

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Instanyl 50 mikrogram/dose neseppray, oppløsning
Instanyl 100 mikrogram/dose neseppray, oppløsning
Instanyl 200 mikrogram/dose neseppray, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Instanyl 50 mikrogram/dose neseppray, oppløsning

1 ml inneholder fentanylsitrat tilsvarende 500 mikrogram fentanyl.
1 dose (100 mikroliter) inneholder 50 mikrogram fentanyl.

Instanyl 100 mikrogram/dose neseppray, oppløsning

1 ml inneholder fentanylsitrat tilsvarende 1000 mikrogram fentanyl.
1 dose (100 mikroliter) inneholder 100 mikrogram fentanyl.

Instanyl 200 mikrogram/dose neseppray, oppløsning

1 ml inneholder fentanylsitrat tilsvarende 2000 mikrogram fentanyl.
1 dose (100 mikroliter) inneholder 200 mikrogram fentanyl.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Neseppray, oppløsning (neseppray).
Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Instanyl er indisert til behandling av gjennombruddssmerter hos voksne som allerede får vedlikeholdsbehandling med opioider for kroniske kreft smerter. Gjennombruddssmerter er en kortvarig forverring av smerte som oppstår hvor en ellers vedvarende smerte er kontrollert. Pasienter som får vedlikeholdsbehandling med opioider er de som får enten minst 60 mg morfin oralt daglig, minst 25 mikrogram/time fentanyl transdermalt, minst 30 mg oksykodon daglig, minst 8 mg hydromorfon oralt daglig eller ekvivalenget dose av et annet opioid i én uke eller lenger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal initieres og gjennomføres under oppsyn av en lege med erfaring i opioidbehandling av kreftpasienter. Leger må være oppmerksomme på risikoen for misbruk, feilbruk, avhengighet og overdosering av fentanyl.

Dosering

Pasienter skal titreres individuelt til en dose som gir tilstrekkelig smertelindring med tolererbare bivirkninger. Pasienter må følges nøye i løpet av titreringsprosessen. Titrering til en høyere dose krever kontakt med helsepersonell. I fravær av god smertekontroll bør det tas hensyn til faren for hyperalgesi, toleranse og progresjon av underliggende sykdom (se pkt. 4.4).

I kliniske studier var Instanyldosen for behandling av gjennombruddssmerter uavhengig av den daglige vedlikeholdsdosen med opioider (se pkt. 5.1).

Maksimal daglig dose: Behandling av inntil fire episoder med gjennombruddssmerter, hver med ikke mer enn to doser med minst 10 minutters mellomrom.

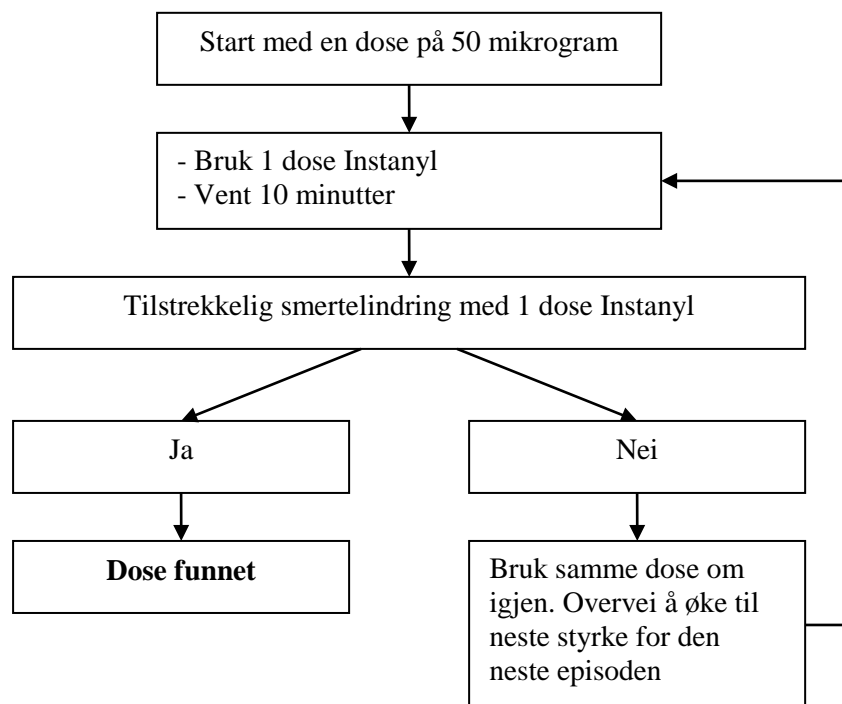
Pasienter bør vente 4 timer før behandling av en ny episode med gjennombruddssmerter under både dosetitrering og vedlikeholdsbehandling. I spesielle tilfeller hvor en ny episode forekommer tidligere, kan pasienter behandle denne episoden med Instanyl, men de må vente minst 2 timer før de gjør det. Dosejustering av den bakenforliggende opioidbehandlingen, etter revurdering av smerten, bør vurderes dersom pasienten ofte har episoder med gjennombruddssmerter som er mindre enn 4 timer fra hverandre eller mer enn fire episoder med gjennombruddssmerter per 24 timer.

Dosetitrering

Før pasienten skal titreres med Instanyl, forventes det at den vedvarende smerten kontrolleres med bruk av kronisk opioidbehandling og at de ikke opplever mer enn fire episoder med gjennombruddssmerter per dag.

Titreringsprosess

Startdosen bør være 50 mikrogram i ett nesebor. Dosen kan om nødvendig titreres oppover med de tilgjengelige styrkene (50, 100 og 200 mikrogram). Dersom tilstrekkelig smertelindring ikke oppnås, kan en ytterligere dose med samme styrke gis i det andre neseboret, tidligst etter 10 minutter. Hvert titreringssteg (dosestyrke) bør vurderes i flere episoder.



Vedlikeholdsbehandling

Når dosen er fastslått i henhold til ovenstående beskrivelse, skal pasienten fortsette med denne dosen. Dersom pasienten har utilstrekkelig smertelindring, kan en ytterligere dose med samme styrke tas tidligst etter 10 minutter.

Dosejustering

Vedlikeholdsdosen bør generelt økes når en pasient krever mer enn én dose per episode med gjennombruddssmerter ved flere etterfølgende episoder.

Dosejustering av den bakenforliggende opioidbehandlingen, etter revurdering av smerten, bør vurderes dersom pasienten ofte har episoder med gjennombruddssmerter som er mindre enn 4 timer fra hverandre eller mer enn fire episoder med gjennombruddssmerter per 24 timer.

Dersom bivirkningene ikke er tolererbare eller er vedvarende, skal styrken reduseres eller behandling med Instanyl erstattes med andre analgetika.

Avslutte behandlingen

Instanyl skal seponeres umiddelbart dersom pasienter ikke opplever episoder med gjennombruddssmerter lenger. Behandlingen av den bakenforliggende vedvarende smerten beholdes som forskrevet.

Dersom det er behov for å avbryte all opioidbehandling, må pasienten følges nøye av lege da en gradvis nedtrapping er nødvendig for å unngå mulige abstinenseffekter.

Spesielle populasjoner

Eldre og kakektisk populasjon

Begrenset data på farmakokinetikk, effekt og sikkerhet er tilgjengelig ved bruk av Instanyl hos pasienter over 65 år. Eldre pasienter kan ha redusert clearance, forlenget halveringstid og høyere sensitivitet for fentanyl enn yngre pasienter. Begrenset data på farmakokinetikk er tilgjengelig ved bruk av fentanyl hos kakektiske (svakkede) pasienter. Kakektiske pasienter kan ha redusert clearance av fentanyl. Forsiktighet skal derfor utvises ved behandling av eldre, svekkede eller svake pasienter. I kliniske studier trenger ofte eldre pasienter titrering til en lavere effektiv dose enn pasienter under 65 år. Særlig forsiktighet skal utvises ved titrering av Instanyl til eldre pasienter.

Nedsatt leverfunksjon

Instanyl skal gis med forsiktighet til pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Instanyl skal gis med forsiktighet til pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Instanyl hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Instanyl er kun til nasal bruk.

Det anbefales at pasienten sitter eller står oppreist ved administrasjon av Instanyl.

Nesesprøyen bør rengjøres etter hver bruk.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Før Instanyl brukes første gang, må nesepøyen pumpes til en jevn spray oppnås; 3 til 4 pumpinger kan være nødvendig.

Dersom legemidlet ikke har vært i bruk i 7 dager eller mer, må nesepøyen pumpes en gang før neste dose tas.

