženjem (depresija, tjeskoba ili poremećaj osobnosti) ili ste se liječili kod psihijatra zbog druge mentalne bolesti;
- ako uzimate antidepresive ili antipsihotike (također pogledajte dio „Drugi lijekovi i Instanyl“);
- ako uzimate parcijalne agoniste/antagoniste poput buprenorfina, nalbufina i pentazocina (za liječenje boli) jer možete dobiti simptome sindroma ustezanja. Više informacija potražite u dijelu „Drugi lijekovi i Instanyl“;
- ako koristite druge lijekove za nos, na primjer za prehladu ili alergiju.

Ako za vrijeme liječenja lijekom Instanyl osjetite teškoće s disanjem, vrlo je važno da se odmah javite Vašem liječniku ili u bolnicu.

Pitajte svog liječnika za savjet dok primjenjujete Instanyl:

- ako osjećate bol ili povećanu osjetljivost na bol (hiperalgezija) koja se ne smanjuje uz višu dozu lijeka koju Vam je propisao liječnik;
- ako Vam se pojavi kombinacija sljedećih simptoma: mučnina, povraćanje, gubitak teka, umor, slabost, omaglica i nizak krvni tlak – ovi simptomi zajedno mogu biti znak stanja kod kojeg nadbubrežne žlijezde ne proizvode dovoljno hormona, a koje se zove adrenalna insuficijencija i može biti opasno za život.

Ako za vrijeme liječenja lijekom Instanyl ponavljano krvarite iz nosa ili osjećate nelagodu u nosu, morate se javiti liječniku koji će razmisliti od alternativnim načinima primjene lijeka za probojnu bol.

Ako smatrate da postajete ovisni o lijeku Instanyl, važno je da o tome obavijestite liječnika.

Djeca i adolescenti

Instanyl ne smiju koristiti djeca i adolescenti u dobi do 18 godina.

Drugi lijekovi i Instanyl

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Instanyl može utjecati na druge lijekove i drugi lijekovi mogu utjecati na Instanyl.

Poseban oprez je potreban ako primjenjujete neke od sljedećih lijekova:

- bilo koji lijek koji izaziva pospanost (djeluje sedirajuće) poput tableta za spavanje, lijekova za liječenje tjeskobe, antihistaminika, ili anksiolitika. Korištenje takvih lijekova istovremeno s lijekom Instanyl može uzrokovati duboku sedaciju i utjecati na Vašu sposobnost disanja, što može dovesti do kome i biti opasno po život;
- bilo koji lijek koji utječe na način kako tijelo razgrađuje Instanyl, primjerice:
 - ritonavir, nelfinavir, amprenavir i fosamprenavir (lijekovi za kontrolu HIV infekcije),
 - CYP3A4 inhibitori, poput ketokonazola, itraconazola ili flukonazola (za liječenje gljivičnih infekcija),
 - troleandomicin, klaritromicin ili eritromicin (za liječenje bakterijskih infekcija),
 - aprepitant (za suzbijanje mučnine),
 - diltiazem i verapamil (za liječenje visokog krvnog tlaka i srčanih bolesti),
- takozvane inhibitore monoamino oksidaze (MAO) koji se koriste za tešku depresiju, čak i ako ste ih uzimali neki od njih unutar posljednjih dva tjedna;
- rizik od nuspojava povećava se ako uzimate lijekove kao što su neki antidepresivi ili antipsihotici. Može doći do interakcije lijeka Instanyl s tim lijekovima i mogli biste doživjeti promjene mentalnog statusa (npr. uznemirenost, halucinacije, komu) i druge posljedice kao što su povišenje tjelesne temperature iznad 38 °C, ubrzani otkucaji srca, nestabilan krvni tlak, prenaplašeni refleksi, mišićna ukočenost, nekoordiniranost i/ili probavni simptomi (npr. mučnina, povraćanje, proljev). Vaš liječnik će Vam reći je li Instanyl odgovarajući lijek za Vas;

- parcijalne agoniste/antagoniste poput buprenorfina, nalbufina i pentazocina (za liječenje boli). Možete dobiti simptome sindroma ustezanja (mučninu, povraćanje, proljev, tjeskobu, zimice, nevoljno drhtanje i znojenje);
- druge lijekove koji se primjenjuju u nos, naročito oksimetazolin, ksilometazolin i slične lijekove za ublažavanje začepljenosti nosa.