Under klargjøringen vil det avgis legemiddel. Pasienten må derfor informeres om at klargjøringen skal utføres i et godt ventilert område, med nesepøyen vendt bort fra pasienten og andre personer. Nesepøyen skal også vendes bort fra overflater og gjenstander som kan komme i kontakt med andre personer, spesielt barn.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter som ikke får vedlikeholdsbehandling med opioider, da det er økt risiko for respirasjonsdepresjon.

Behandling av andre akutte smerter enn gjennombruddssmerter.

Pasienter som behandles med legemidler som inneholder natriumoksybat.

Alvorlig respirasjonsdepresjon eller alvorlige obstruktive lungesykdommer.

Tidligere strålebehandling i ansiktet.

Tilbakevendende episoder med neseblødning (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Respirasjonsdepresjon

Klinisk signifikant respirasjonsdepresjon kan forekomme ved bruk av fentanyl. Pasienter må observeres for slike effekter. Smertepasienter som får kronisk opioidbehandling utvikler toleranse mot respirasjonsdepresjon. Risikoen for respirasjonsdepresjon hos disse pasientene kan derfor være redusert. Samtidig bruk av CNS-aktive legemidler kan øke risikoen for respirasjonsdepresjon (se pkt. 4.5).

Kronisk lungesykdom

Hos pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom, kan fentanyl føre til flere alvorlige bivirkninger. Hos disse pasientene kan opioider redusere respirasjonskraften.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Fentanyl skal gis med forsiktighet til pasienter med moderat til alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Effekten av nedsatt lever- eller nyrefunksjon på farmakokinetikken til Instanyl er ikke undersøkt. Ved intravenøs administrasjon har det imidlertid blitt vist at clearance av fentanyl kan forandres på grunn av nedsatt lever- og nyrefunksjon som følge av forandringer i metabolsk clearance og plasmaproteiner.

Økt intrakranielt trykk

Fentanyl skal brukes med forsiktighet hos pasienter med tegn på økt intrakranielt trykk, nedsatt bevissthet eller koma.

Instanyl skal brukes med forsiktighet hos pasienter med cerebral tumor eller hodeskade.

Hjertesykdom

Bruk av fentanyl kan være forbundet med bradykardi. Fentanyl skal derfor gis med forsiktighet hos pasienter med tidligere eller eksisterende bradyarytmi. Opioider kan forårsake hypotensjon, særlig hos pasienter med hypovolemi. Instanyl skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med hypotensjon og/eller hypovolemi.

Serotonergt syndrom

Det bør utvises forsiktighet når Instanyl administreres samtidig med legemidler som påvirker de serotonerge nevrotransmittersystemene.

Utvikling av et potensielt livstruende serotonergt syndrom kan oppstå ved samtidig bruk av serotonerge legemidler som selektive serotonin-reopptakshemmere (SSRIs) og serotonin-noradrenalin-reopptakshemmere (SNRIs), samt med legemidler som nedsetter metabolismen av serotonin (inkludert monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere)). Dette kan oppstå innenfor den anbefalte dosen.

Serotonergt syndrom kan inkludere endringer i mental status (f.eks. agitasjon, hallusinasjoner, koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, labilt blodtrykk, hypertermi), nevromuskulære unormalheter (f.eks. hyperrefleksi, ukoordinering, stivhet) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, oppkast, diaré).

Hvis det er mistanke om serotonergt syndrom, skal behandling med Instanyl seponeres.

Hyperalgesi

Som med andre opioider bør det ved utilstrekkelig smertekontroll som respons på en økt dose av fentanyl, tas hensyn til faren for opioidindusert hyperalgesi. Reduksjon av fentanyldose, seponering av fentanylbehandling eller behandlingsevaluering kan være indisert.

Neselidelser

Dersom pasienten opplever tilbakevendende episoder med neseblødning eller ubehag i nesen når Instanyl brukes, skal en alternativ behandlingsform for gjennombruddsmerter overveies.

Forkjølelse

Den totale fentanyleksponering hos individer med forkjølelse uten foregående behandling med nasale vasokonstriktorer var sammenlignbar med eksponeringen hos friske individer. For samtidig bruk av nasale vasokonstriktorer, se pkt. 4.5.

Misbrukspotensial og avhengighet

Toleranse og fysisk og/eller psykisk avhengighet kan utvikles ved gjentatt administrasjon av opioider som fentanyl. Forekomst av iatrogen avhengighet ved terapeutisk bruk av opioider er imidlertid kjent ved behandling av kreftsmerte.

Seponeringssymptomer

Seponeringssymptomer kan behandles ved å gi legemidler med opioid antagonistaktivitet, f.eks. nalokson eller analgetika som er blandet agonist/antagonist (f.eks. pentazokin, butorfanol, buprenorfin, nalbufin).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av legemidler som inneholder natriumoksybat og fentanyl er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Samtidig administrering av fentanyl med et serotonergt legemiddel, som en selektiv serotonin-reopptakshemmer (SSRI) eller en serotonin-noradrenalin-reopptakshemmer (SNRI) eller en monoaminoksidasehemmer (MAO-hemmer), kan øke risikoen for serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand.

Instanyl anbefales ikke til pasienter som har fått monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) de siste 14 dagene fordi alvorlig og uforutsigbar potensering av MAO-hemmere er rapportert med opioide analgetika.

Fentanyl metaboliseres hovedsakelig via det humane cytokrom P450 3A4-isoenzymssystemet (CYP3A4). Potensielle interaksjoner kan derfor forekomme når Instanyl gis samtidig med legemidler som påvirker CYP3A4-aktiviteten. Samtidig administrasjon av legemidler som inducerer 3A4-aktivitet, kan redusere effekten til Instanyl. Samtidig bruk av Instanyl og kraftige CYP3A4-hemmere (f.eks. ritonavir, ketokonazol, itrakonazol, troleandomycin, klaritromycin og nefinavir) eller moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. amprenavir, aprepitant, diltiazem, erytromycin, flukonazol, fosamprenavir, og verapamil) kan resultere i økt plasmakonsentrasjon av fentanyl, som potensielt kan forårsake bivirkninger som fatal respirasjonsdepresjon. Pasienter som får Instanyl samtidig med moderate eller kraftige CYP3A4-hemmere, skal følges nøye i en lengre tidsperiode. Doseøkning skal gjøres med forsiktighet.

I en farmakokinetisk interaksjonsstudie ble det funnet at maksimal plasmakonsentrasjon av fentanyl etter nasal administrasjon ble redusert med ca. 50 % ved samtidig bruk av oksymetazolin, mens tiden til C_{\max} (t_{\max}) ble doblet. Dette kan redusere effekten til Instanyl. Det anbefales at samtidig bruk av slimhinneavsvellende midler unngås (se pkt. 5.2).

Samtidig bruk av andre CNS-depressiva (inkludert andre opioider, sedativa, hypnotika, generelle anestetika, fentiaziner, beroligende midler, sederende antihistaminer og alkohol) og muskelrelaxerende midler, kan føre til ytterligere respirasjonshemmende effekter: hypoventilasjon, hypotensjon, uttalt sedasjon, koma eller dødsfall kan forekomme. Samtidig bruk av noen av disse legemidlene og Instanyl krever derfor nøye observasjon og oppfølging av pasienten.

Samtidig bruk av partielle opioide agonister/antagonister (f.eks. buprenorfin, nalbufin, pentazocin) anbefales ikke. De har høy affinitet for opioidreseptorer med relativt lav reell aktivitet og motvirker

derfor delvis den analgetiske effekten til fentanyl, og kan indusere seponeringssymptomer hos opioidavhengige pasienter.

Samtidig bruk av Instanyl med andre legemidler (andre enn oksymetazolin) som administreres via nesen, er ikke undersøkt i kliniske studier. Det anbefales å vurdere alternative administrasjonsformer for samtidig behandling av andre foreliggende sykdommer som kan behandles ved nasal administrasjon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen adekvate data på bruk av fentanyl under graviditet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. Instanyl skal ikke brukes under graviditet, med mindre det er åpenbart nødvendig, og hvis fordelene oppveier risikoen.

Langtidsbehandling med fentanyl kan forårsake abstinens hos det nyfødte barnet.

Det anbefales å ikke bruke fentanyl under fødsel (også keisersnitt) fordi fentanyl passerer placenta og kan forårsake respirasjonsdepresjon hos den nyfødte (neonat). Dersom Instanyl er gitt, skal en antidot for barnet være tilgjengelig.

Amming

Fentanyl går over i morsmelk og kan forårsake sedasjon og respirasjonsdepresjon hos barnet som ammes. Fentanyl skal ikke brukes av ammende kvinner og amming skal ikke gjenopptas før minst 5 dager etter siste administrasjon av fentanyl.

Fertilitet

Det finnes ingen data vedrørende fertilitet hos mennesker. I dyrestudier var fertilitet hos både hanner og hunner nedsatt ved sedative doser (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er imidlertid kjent at opioide analgetika reduserer den mentale og/eller fysiske evnen til å kjøre eller betjene maskiner. Pasienter som behandles med Instanyl skal rådes til ikke å kjøre bil eller betjene maskiner. Instanyl kan forårsake søvnighet, svimmelhet, synsforstyrrelser eller andre bivirkninger som kan påvirke evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger som er typiske for opioider forventes ved bruk av Instanyl. Disse vil vanligvis opphøre eller minske i intensitet ved langvarig bruk. De alvorligste bivirkningene er respirasjonsdepresjon (som potensielt kan føre til apné eller respirasjonsstans), sirkulasjonsdepresjon, hypotensjon og sjokk, og alle pasienter skal observeres nøye med tanke på dette.

Bivirkninger som ble betraktet som muligens relatert til behandling i kliniske studier av Instanyl, er inkludert i tabellen nedenfor.

Bivirkningstabell

Følgende kategorier brukes for å rangere bivirkninger etter frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ og $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/100$ og $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ og $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Følgende bivirkninger er rapportert med Instanyl og/eller andre legemidler som inneholder fentanyl i kliniske studier og etter markedsføring:

| Organklasse | Vanlige | Mindre vanlige | Ikke kjent |
|---|--------------------------------------|---|---|
| Psykiatriske lidelser | | Insomni | Hallusinasjon Legemiddelavhengighet Legemiddelmisbruk |
| Nevrologiske sykdommer | Døsighet, svimmelhet, hodepine | Sedasjon, myoklonus, parestesi, dysestesi, dysgeusi | Kramper, bevisstløshet |
| Sykdommer i øre og labyrint | Vertigo | Reisesyke | |
| Hjertesykdommer | | Hypotensjon | |
| Karsykdommer | Rødme, hetetokter | | |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | Irritasjon i svelget | Respirasjonsdepresjon, epistaksis, sår i nesen, rhinoré | Perforasjon av neseseptum |
| Gastrointestinale sykdommer | Kvalme, brekninger | Obstipasjon, stomatitt, munntørrhet | Diaré |
| Hud- og underhudssykdommer | Hyperhidrose | Smerter i huden, pruritus | |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | | Feber | Kronisk tretthet (fatigue), malaise, perifert ødem, abstinenssyndrom*, neonatalt abstinenssyndrom |
| Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer | | | Fall |

*opioid abstinenssymptomer slik som kvalme, oppkast, diaré, angst, kuldegysninger, skjelving og svetting er blitt observert med transmukosal fentanyl

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Tegn og symptomer på fentanyloverdosering er ventet å skyldes en forsterkning av de farmakologiske virkningene, f.eks. letargi, koma og alvorlig respirasjonsdepresjon. Andre tegn kan være hypotermi, nedsatt muskeltonus, bradykardi og hypotensjon. Tegn på intoksikasjon er dyp sedasjon, ataksi, miøse, kramper og respirasjonsdepresjon, som er hovedsymptomene.

Behandling

For å behandle respirasjonsdepresjon, må øyeblikkelige mottiltak startes, inklusiv fysisk eller verbal stimulering av pasienten. Disse tiltakene kan etterfølges av administrasjon av spesifikke opioidantagonister som nalokson. Respirasjonsdepresjon som følge av overdosering kan vare lengre enn effekten av opioidantagonisten. Antagonistens halveringstid kan være kort, derfor kan det være nødvendig med repeterende administrasjon eller løpende infusjon. Reversering av den narkotiske effekten kan gi akutte anfall av smerter og frigjøring av katekolaminer.

Hvis den kliniske tilstand tilsier det, skal frie luftveier etableres og opprettholdes, hvis mulig med orofaryngeal eller endotrakeal tube, oksygen skal gis og assistert eller kontrollert respirasjon. Tilfredsstillende kroppstemperatur skal opprettholdes og væskeinntak skal ivaretas.

Hvis alvorlig eller vedvarende hypotensjon forekommer, bør muligheten for hypovolemi vurderes og parenteral væsketilførsel gis om nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Analgetika, opioider, ATC-kode: N02A B03

Virkningsmekanisme

Fentanyl er et opioidanalgetikum som hovedsakelig interagerer med den opioide μ -reseptoren, som en ren agonist med lav affinitet for delta- og kappa-opioide reseptorer. Den primære terapeutiske effekten er smertelindring. Sekundære farmakologiske effekter er respirasjonsdepresjon, bradykardi, hypotermi, obstipasjon, miose, fysisk avhengighet og eufori.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av Instanyl (50, 100 og 200 mikrogram) har vært utredet i to randomiserte, dobbeltblinde, "cross-over", placebokontrollerte, pivotale studier med 279 opioidtolerante, voksne kreftpasienter (32-86 år) med gjennombruddssmerte (BTP). Pasientene hadde et gjennomsnitt på 1 til 4 episoder per dag mens de fikk vedlikeholdsbehandling med opioider. Pasienter i den andre pivotale studien hadde tidligere deltatt i farmakokinetikkstudien til Instanyl eller den første pivotale studien.

De kliniske studiene viste effekt og sikkerhet av Instanyl. Ingen klar korrelasjon mellom opioid vedlikeholdsdose og dose av Instanyl er fastsatt, men i den andre pivotale studien viste pasienter som får lav opioid vedlikeholdsdose en tendens til effektiv smertelindring med tilsvarende lavere dose Instanyl sammenlignet med pasienter som fikk høyere vedlikeholdsdose. Denne observasjonen var tydeligst for pasienter som fikk 50 mikrogram Instanyl.

I kliniske studier med kreftpasienter, var de hyppigste brukte styrkene 100 og 200 mikrogram. Pasienter skal imidlertid titreres til den optimale dosen av Instanyl for behandling av BTP ved kreft (se pkt. 4.2).

Alle 3 styrkene av Instanyl viste statistisk signifikant ($p < 0,001$) høyere forskjell i smerteintensitet etter 10 minutter (PID_{10}) sammenlignet med placebo. Videre var Instanyl signifikant bedre enn placebo i lindring av BTP 10, 20, 40 og 60 minutter etter administrasjon. Resultatene for summen av PID ved 60 minutter ($SPID_{0-60}$) viste at alle styrker av Instanyl hadde signifikant høyere gjennomsnittlig $SPID_{0-60}$ sammenlignet med placebo ($p < 0,001$), som viser bedre smertelindring med Instanyl enn med placebo i løpet av 60 minutter.

Sikkerhet og effekt av Instanyl er undersøkt hos pasienter som tok legemidlet ved begynnelsen av BTP-episoden. Instanyl skal ikke brukes forebyggende.

Den kliniske erfaringen med Instanyl hos pasienter med bakenforliggende opioidbehandling med ≥ 500 mg morfin per dag eller ≥ 200 mikrogram/time transdermal fentanyl, er begrenset.

Instanyl i doser over 400 mikrogram er ikke undersøkt i kliniske studier.

Opioider kan påvirke hypothalamus-hypofyse-binyre- eller -gonadeakser. Noen endringer som kan ses er en økning i serumprolaktin og en reduksjon i plasmakortisol og -testosteron. Kliniske tegn og symptomer kan manifesteres av disse hormonforandringene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Fentanyl er svært lipofilt. Fentanyl utviser 3-kompartment distribusjonskinetikk. Dyredata viser at fentanyl distribueres raskt til hjernen, hjertet, lunger, nyrer og milten etter absorpsjon, fulgt av en langsommere redistribusjon til muskler og fett. Fentanyls plasmaproteinbinding er ca. 80 %. Den absolutte biotilgjengeligheten for Instanyl er ca. 89 %.

Kliniske data viser at fentanyl absorberes svært raskt gjennom neseslimhinnen. Administrasjon av Instanyl i enkeltdoser på 50 til 200 mikrogram fentanyl per dose til opioidtolerante kreftpasienter gir et raskt C_{\max} -nivå på 0,35-1,2 ng/ml. Korresponderende median t_{\max} er 12-15 minutter. Høyere verdier for t_{\max} er imidlertid observert i en doseproporsjonalitetsstudie med friske frivillige.

Distribusjon

Etter intravenøs administrasjon er den initiale distribusjonshalveringstiden ca. 6 minutter, og en lignende halveringstid er sett etter nasal administrasjon av Instanyl. Hos kreftpasienter er halveringstiden for Instanyl ca. 3-4 timer.

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

Omtrent 75 % av fentanyl utskilles i urinen, mest som inaktive metabolitter, med mindre enn 10 % som uforandret virkestoff. Omtrent 9 % av dosen gjenfinnes i feces, primært som metabolitter.