Instanyl s hranom, pićem i alkoholom

Za vrijeme liječenja lijekom Instanyl ne pijte alkohol, jer može povećati rizik od opasnih nuspojava.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Instanyl se tijekom trudnoće ne smije koristiti bez savjetovanja s liječnikom.

Instanyl se ne smije koristiti tijekom trudova i porođaja jer kod novorođenčeta može izazvati ozbiljne teškoće s disanjem.

Fentanil može prijeći u majčino mlijeko i može uzrokovati nuspojave u dojenčeta. Nemojte uzimati Instanyl ako dojite. Ne smijete početi dojiti prije nego što prođe najmanje 5 dana od uzimanja posljednje doze lijeka Instanyl.

Upravljanje vozilima i strojevima

Za vrijeme liječenja lijekom Instanyl ne upravljajte vozilima i strojevima. Instanyl može izazvati omaglicu, omamljenost i smetnje vida, što može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

3. Kako primjenjivati Instanyl

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doza lijeka Instanyl neovisna je o Vašem uobičajenom liječenju boli izazvane rakom.

Kad započinjete liječenje lijekom Instanyl, liječnik će u suradnji s Vama pronaći optimalnu dozu za ublažavanje probojne boli.

Početna doza je jedan uštrcaj od 50 mikrograma u jednu nosnicu pri svakoj epizodi probojne boli. Pri određivanju odgovarajuće doze liječnik može preporučiti prelazak na višu dozu.

Ukoliko probojna bol ne prestane nakon 10 minuta, možete primijeniti još samo jedan uštrcaj za istu epizodu.

Općenito, trebali biste pričekati 4 sata prije liječenja sljedeće epizode probojne boli. U iznimnim slučajevima kad se nova epizoda javi ranije, možete uzeti Instanyl kako biste je ublažili ali morate pričekati najmanje 2 sata prije nego što to učinite. Ukoliko se epizode probojne boli redovito javljaju u razmacima kraćim od 4 sata obratite se liječniku jer je možda potrebno promijeniti Vašu uobičajenu terapiju boli izazvane rakom.

Lijekom Instanyl možete dnevno liječiti do četiri epizode probojne boli.

Ukoliko se dnevno javlja više od četiri epizode probojne boli, obratite se liječniku jer je možda potrebno prilagoditi uobičajenu terapiju boli izazvane rakom.

Ne mijenjajte samovoljno dozu lijeka Instanyl ili drugih lijekova protiv boli. Promjena doze mora se dogovoriti s liječnikom.

Instanyl ima ugrađen elektronski brojač doza i razdoblje zaključavanja između doza kako bi se smanjio rizik od predoziranja i olakšala vam se njegova pravilna uporaba. Brojač doza omogućuje vama i vašem liječniku praćenje i prilagodbu korištenja. Nakon primjene dvije doze unutar 60 minuta Instanyl će se zaključati na razdoblje od 2 sata od prve uzete doze prije nego što se može primijeniti sljedeća doza.

Instanyl se primjenjuje u nos.

Pročitajte uputu za uporabu na kraju ove upute kako biste naučili kako primjenjivati sprej za nos.

Ako primijenite više lijeka Instanyl nego što ste trebali ili ako mislite da ga je netko zabunom primijenio

Primijenite li više lijeka Instanyl nego je potrebno trebate se odmah javiti liječniku, u bolnicu ili hitnoj službi radi ocjene rizika i savjeta.

Znaci predoziranja su:

Pospanost, omamljenost, omaglica, snižena tjelesna temperatura, usporeni otkucaji srca, teškoće u koordinaciji ruku i nogu.

U ozbiljnim slučajevima prekomjerno uzimanje lijeka Instanyl može izazvati komu, sedaciju, konvulzije ili izrazite teškoće s disanjem (vrlo usporeno ili plitko disanje).

Osjetite li bilo koji od navedenih simptoma zatražite hitnu medicinsku pomoć.