Linearitet

Fentanyl viser lineær kinetikk. Doselinearitet for 50-400 mikrogram Instanyl er vist hos friske individer.

En interaksjonsstudie med nasale vasokonstriktorer (oksymetazolin) er gjennomført. Individer med allergisk rhinitt fikk oksymetazolin nesenspray en time før Instanyl. Sammenlignbar biotilgjengelighet (AUC) for fentanyl ble oppnådd med og uten oksymetazolin, mens fentanyls C_{\max} sank og t_{\max} økte med en faktor på to når oksymetazolin ble gitt. Den totale fentanyleksponering hos individer med allergisk rhinitt uten foregående behandling med nasal vasokonstriktor, er sammenlignbar med eksponeringen hos friske individer. Samtidig bruk av nasale vasokonstriktorer skal unngås (pkt. 4.5).

Bioekvivalens

En farmakokinetisk studie har vist at Instanyl endose og multidose nesenspray er bioekvivalent.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet etter gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet.

I en fertilitets- og tidlig embryo utviklingsstudie hos rotter, ble det observert en hann-mediert effekt ved høye doser (300 mikrogram/kg/dag, s.c.) og er i overensstemmelse med de sedative effektene av fentanyl i dyrestudier. Videre viste studier på hunnrotter redusert fertilitet og økt embryodødelighet. Nyere studier viste at effekten på embryo skyldtes maternal toksisitet og ikke direkte effekter av substansen på det utviklende embryoet. I en studie på pre- og postnatal utvikling var overlevelsesraten for avkommet signifikant redusert ved doser som reduserte maternal vekt noe. Denne effekten kan enten skyldes forandret maternal omsorg eller en direkte effekt av fentanyl på ungene. Effekter på avkommets somatiske utvikling og oppførsel er ikke undersøkt. Det er ikke vist teratogen effekt.

Lokal toleransstudie med Instanyl i dverggriser demonstrerte at administrasjon av Instanyl tolereres godt.

Karsinogenesestudier (26-ukers alternativt hudbioassay med Tg.AC-transgene mus, toårig subkutan karsinogenesestudie med rotter) med fentanyl avdekket ingen holdepunkter for onkogen potensial.

Evaluering av hjernesnitt fra karsinogenestudien med rotter viste hjerneskader hos dyr som hadde fått høye doser med fentanylcitrat. Relevansen av disse funnene for mennesker er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumdihydrogenfosfatdihydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Instanyl 50 mikrogram/dose neseppray, oppløsning
3 år

Instanyl 100 mikrogram/dose neseppray, oppløsning
42 måneder

Instanyl 200 mikrogram/dose neseppray, oppløsning
4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Skal ikke fryses.
Oppbevar flasken stående.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flaske (brunt type 1 glass) med pumpe og beskyttelseshette pakket i en barnesikret ytre eske.

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelig:

Instanyl 50 mikrogram/dose neseppray, oppløsning
1,8 ml inneholdende 0,90 mg fentanyl som sikrer levering av 10 doser på 50 mikrogram.
2,9 ml inneholdende 1,45 mg fentanyl som sikrer levering av 20 doser på 50 mikrogram.
5,0 ml inneholdende 2,50 mg fentanyl som sikrer levering av 40 doser på 50 mikrogram.

Instanyl 100 mikrogram/dose neseppray, oppløsning
1,8 ml inneholdende 1,80 mg fentanyl som sikrer levering av 10 doser på 100 mikrogram.
2,9 ml inneholdende 2,90 mg fentanyl som sikrer levering av 20 doser på 100 mikrogram.
5,0 ml inneholdende 5,00 mg fentanyl som sikrer levering av 40 doser på 100 mikrogram.

Instanyl 200 mikrogram/dose neseppray, oppløsning
1,8 ml inneholdende 3,60 mg fentanyl som sikrer levering av 10 doser på 200 mikrogram.
2,9 ml inneholdende 5,80 mg fentanyl som sikrer levering av 20 doser på 200 mikrogram.
5,0 ml inneholdende 10,00 mg fentanyl som sikrer levering av 40 doser på 200 mikrogram.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Fentanyl kan misbrukes og det kan være relativt mye oppløsning igjen i nesepøylen. Brukte og ubrukte flasker må derfor systematisk destrueres i overensstemmelse med lokale krav eller returneres til apoteket i den barnesikre esken.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

Instanyl 50 mikrogram/dose nesepøylen, oppløsning
EU/1/09/531/001-003

Instanyl 100 mikrogram/dose nesepøylen, oppløsning
EU/1/09/531/004-006

Instanyl 200 mikrogram/dose nesepøylen, oppløsning
EU/1/09/531/007-009

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. juli 2009
Dato for siste fornyelse: 23. april 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Instanyl 50 mikrogram neseppray, oppløsning i endosebeholder
Instanyl 100 mikrogram neseppray, oppløsning i endosebeholder
Instanyl 200 mikrogram neseppray, oppløsning i endosebeholder

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Instanyl 50 mikrogram neseppray, oppløsning i endosebeholder

Hver neseppraybeholder inneholder én dose (100 mikroliter) fentanylsitrat tilsvarende 50 mikrogram fentanyl.

Instanyl 100 mikrogram neseppray, oppløsning i endosebeholder

Hver neseppraybeholder inneholder én dose (100 mikroliter) fentanylsitrat tilsvarende 100 mikrogram fentanyl.

Instanyl 200 mikrogram neseppray, oppløsning i endosebeholder

Hver neseppraybeholder inneholder én dose (100 mikroliter) fentanylsitrat tilsvarende 200 mikrogram fentanyl.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Neseppray, oppløsning (neseppray).
Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Instanyl er indisert til behandling av gjennombruddssmerter hos voksne som allerede får vedlikeholdsbehandling med opioider for kroniske kreft smerter. Gjennombruddssmerter er en kortvarig forverring av smerte som oppstår hvor en ellers vedvarende smerte er kontrollert. Pasienter som får vedlikeholdsbehandling med opioider er de som får enten minst 60 mg morfin oralt daglig, minst 25 mikrogram/time fentanyl transdermalt, minst 30 mg oksykodon daglig, minst 8 mg hydromorfon oralt daglig eller ekvivalenget dose av et annet opioid i én uke eller lenger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal initieres og gjennomføres under oppsyn av en lege med erfaring i opioidbehandling av kreftpasienter. Leger må være oppmerksomme på risikoen for misbruk, feilbruk, avhengighet og overdosering av fentanyl.

Dosering

Pasienter skal titreres individuelt til en dose som gir tilstrekkelig smertelindring med tolererbare bivirkninger. Pasienter må følges nøye i løpet av titreringsprosessen. Titrering til en høyere dose krever kontakt med helsepersonell. I fravær av god smertekontroll bør det tas hensyn til faren for hyperalgesi, toleranse og progresjon av underliggende sykdom (se pkt. 4.4).

I kliniske studier var Instanyldosen for behandling av gjennombruddssmerter uavhengig av den daglige vedlikeholdsdosen med opioider (se pkt. 5.1).

Maksimal daglig dose: Behandling av inntil fire episoder med gjennombruddssmerter, hver med ikke mer enn to doser med minst 10 minutters mellomrom.

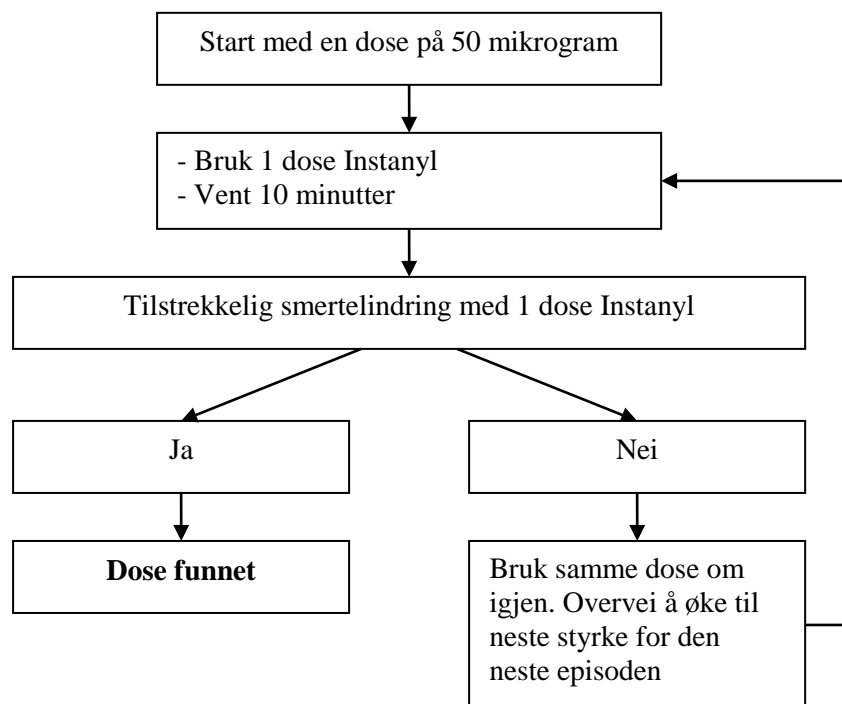
Pasienter bør vente 4 timer før behandling av en ny episode med gjennombruddssmerter under både dosetitrering og vedlikeholdsbehandling. I spesielle tilfeller hvor en ny episode forekommer tidligere, kan pasienter behandle denne episoden med Instanyl, men de må vente minst 2 timer før de gjør det. Dosejustering av den bakenforliggende opioidbehandlingen, etter revurdering av smerten, bør vurderes dersom pasienten ofte har episoder med gjennombruddssmerter som er mindre enn 4 timer fra hverandre eller mer enn fire episoder med gjennombruddssmerter per 24 timer.

Dosetitrering

Før pasienten skal titreres med Instanyl, forventes det at den vedvarende smerten kontrolleres med bruk av kronisk opioidbehandling og at de ikke opplever mer enn fire episoder med gjennombruddssmerter per dag.

Titreringsprosess

Startdosen bør være 50 mikrogram i ett nesebor. Dosen kan om nødvendig titreres oppover med de tilgjengelige styrkene (50, 100 og 200 mikrogram). Dersom tilstrekkelig smertelindring ikke oppnås, kan en ytterligere dose med samme styrke gis i det andre neseboret, tidligst etter 10 minutter. Hvert titreringssteg (dosestyrke) bør vurderes i flere episoder.



Vedlikeholdsbehandling

Når dosen er fastslått i henhold til ovenstående beskrivelse, skal pasienten fortsette med denne dosen. Dersom pasienten har utilstrekkelig smertelindring, kan en ytterligere dose med samme styrke tas tidligst etter 10 minutter.

Dosejustering

Vedlikeholdsdosen bør generelt økes når en pasient krever mer enn én dose per episode med gjennombruddssmerter ved flere etterfølgende episoder.

Dosejustering av den bakenforliggende opioidbehandlingen etter revurdering av smerten, bør vurderes, dersom pasienten stadig har episoder med gjennombruddssmerter som er mindre enn 4 timer fra hverandre eller mer enn fire episoder med gjennombruddssmerter per 24 timer.

Dersom bivirkningene ikke er tolererbare eller er vedvarende, skal styrken reduseres eller behandling med Instanyl erstattes med andre analgetika.

Avslutte behandlingen

Instanyl skal seponeres umiddelbart dersom pasienter ikke opplever episoder med gjennombruddssmerter lenger. Behandlingen av den bakenforliggende vedvarende smerten beholdes som forskrevet.

Dersom det er behov for å avbryte all opioidbehandling, må pasienten følges nøye av lege da en gradvis nedtrapping er nødvendig for å unngå mulige abstinenseffekter.

Spesielle populasjoner

Eldre og kakektisk populasjon

Begrenset data på farmakokinetikk, effekt og sikkerhet er tilgjengelig ved bruk av Instanyl hos pasienter over 65 år. Eldre pasienter kan ha redusert clearance, forlenget halveringstid og høyere sensitivitet for fentanyl enn yngre pasienter. Begrenset data på farmakokinetikk er tilgjengelig ved bruk av fentanyl hos kakektiske (svakkede) pasienter. Kakektiske pasienter kan ha redusert clearance av fentanyl. Forsiktighet skal derfor utvises ved behandling av eldre, svekkede eller svake pasienter. I kliniske studier trenger ofte eldre pasienter titrering til en lavere effektiv dose enn pasienter under 65 år. Særlig forsiktighet skal utvises ved titrering av Instanyl til eldre pasienter.

Nedsatt leverfunksjon

Instanyl skal gis med forsiktighet til pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Instanyl skal gis med forsiktighet til pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Instanyl hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Instanyl er kun til nasal bruk.

Det anbefales at pasientens hode holdes rett opp ved administrasjon av Instanyl.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter som ikke får vedlikeholdsbehandling med opioider, da det er økt risiko for respirasjonsdepresjon.

Behandling av andre akutte smerter enn gjennombruddssmerter.

Pasienter som behandles med legemidler som inneholder natriumoksybat.

Alvorlig respirasjonsdepresjon eller alvorlige obstruktive lungesykdommer.

Tidligere strålebehandling i ansiktet.

Tilbakevendende episoder med neseblødning (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Respirasjonsdepresjon

Klinisk signifikant respirasjonsdepresjon kan forekomme ved bruk av fentanyl. Pasienter må observeres for slike effekter. Smertepasienter som får kronisk opioidbehandling utvikler toleranse mot respirasjonsdepresjon. Risikoen for respirasjonsdepresjon hos disse pasientene kan derfor være redusert. Samtidig bruk av CNS-aktive legemidler kan øke risikoen for respirasjonsdepresjon (se pkt. 4.5).

Kronisk lungesykdom

Hos pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom, kan fentanyl føre til flere alvorlige bivirkninger. Hos disse pasientene kan opioider redusere respirasjonskraften.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Fentanyl skal gis med forsiktighet til pasienter med moderat til alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Effekte av nedsatt lever- eller nyrefunksjon på farmakokinetikken til Instanyl er ikke undersøkt. Ved intravenøs administrasjon har det imidlertid blitt vist at clearance av fentanyl kan forandres på grunn av nedsatt lever- og nyrefunksjon som følge av forandringer i metabolsk clearance og plasmaproteiner.

Økt intrakranielt trykk

Fentanyl skal brukes med forsiktighet hos pasienter med tegn på økt intrakranielt trykk, nedsatt bevissthet eller koma.

Instanyl skal brukes med forsiktighet hos pasienter med cerebral tumor eller hodeskade.

Hjertesykdom

Bruk av fentanyl kan være forbundet med bradykardi. Fentanyl skal derfor gis med forsiktighet hos pasienter med tidligere eller eksisterende bradyarytmi. Opioider kan forårsake hypotensjon, særlig hos pasienter med hypovolemi. Instanyl skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med hypotensjon og/eller hypovolemi.

Serotonergt syndrom

Det bør utvises forsiktighet når Instanyl administreres samtidig med legemidler som påvirker de serotonergiske nevrotransmittersystemene.

Utvikling av et potensielt livstruende serotonergt syndrom kan oppstå ved samtidig bruk av serotonerge legemidler som selektive serotonin-reopptakshemmere (SSRIs) og serotonin-noradrenalin-reopptakshemmere (SNRIs), samt med legemidler som nedsetter metabolismen av serotonin (inkludert monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere)). Dette kan oppstå innenfor den anbefalte dosen.

Serotonergt syndrom kan inkludere endringer i mental status (f.eks. agitasjon, hallusinasjoner, koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, labilt blodtrykk, hypertermi), nevromuskulære unormalheter (f.eks. hyperrefleksi, ukoordinering, stivhet) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, oppkast, diaré).

Hvis det er mistanke om serotonergt syndrom, skal behandling med Instanyl seponeres.

Hyperalgesi

Som med andre opioider bør det ved utilstrekkelig smertekontroll som respons på en økt dose av fentanyl, tas hensyn til faren for opioidindusert hyperalgesi. Reduksjon av fentanyldose, seponering av fentanylbehandling eller behandlingsevaluering kan være indisert.

Neselidelser

Dersom pasienten opplever tilbakevendende episoder med neseblødning eller ubehag i nesen når Instanyl brukes, skal en alternativ behandlingsform for gjennombruddssmerter overveies.

Forkjølelse

Den totale fentanyleksponering hos individer med forkjølelse uten foregående behandling med nasale vasokonstriktorer var sammenlignbar med eksponeringen hos friske individer. For samtidig bruk av nasale vasokonstriktorer se pkt. 4.5.

Misbrukspotensial og avhengighet

Toleranse og fysisk og/eller psykisk avhengighet kan utvikles ved gjentatt administrasjon av opioider som fentanyl. Forekomst av iatrogen avhengighet ved terapeutisk bruk av opioider er imidlertid kjent ved behandling av kreftsmerte.