Napomena za njegovatelje

Primijetite li da je osoba koja uzima Instanyl odjednom usporena, otežano diše ili je ne možete probuditi:

- odmah pozovite hitnu pomoć;
- dok čekate hitnu pomoć, morate pokušati održavati osobu budnom razgovorom i povremenim nježnim protresanjem;
- ako je disanje usporeno, trebate potaknuti osobu da udahne svakih 5 do 10 sekundi;
- ako je osoba prestala disati, trebate pokušati s metodama oživljavanja do dolaska hitne pomoći.

Mislite li da je netko zabunom primijenio Instanyl, odmah potražite medicinsku pomoć. Pokušajte održati osobu budnom do dolaska hitne pomoći.

Ako netko slučajno uzme Instanyl mogu se pojaviti isti simptomi kao oni navedeni za predoziranje.

Ako ste zaboravili primijeniti Instanyl

Ako epizoda probojne boli i dalje traje, možete primijeniti Instanyl kako je preporučio liječnik. Ako je probojna bol iščezla, ne primjenjujte Instanyl do pojave sljedeće epizode probojne boli.

Ako prestanete primjenjivati Instanyl

Instanyl ne treba koristiti ako se epizode probojne boli više ne javljaju. Međutim, nastavite primjenjivati vašu uobičajenu terapiju za ublažavanje boli izazvane rakom. Kontaktirajte liječnika kako biste potvrdili ispravnu dozu uobičajene terapije ukoliko niste sigurni.

Pri prekidu korištenja lijeka Instanyl možete osjetiti simptome ustezanja koji su slični mogućim nuspojavama lijeka Instanyl. Osjećate li simptome ustezanja, obratite se liječniku. Liječnik će ocijeniti je li Vam potreban lijek za smanjenje ili uklanjanje simptoma ustezanja.

Ukoliko imate dodatnih pitanja o primjeni ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Nuspojave će često nestati ili će im se smanjiti intenzitet s nastavkom primjene lijeka.

Odmah prekinite uzimanje lijeka i javite se svome liječniku, u bolnicu ili u hitnu ambulantu ako:

- osjetite znatne teškoće s disanjem;
- imate čudan zvuk dok udišete;
- imate grčevitu bol;
- osjećate izrazitu omaglicu.

Te nuspojave mogu postati vrlo ozbiljne.

Ostale nuspojave prijavljene nakon primjene lijeka Instanyl:

Česte (mogu se javiti kod do 1 na 10 osoba)

Pospanost, omaglica čak s teškoćama u održavanju ravnoteže, glavobolja, nadražaj grla, mučnina, povraćanje, navale crvenila, osjećaj jake vrućine, prekomjerno znojenje.

Manje česte (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba):

Nesanica, omamljenost, konvulzivni grčevi mišića, neobičan osjet na koži čak i neugodan, promjene okusa, bolest kretanja, niski krvni tlak, jake teškoće s disanjem, krvarenje iz nosa, čir u nosu, curenje iz nosa, zatvor, upala usta, suha usta, bolnost kože, svrbež kože, vrućica.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka):

Pad, proljev, konvulzije (napadaji), gubitak svijesti, oticanje ruku ili nogu, viđanje ili slušanje nečeg što zapravo ne postoji (halucinacije), ovisnost o lijeku, zloraba lijeka, umor, malaksalost, sindrom ustezanja (može se očitovati nastankom sljedećih nuspojava: mučnina, povraćanje, proljev, tjeskoba, zimice, nevoljno drhtanje i znojenje), nedostatak zraka.

Prijavljeni su također slučajevi probijanja nosne pregrade – strukture koja razdvaja nosnice.

Produljeno liječenje fentanilom u trudnoći može u novorođenčadi prouzročiti simptome ustezanja koji mogu biti opasni za život (pogledajte dio 2).

Obratite se liječniku ako ponavljano krvarite iz nosa ili osjećate nelagodu u nosu.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. **Kako čuvati Instanyl**

Lijek za ublažavanje boli u lijeku Instanyl je vrlo snažan i može biti po život opasan za djecu. Instanyl se mora čuvati izvan pogleda i dohvata djece. Nakon primjene uvijek stavite zatvarač siguran za djecu natrag na sprej za nos kako biste ga zatvorili.