Seponeringssymptomer

Seponeringssymptomer kan behandles ved å gi legemidler med opioid antagonistaktivitet, f.eks. nalokson eller analgetika som er blandet agonist/antagonist (f.eks. pentazokin, butorfanol, buprenorfin, nalbufin).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av legemidler som inneholder natriumoksybat og fentanyl er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Samtidig administrering av fentanyl med et serotonergt legemiddel, som en selektiv serotonin-reopptakshemmer (SSRI) eller en serotonin-noradrenalin-reopptakshemmer (SNRI) eller en monoaminoksidasehemmer (MAO-hemmer), kan øke risikoen for serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand.

Instanyl anbefales ikke til pasienter som har fått monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) de siste 14 dagene fordi alvorlig og uforutsigbar potensering av MAO-hemmere er rapportert med opioide analgetika.

Fentanyl metaboliseres hovedsakelig via det humane cytokrom P450 3A4-isoenzymssystemet (CYP3A4). Potensielle interaksjoner kan derfor forekomme når Instanyl gis samtidig med legemidler som påvirker CYP3A4-aktiviteten. Samtidig administrasjon av legemidler som inducerer 3A4-aktivitet, kan redusere effekten til Instanyl. Samtidig bruk av Instanyl og kraftige CYP3A4-hemmere (f.eks. ritonavir, ketokonazol, itrakonazol, troleandomycin, klaritromycin og nelfinavir) eller moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. amprenavir, aprepitant, diltiazem, erytromycin, flukonazol, fosamprenavir, og verapamil) kan resultere i økt plasmakonsentrasjon av fentanyl, som potensielt kan forårsake bivirkninger som fatal respirasjonsdepresjon. Pasienter som får Instanyl samtidig med moderate eller kraftige CYP3A4-hemmere, skal følges nøye i en lengre tidsperiode. Doseøkning skal gjøres med forsiktighet.

I en farmakokinetisk interaksjonsstudie ble det funnet at maksimal plasmakonsentrasjon av fentanyl etter nasal administrasjon ble redusert med ca 50 % ved samtidig bruk av oksymetazolin, mens tiden til C_{\max} (t_{\max}) ble doblet. Dette kan redusere effekten til Instanyl. Det anbefales at samtidig bruk av slimhinneavsvellende midler unngås (se pkt. 5.2).

Samtidig bruk av andre CNS-depressiva (inkludert andre opioider, sedativa, hypnotika, generelle anestetika, fentiaziner, beroligende midler, sederende antihistaminer og alkohol) og muskelrelaxerende midler, kan føre til ytterligere respirasjonshemmende effekter: hypoventilasjon, hypotensjon, uttalt sedasjon, koma eller dødsfall kan forekomme. Samtidig bruk av noen av disse legemidlene og Instanyl krever derfor nøye observasjon og oppfølging av pasienten.

Samtidig bruk av partielle opioide agonister/antagonister (f.eks. buprenorfin, nalbufin, pentazocin) anbefales ikke. De har høy affinitet for opioidreseptorer med relativt lav reell aktivitet og motvirker derfor delvis den analgetiske effekten til fentanyl analgetiske effekt og kan indusere seponeringssymptomer hos opioidavhengige pasienter.

Samtidig bruk av Instanyl med andre legemidler (andre enn oksymetazolin) som administreres via nesen, er ikke undersøkt i kliniske studier. Det anbefales å vurdere alternative administrasjonsformer for samtidig behandling av andre foreliggende sykdommer som kan behandles ved nasal administrasjon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen adekvate data på bruk av fentanyl under graviditet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. Instanyl skal ikke brukes under graviditet, med mindre det er åpenbart nødvendig, og hvis fordelene oppveier risikoen.

Langtidsbehandling med fentanyl kan forårsake abstinens hos det nyfødte barnet.

Det anbefales å ikke bruke fentanyl under fødsel (også keisersnitt) fordi fentanyl passerer placenta og kan forårsake respirasjonsdepresjon hos den nyfødte (neonat). Dersom Instanyl er gitt, skal en antidot for barnet være tilgjengelig.

Amming

Fentanyl går over i morsmelk og kan forårsake sedasjon og respirasjonsdepresjon hos barnet som ammes. Fentanyl skal ikke brukes av ammende kvinner og amming skal ikke gjenopptas før minst 5 dager etter siste administrasjon av fentanyl.

Fertilitet

Det finnes ingen data vedrørende fertilitet hos mennesker. I dyrestudier var fertilitet hos både hanne og hunner nedsatt ved sedative doser (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er imidlertid kjent at opioide analgetika reduserer den mentale og/eller fysiske evnen til å kjøre eller betjene maskiner. Pasienter som behandles med Instanyl skal rådes til ikke å kjøre bil eller betjene maskiner. Instanyl kan forårsake søvnighet, svimmelhet, synsforstyrrelser eller andre bivirkninger som kan påvirke evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger som er typiske for opioider forventes ved bruk av Instanyl. Disse vil vanligvis opphøre eller minske i intensitet ved langvarig bruk. De alvorligste bivirkningene er respirasjonsdepresjon (som potensielt kan føre til apné eller respirasjonsstans), sirkulasjonsdepresjon, hypotensjon og sjokk, og alle pasienter skal observeres nøye med tanke på dette.

Bivirkninger som ble betraktet som muligens relatert til behandling i kliniske studier av Instanyl, er inkludert i tabellen nedenfor.

Bivirkningstabell

Følgende kategorier brukes for å rangere bivirkninger etter frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ og $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/100$ og $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ og $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Følgende bivirkninger er rapportert med Instanyl og/eller andre legemidler som inneholder fentanyl i kliniske studier og etter markedsføring:

| Organklasse | Vanlige | Mindre vanlige | Ikke kjent |
|---|--------------------------------|---|---|
| Psykiatriske lidelser | | Insomni | Hallusinasjon Legemiddelavhengighet Legemiddelmisbruk |
| Nevrologiske sykdommer | Døsighet, svimmelhet, hodepine | Sedasjon, myoklonus, parestesi, dysestesi, dysgeusi | Kramper, bevisstløshet |
| Sykdommer i øre og labyrint | Vertigo | Reisesyke | |
| Hjertesykdommer | | Hypotensjon | |
| Karsykdommer | Rødme, hetetokter | | |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | Irritasjon i svelget | Respirasjonsdepresjon, epistaksis, sår i nesen, rhinoré | Perforasjon av neseseptum |
| Gastrointestinale sykdommer | Kvalme, brekninger | Obstipasjon, stomatitt, munntørrhet | Diaré |
| Hud- og underhudssykdommer | Hyperhidrose | Smerter i huden, pruritus | |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | | Feber | Kronisk tretthet (fatigue), malaise, perifert ødem, abstinenssyndrom*, neonatalt abstinenssyndrom |
| Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer | | | Fall |

*opioid abstinenssymptomer slik som kvalme, oppkast, diaré, angst, kuldegysninger, skjelving og svetting er blitt observert med transmukosal fentanyl

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Tegn og symptomer på fentanyloverdosering er ventet å skyldes en forsterkning av de farmakologiske virkningene, f.eks. letargi, koma og alvorlig respirasjonsdepresjon. Andre tegn kan være hypotermi, nedsatt muskeltonus, bradykardi og hypotensjon. Tegn på intoksikasjon er dyp sedasjon, ataksi, miøse, kramper og respirasjonsdepresjon, som er hovedsymptomene.

Behandling

For å behandle respirasjonsdepresjon, må øyeblikkelige mottiltak startes, inklusiv fysisk eller verbal stimulering av pasienten. Disse tiltakene kan etterfølges av administrasjon av spesifikke opioidantagonister som nalokson. Respirasjonsdepresjon som følge av overdosering kan vare lengre enn effekten av opioidantagonisten. Antagonistens halveringstid kan være kort, derfor kan det være nødvendig med repeterende administrasjon eller løpende infusjon. Reversering av den narkotiske effekten kan gi akutte anfall av smerter og frigjøring av katekolaminer.

Hvis den kliniske tilstand tilsier det, skal frie luftveier etableres og opprettholdes, hvis mulig med orofaryngeal eller endotrakeal tube, oksygen skal gis og assistert eller kontrollert respirasjon. Tilfredsstillende kroppstemperatur skal opprettholdes og væskeinntak skal ivaretas.

Hvis alvorlig eller vedvarende hypotensjon forekommer, bør muligheten for hypovolemi vurderes og parenteral væsketilførsel gis om nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Analgetika, opioider, ATC-kode: N02AB03

Virkningsmekanisme

Fentanyl er et opioidanalgetikum som hovedsakelig interagerer med den opioide μ -reseptoren, som en ren agonist med lav affinitet for delta- og kappa-opioide reseptorer. Den primære terapeutiske effekten er smertelindring. Sekundære farmakologiske effekter er respirasjonsdepresjon, bradykardi, hypotermi, obstipasjon, miose, fysisk avhengighet og eufori.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av Instanyl (50, 100 og 200 mikrogram) har vært utredet i to randomiserte, dobbeltblinde, "cross-over", placebokontrollerte, pivotale studier med 279 opioidtolerante, voksne kreftpasienter (32-86 år) med gjennombruddssmerte (BTP). Pasientene hadde et gjennomsnitt på 1 til 4 episoder per dag mens de fikk vedlikeholdsbehandling med opioider. Pasienter i den andre pivotale studien hadde tidligere deltatt i farmakokinetikkstudien til Instanyl eller den første pivotale studien.

De kliniske studiene viste effekt og sikkerhet av Instanyl. Ingen klar korrelasjon mellom opioid vedlikeholdsdose og dose av Instanyl er fastsatt, men i den andre pivotale studien viste pasienter som får lav opioid vedlikeholdsdose en tendens til effektiv smertelindring med tilsvarende lavere dose Instanyl sammenlignet med pasienter som fikk høyere vedlikeholdsdose. Denne observasjonen var tydeligst for pasienter som fikk 50 mikrogram Instanyl.

I kliniske studier med kreftpasienter, var de hyppigste brukte styrkene 100 og 200 mikrogram. Pasienter skal imidlertid titreres til den optimale dosen av Instanyl for behandling av BTP ved kreft (se pkt. 4.2).

Alle 3 styrkene av Instanyl viste statistisk signifikant ($p < 0,001$) høyere forskjell i smerteintensitet etter 10 minutter (PID_{10}) sammenlignet med placebo. Videre var Instanyl signifikant bedre enn placebo i lindring av BTP 10, 20, 40 og 60 minutter etter administrasjon. Resultatene for summen av PID ved 60 minutter ($SPID_{0-60}$) viste at alle styrker av Instanyl hadde signifikant høyere gjennomsnittlig $SPID_{0-60}$ sammenlignet med placebo ($p < 0,001$), som viser bedre smertelindring med Instanyl enn med placebo i løpet av 60 minutter.

Sikkerhet og effekt av Instanyl er undersøkt hos pasienter som tok produktet ved begynnelsen av BTP-episoden. Instanyl skal ikke brukes forebyggende.

Den kliniske erfaringen med Instanyl hos pasienter med bakenforliggende opioidbehandling med ≥ 500 mg morfin per dag eller ≥ 200 mikrogram/time transdermal fentanyl, er begrenset.

Instanyl i doser over 400 mikrogram er ikke undersøkt i kliniske studier.

Opioider kan påvirke hypothalamus-hypofyse-binyre- eller -gonadeakser. Noen endringer som kan ses er en økning i serumprolaktin og en reduksjon i plasmakortisol og -testosteron. Kliniske tegn og symptomer kan manifesteres av disse hormonforandringene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Fentanyl er svært lipofilt. Fentanyl utviser 3-kompartment distribusjonskinetikk. Dyredata viser at fentanyl distribueres raskt til hjernen, hjertet, lunger, nyrer og milten etter absorpsjon, fulgt av en langsommere redistribusjon til muskler og fett. Fentanyls plasmaproteinbinding er ca. 80 %. Den absolutte biotilgjengeligheten for Instanyl er ca. 89 %.

Kliniske data viser at fentanyl absorberes svært raskt gjennom neseslimhinnen. Administrasjon av Instanyl i enkeltdoser på 50 til 200 mikrogram fentanyl per dose til opioidtolerante kreftpasienter gir et raskt C_{\max} -nivå på 0,35-1,2 ng/ml. Korresponderende median t_{\max} er 12-15 minutter. Høyere verdier for t_{\max} er imidlertid observert i en doseproporsjonalitetsstudie med friske frivillige.

Distribusjon

Etter intravenøs administrasjon er den initiale distribusjonshalveringstiden ca. 6 minutter, og en lignende halveringstid er sett etter nasal administrasjon av Instanyl. Hos kreftpasienter er halveringstiden for Instanyl ca. 3-4 timer.

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

Omtrent 75 % av fentanyl utskilles i urinen, mest som inaktive metabolitter, med mindre enn 10 % som uforandret virkestoff. Omtrent 9 % av dosen gjenfinnes i feces, primært som metabolitter.

Linearitet

Fentanyl viser lineær kinetikk. Doselinearitet for 50-400 mikrogram Instanyl er vist hos friske individer.

En interaksjonsstudie med nasale vasokonstriktorer (oksymetazolin) er gjennomført. Individer med allergisk rhinitt fikk oksymetazolin nesenspray en time før Instanyl. Sammenlignbar biotilgjengelighet (AUC) for fentanyl ble oppnådd med og uten oksymetazolin, mens fentanyls C_{\max} sank og t_{\max} økte med en faktor på to når oksymetazolin ble gitt. Den totale fentanyleksponering hos individer med allergisk rhinitt uten foregående behandling med nasal vasokonstriktor, er sammenlignbar med eksponeringen hos friske individer. Samtidig bruk av nasale vasokonstriktorer skal unngås (pkt. 4.5).

Bioekvivalens

En farmakokinetisk studie har vist at Instanyl endose og multidose nesenspray er bioekvivalent.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet etter gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet.

I en fertilitets- og tidlig embryo utviklingsstudie hos rotter, ble det observert en hann-mediert effekt ved høye doser (300 mikrogram/kg/dag, s.c.) og er i overensstemmelse med de sedative effektene av fentanyl i dyrestudier. Videre viste studier på hunnrotter redusert fertilitet og økt embryodødelighet. Nyere studier viste at effekten på embryo skyldtes maternal toksisitet og ikke direkte effekter av substansen på det utviklende embryoet. I en studie på pre- og postnatal utvikling var overlevelsesraten for avkommet signifikant redusert ved doser som reduserte maternal vekt noe. Denne effekten kan enten skyldes forandret maternal omsorg eller en direkte effekt av fentanyl på ungene. Effekter på avkommets somatiske utvikling og oppførsel er ikke undersøkt. Det er ikke vist teratogen effekt.

Lokal toleransstudie med Instanyl i dverggriser demonstrerte at administrasjon av Instanyl tolereres godt.

Karsinogenesestudier (26-ukers alternativt hudbioassay med Tg.AC-transgene mus, toårig subkutan karsinogenesestudie med rotter) med fentanyl avdekket ingen holdepunkter for onkogen potensial.

Evaluering av hjernesnitt fra karsinogenestudien med rotter viste hjernesker hos dyr som hadde fått høye doser med fentanylcitrat. Relevansen av disse funnene for mennesker er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumdihydrogenfosfatdihydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Instanyl 50 mikrogram neseppray, oppløsning i endosebeholder
23 måneder

Instanyl 100 mikrogram neseppray, oppløsning i endosebeholder
3 år

Instanyl 200 mikrogram neseppray, oppløsning i endosebeholder
42 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevar blisterpakningen i ytteremballasjen. Oppbevares i stående posisjon.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Endose neseppray bestående av en beholder (klart type 1 glass) integrert i en neseppraybeholder av polypropylen, pakket i barnesikret blister.

Pakningsstørrelser: 2, 6, 8 og 10 neseppraybeholdere.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Hver neseppraybeholder inneholder kun én dose. Skal ikke testes før bruk.

Fentanyl kan misbrukes. Ubrukte neseppraybeholdere må derfor systematisk destrueres i overensstemmelse med lokale krav eller returneres til apotek i den barnesikre blisterpakningen.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

Instanyl 50 mikrogram neseppray, oppløsning i endosebeholder
EU/1/09/531/010-013

Instanyl 100 mikrogram neseppray, oppløsning i endosebeholder
EU/1/09/531/014-017

Instanyl 200 mikrogram neseppray, oppløsning i endosebeholder
EU/1/09/531/018-021

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. juli 2009

Dato for siste fornyelse: 23. april 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Instanyl 50 mikrogram/dose neseppray, oppløsning
Instanyl 100 mikrogram/dose neseppray, oppløsning
Instanyl 200 mikrogram/dose neseppray, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Instanyl 50 mikrogram/dose neseppray, oppløsning

1 ml inneholder fentanylsitrat tilsvarende 500 mikrogram fentanyl.
1 dose (100 mikroliter) inneholder 50 mikrogram fentanyl.

Instanyl 100 mikrogram/dose neseppray, oppløsning

1 ml inneholder fentanylsitrat tilsvarende 1000 mikrogram fentanyl.
1 dose (100 mikroliter) inneholder 100 mikrogram fentanyl.