Instanyl se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici spreja za nos iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C. Ne zamrzavati. Ako se Instanyl sprej za nos smrzne, pumpica spreja može puknuti. Ako niste sigurni kako je bočica bila čuvana, prije primjene provjerite pumpicu.

Instanyl kojem je istekao rok valjanosti ili koji više nije potreban i dalje može sadržavati dovoljno lijeka da naškodi drugim ljudima, a naročito djeci.



Ovaj uređaj označen je u skladu s Direktivom EU o električnom i elektroničkom otpadu (WEEE). Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Svaki korišteni ili nekorišteni sprej za nos treba sistematično vratiti i zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima ili vratiti u ljekarnu. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.



6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Instanyl sadrži

Djelatna tvar je fentanil. Sadržaj je:

50 mikrograma/doza: 1 ml sadrži fentanilcitrat što odgovara 500 mikrograma fentanila. 1 potisak (100 mikrolitara) sadrži 50 mikrograma fentanila.

100 mikrograma/doza: 1 ml sadrži fentanilcitrat što odgovara 1000 mikrograma fentanila. 1 potisak (100 mikrolitara) sadrži 100 mikrograma fentanila.

200 mikrograma/doza: 1 ml sadrži fentanilcitrat što odgovara 2000 mikrograma fentanila. 1 potisak (100 mikrolitara) sadrži 200 mikrograma fentanila.

Drugi sastojci su natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat i pročišćena voda.

Kako Instanyl izgleda i sadržaj pakiranja

Instanyl DoseGuard je sprej za nos, otopina. Otopina je bistra i bezbojna. Nalazi u spreju za nos s odmjernom pumpom, elektroničkim zaslonom, brojačem doza te ugrađenim mehanizmom za zaključavanje i zatvaračem sigurnim za djecu.

Sprej za nos isporučuje se u četiri različite veličine pakiranja: 2,0 ml (što odgovara 10 doza), 3,2 ml (što odgovara 20 doza), 4,3 ml (što odgovara 30 doza) i 5,3 ml (što odgovara 40 doza).

Na tržištu ne moraju biti sve veličine pakiranja.

Označavanje tri jačine lijeka Instanyl razlikuje se po boji:

50 mikrograma/doza, označeno je narančasto

100 mikrograma/doza, označeno je ljubičasto

200 mikrograma/doza, označeno je zelenkastoplavo

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka

Takeda Pharma A/S

Dybendal Alle 10

DK-2630 Taastrup

Danska

Proizvođač

Takeda GmbH

Robert-Bosch-Strasse 8

D-78224 Singen

Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

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

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

medinfo@takeda.de**Eesti**

Takeda Pharma AS

Tel: +372 6177 669

info@takeda.ee**Ελλάδα**

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Τηλ: +30 210 6387800

gr.info@takeda.com**España**

Takeda Farmacéutica España S.A.

Tel: +34 917 90 42 22

spain@takeda.com**France**

Takeda France S.A.S

Tél: +33 1 46 25 16 16

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o

Tel: +385 1 377 88 96

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd.

Tel: +353 (0) 1 6420021

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

vistor@vistor.is**Lietuva**

Takeda, UAB

Tel: +370 521 09 070

Magyarország

Takeda Pharma Kft.

Tel.: +361 2707030

Malta / Κύπρος

Takeda Pharma A/S

Tel/Τηλ: +45 46 77 11 11

Nederland

Takeda Nederland bv

Tel: +31 23 56 68 777

Norge

Takeda AS

Tlf: +47 6676 3030

infonorge@takeda.com**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 800 20 80 50

Polska

Takeda 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 GmbH Podružnica Slovenija

Tel: +386 (0) 59 082 480

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Tel: +421 (2) 20 602 600

Suomi/Finland

Takeda Oy

Puh/Tel: +358 20 746 5000

infoposti@takeda.com

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

United Kingdom

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

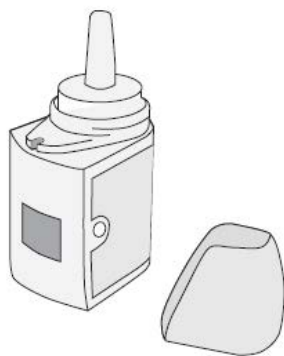
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

UPUTE ZA PRIMJENU INSTANYL SPREJA ZA NOS

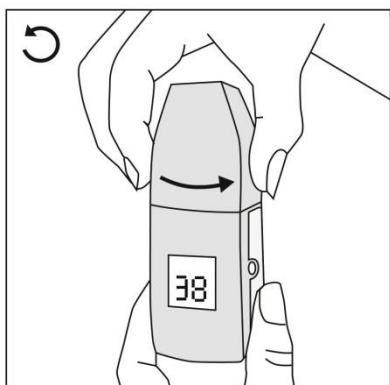
Pažljivo pročitajte sljedeće upute kako biste naučili kako primjenjivati Instanyl sprej za nos.

Sprej za nos Instanyl ima:

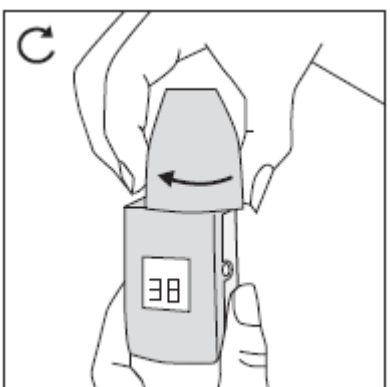
- ugrađeni mehanizam za zaključavanje koji kontrolira koliko se često sprej za nos može koristiti
- zatvarač siguran za djecu koji se mora staviti na sprej za nos kada se sprej ne koristi
- elektronički zaslon koji:
 - daje upute o broju napravljenih potisaka za pripremu spreja
 - prikazuje broj preostalih doza
 - prikazuje je li sprej za nos zaključan ili spreman za uporabu



Kako skinuti i ponovno staviti zatvarač siguran za djecu



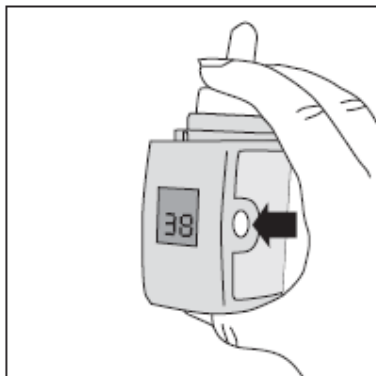
Skinite zatvarač siguran za djecu pritiskom na obje strane zatvarača i potom okrenite zatvarač u smjeru suprotnom od kretanja kazaljke na satu i podignite ga.



Za vraćanje zatvarača na mjesto, postavite zatvarač siguran za djecu na sprej za nos i okrenite zatvarač u smjeru kretanja kazaljke na satu.

Uvijek zatvorite nakon uporabe stavljanjem zatvarača sigurnog za djecu natrag na sprej za nos.

Priprema Instanyl spreja za nos



Prije prve primjene spreja za nos mora se napraviti 5 potisaka u zrak (priprema spreja) kako bi se postiglo istiskivanje pune doze lijeka Instanyl.

Tijekom ovog postupka pripreme spreja istiskuje se lijek. Stoga:

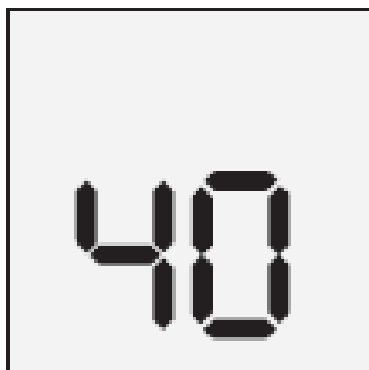
Pripremu treba provesti u dobro prozračenom prostoru.

Ne usmjeravajte sprej za nos u smjeru sebe i drugih osoba.

Ne usmjeravajte prema površinama i predmetima koji bi mogli doći u doticaj s drugim osobama, posebice djecom.



1. Pritisnite bijeli gumb na bočnoj strani spreja za nos. Zaslون će se sada uključiti i prikazati „P5“.
2. Držite sprej za nos uspravnim i napravite jedan potisak u zrak. Zaslون sada prikazuje „P4“ i javlja se simbol lokota.
3. Kada simbol lokota počne treperiti pritisnite bijeli gumb sa strane. Simbol lokota nestaje sa zaslona.
4. Držite sprej za nos u uspravnom položaju i napravite ponovno jedan potisak u zrak. Zaslون sada prikazuje „P3“ i simbol lokota.
5. Ponovite ovaj postupak za „P2“ i „P1“ (pritišćite bijeli gumb i pumpu) sve dok se zaslون ne promijeni tako da prikazuje broj doza u spreju za nos (tj. 10, 20, 30 ili 40 doza) te simbol treperećeg lokota.



Sprej za nos sada je spreman za primjenu.

Ovisno o spreju za nos, početni broj može biti 10, 20, 30 ili 40

Kako koristiti sprej za nos Instanyl

Sprej za nos smije se koristiti samo kada simbol lokota nije vidljiv na zaslonu.



1. Ispušite nos ako osjećate da je začepljen ili ako ste prehladjeni.
2. Trebate sjesti ili stajati u uspravnom položaju.
3. Držite sprej za nos u uspravnom položaju.
4. Pritisnite bijeli gumb sa strane spreja za nos (trepereći simbol lokota nestaje).
5. Nagnite glavu blago prema naprijed.
6. Zatvorite jednu nosnicu polaganjem prsta na bočnu stranu nosa i umetnite vrh spreja u drugu nosnicu.
7. S dva prsta jedanput pritisnite pumpu do kraja prema dolje dok dišete kroz nos.
8. Začut ćete zvuk „klik“ kada je pumpica pritisnuta do kraja, a sprej za nos isporuči dozu u nos.
9. Zaslom prikaže jedan broj manje i nakratko se pojavljuje simbol lokota.
10. Ako nakon 10 minuta trebate drugu dozu lijeka Instanyl kako biste ublažili bol, ponovite korake od 1 od 7 u drugoj nosnici.
11. Ne zaboravite očistiti vrh spreja za nos nakon uporabe čistom maramicom i potom ju bacite.

Ne zaboravite pritisnuti bijeli gumb sa strane prije nego pritisnete pumpu spreja za nos.

Ne zaboravite uvijek staviti zatvarač siguran za djecu natrag na sprej za nos te ga zatvoriti nakon uporabe.



Sprej za nos omogućava do dvije doze po epizodi probojne boli.

Nakon druge doze unutar sat vremena sprej za nos se zaključava. Simbol lokota javlja se na zaslonu zajedno sa simbolom odbrojanja koji prikazuje preostalo vrijeme razdoblja zaključavanja (svaka crna oznaka jednaka je razdoblju od 10 minuta). Kada vrijeme istekne simbol lokota počinje treperiti. Sprej za nos sada je spreman za uporabu kada se pojavi sljedeća epizoda probojne boli.

Morate pričekati 4 sata prije primjene spreja u liječenju sljedeće epizode probojne boli.

Možete koristiti Instanyl za liječenje do 4 epizode probojne boli dnevno. Ako iskusite više od 4 epizode probojne boli dnevno trebate se obratiti svom liječniku jer će se vaša standardna terapija boli kod karcinoma možda morati promijeniti.

Sprej za nos je prazan kada zaslon prikazuje „0“ i kada se javlja simbol lokota.

Nemojte bacati Instanyl u otpadne vode ili kućni otpad. Svaki korišteni ili nekorišteni sprej za nos treba sistematično vratiti i zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima ili vratiti u ljekarnu. Upitajte svog ljekarnika za savjet.



Ako niste koristili Instanyl tijekom 7 dana ili više, sprej za nos se mora ponovno pripremiti jednim potiskom prije uzimanja sljedeće doze. To je naznačeno oznakom „9“ na zaslonu.

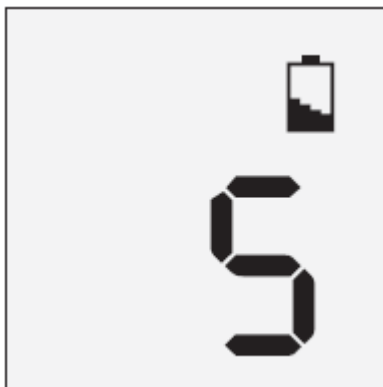
Tijekom ovog postupka pripreme spreja istiskuje se lijek. Stoga:

Pripremu spreja treba provesti u dobro prozračenom prostoru.

Ne usmjeravajte sprej za nos u smjeru sebe i drugih osoba.

Ne usmjeravajte prema površinama i predmetima koji bi mogli doći u doticaj s drugim osobama, posebice djecom.

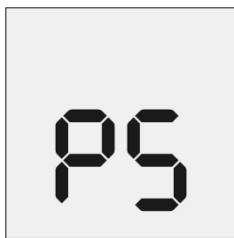
Nakon pripreme spreja zaslon prikazuje broj preostalih doza i sprej za nos ponovno je spreman za primjenu.



Ako zaslon prikazuje simbol baterije, to znači da će se baterija uskoro isprazniti. Broj doza na zaslonu mijenja se u „5“. To je približan broj doza koji se može isporučiti iz spreja za nos prije nego baterija postane preslaba, a zaslon se isključuje.

Ako se na zaslonu prikaže simbol baterije, preporučuje se da se obratite svom liječniku kako biste dobili novi sprej za nos.

**Simboli na
elektroničkom zaslonu****Objašnjenje**



Pumpa spreja za nos mora se potisnuti 5 puta (priprema spreja) prije nego što se sprej može koristiti (vidjeti dio „Priprema Instanyl spreja za nos“). Zaslona prikazuje jedan broj manje nakon svakog potiska (P5, P4, P3, P2 i P1). Sprej za nos spreman je kada zaslon prikazuje broj doza (tj. 10, 20, 30 ili 40 doza).

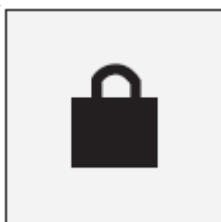
Prilikom pripreme spreja slijedite gore navedene upute za sigurnu primjenu.



Sprej za nos nije se koristio 7 dana ili više.

Simbol „P“ nestaje sa zaslona kada se sprej za nos ponovno pripremi tako što se napravi jedan potisak.

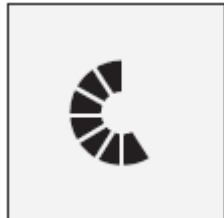
Prilikom pripreme spreja slijedite gore navedene upute.



Simbol LOKOTA

Sprej za nos je zaključan i ne može se koristiti.

Simbol lokota počinje treperiti kad istekne razdoblje zaključavanja. Simbol nestaje sa zaslona kada se pritisnete bijeli gumb sa strane spreja.

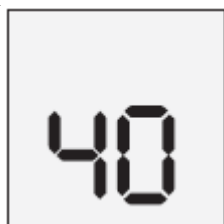


Simbol ODBROJAVANJA

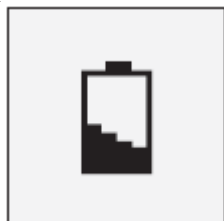
Pokazuje preostalo vrijeme razdoblja zaključavanja.

Brojač odbrojava prema nuli. Svaka crna oznaka jednaka je razdoblju od 10 minuta; maksimalno vrijeme zaključavanja je 2 sata.

Simbol ODBROJAVANJA prikazuje se zajedno sa simbolom LOKOTA.



Preostali broj doza u spreju za nos. Nakon svake doze na zaslonu se prikaže jedan broj manje. Ovisno o spreju za nos početni broj može biti 10, 20, 30 ili 40.



Simbol BATERIJE

Baterija će se uskoro isprazniti. Broj doza na zaslonu mijenja se na 5. To je približan broj doza koji se može isporučiti iz spreja za nos prije nego što baterija postane preslaba, a zaslon se isključi. Baterija se ne može zamijeniti i morate nabaviti novi sprej za nos.

Ako primjetite da sprej za nos ne radi kako je opisano u „Uputama za primjenu“ obratite se svom liječniku ili ljekarniku.