Instanyl 200 mikrogram/dose neseppray, oppløsning

1 ml inneholder fentanylsitrat tilsvarende 2000 mikrogram fentanyl.
1 dose (100 mikroliter) inneholder 200 mikrogram fentanyl.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Neseppray, oppløsning (neseppray) DoseGuard
Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Instanyl er indisert til behandling av gjennombruddssmerter hos voksne som allerede får vedlikeholdsbehandling med opioider for kroniske kreft smerter. Gjennombruddssmerter er en kortvarig forverring av smerte som oppstår hvor en ellers vedvarende smerte er kontrollert. Pasienter som får vedlikeholdsbehandling med opioider er de som får enten minst 60 mg morfin oralt daglig, minst 25 mikrogram/time fentanyl transdermalt, minst 30 mg oksykodon daglig, minst 8 mg hydromorfon oralt daglig eller ekvivalenget dose av et annet opioid i én uke eller lenger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal initieres og gjennomføres under oppsyn av en lege med erfaring i opioidbehandling av kreftpasienter. Leger må være oppmerksomme på risikoen for misbruk, feilbruk, avhengighet og overdosering av fentanyl.

Dosering

Pasienter skal titreres individuelt til en dose som gir tilstrekkelig smertelindring med tolererbare bivirkninger. Pasienter må følges nøye i løpet av titreringsprosessen. Titrering til en høyere dose krever kontakt med helsepersonell. I fravær av god smertekontroll bør det tas hensyn til faren for hyperalgesi, toleranse og progresjon av underliggende sykdom (se pkt. 4.4).

I kliniske studier var Instanyldosen for behandling av gjennombruddssmerter uavhengig av den daglige vedlikeholdsdosen med opioider (se pkt. 5.1).

Maksimal daglig dose: Behandling av inntil fire episoder med gjennombruddssmerter, hver med ikke mer enn to doser med minst 10 minutters mellomrom.

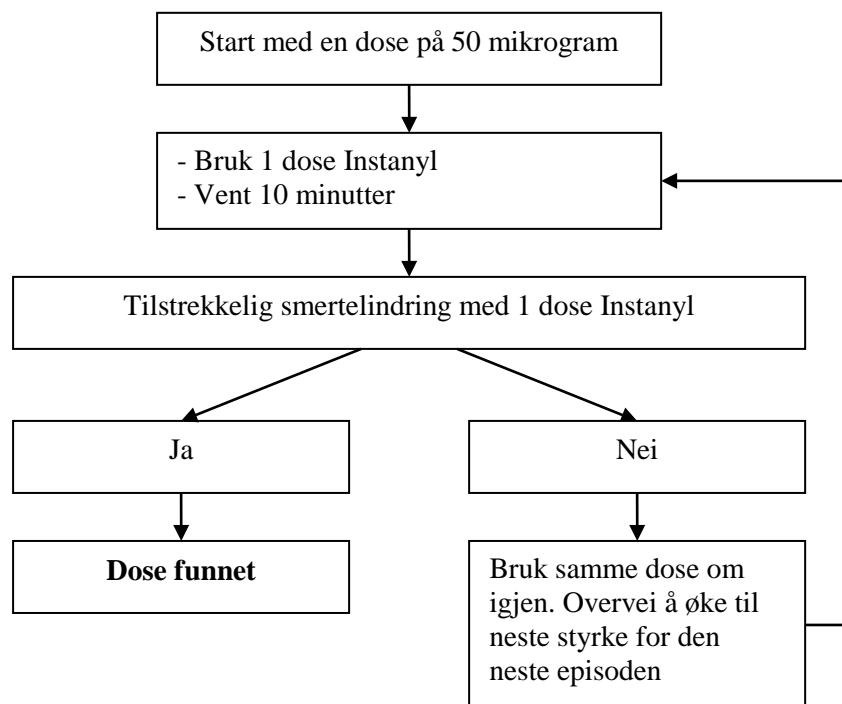
Pasienter bør vente 4 timer før behandling av en ny episode med gjennombruddssmerter under både dosetitrering og vedlikeholdsbehandling. I spesielle tilfeller hvor en ny episode forekommer tidligere, kan pasienter behandle denne episoden med Instanyl, men de må vente minst 2 timer før de gjør det. Dosejustering av den bakenforliggende opioidbehandlingen, etter revurdering av smerten, bør vurderes dersom pasienten ofte har episoder med gjennombruddssmerter som er mindre enn 4 timer fra hverandre eller mer enn fire episoder med gjennombruddssmerter per 24 timer.

Dosetitrering

Før pasienten skal titreres med Instanyl, forventes det at den vedvarende smerten kontrolleres med bruk av kronisk opioidbehandling og at de ikke opplever mer enn fire episoder med gjennombruddssmerter per dag.

Titreringsprosess

Startdosen bør være 50 mikrogram i ett nesebor. Dosen kan om nødvendig titreres oppover med de tilgjengelige styrkene (50, 100 og 200 mikrogram). Dersom tilstrekkelig smertelindring ikke oppnås, kan en ytterligere dose med samme styrke gis i det andre neseboret, tidligst etter 10 minutter. Hvert titreringssteg (dosestyrke) bør vurderes i flere episoder.



Vedlikeholdsbehandling

Når dosen er fastslått i henhold til ovenstående beskrivelse, skal pasienten fortsette med denne dosen. Dersom pasienten har utilstrekkelig smertelindring, kan en ytterligere dose med samme styrke tas tidligst etter 10 minutter.

Dosejustering

Vedlikeholdsdosen bør generelt økes når en pasient krever mer enn én dose per episode med gjennombruddssmerter ved flere etterfølgende episoder.

Dosejustering av den bakenforliggende opioidbehandlingen etter revurdering av smerten, bør vurderes dersom pasienten stadig har episoder med gjennombruddssmerter som er mindre enn 4 timer fra hverandre eller mer enn fire episoder med gjennombruddssmerter per 24 timer.

Dersom bivirkningene ikke er tolererbare eller er vedvarende, skal styrken reduseres eller behandling med Instanyl erstattes med andre analgetika.

Avslutte behandlingen

Instanyl skal seponeres umiddelbart dersom pasienter ikke opplever episoder med gjennombruddssmerter lenger. Behandlingen av den bakenforliggende vedvarende smerten beholdes som forskrevet.

Dersom det er behov for å avbryte all opioidbehandling, må pasienten følges nøye av lege da en gradvis nedtrapping er nødvendig for å unngå mulige abstinenseffekter.

Spesielle populasjoner

Eldre og kakektisk populasjon

Begrenset data på farmakokinetikk, effekt og sikkerhet er tilgjengelig ved bruk av Instanyl hos pasienter over 65 år. Eldre pasienter kan ha redusert clearance, forlenget halveringstid og høyere sensitivitet for fentanyl enn yngre pasienter. Begrenset data på farmakokinetikk er tilgjengelig ved bruk av fentanyl hos kakektiske (svakkede) pasienter. Kakektiske pasienter kan ha redusert clearance av fentanyl. Forsiktighet skal derfor utvises ved behandling av eldre, svakkede eller svake pasienter. I kliniske studier trenger ofte eldre pasienter titrering til en lavere effektiv dose enn pasienter under 65 år. Særlig forsiktighet skal utvises ved titrering av Instanyl til eldre pasienter.

Nedsatt leverfunksjon

Instanyl skal gis med forsiktighet til pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Instanyl skal gis med forsiktighet til pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Instanyl hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Instanyl er kun til nasal bruk.

Det anbefales at pasienten sitter eller står oppreist ved administrasjon av Instanyl.

Nesesprøyen bør rengjøres etter hver bruk.

Instanyl har en elektronisk doseteller og en låseperiode mellom doser for å redusere risikoen for utilsiktet overdose, feilbruk og misbruk, og for å berolige pasientene når det gjelder disse risikoene. Etter administrering av to doser i løpet av 60 minutter, låses Instanyl i 2 timer fra første dose ble tatt, før en ny dose kan administreres.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Før Instanyl brukes første gang må nesepøyen klargjøres. Det er nødvendig med 5 pumpinger av nesepøyen for klargjøring, angitt med "P5", "P4", "P3", "P2" og "P1" på displayet.

Dersom legemidlet ikke har blitt brukt på over 7 dager, må nesepøyen klargjøres igjen med 1 pumping før neste dose tas, dette er angitt med "P" på displayet.

Under klargjøringen vil det avgis legemiddel. Pasienten må derfor informeres om at klargjøringen skal utføres i et godt ventilert område, med nesepøyen vendt bort fra pasienten og andre personer. Nesepøyen skal også vendes bort fra overflater og gjenstander som kan komme i kontakt med andre personer, spesielt barn.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter som ikke får vedlikeholdsbehandling med opioider, da det er økt risiko for respirasjonsdepresjon.

Behandling av andre akutte smerter enn gjennombruddssmerter.

Pasienter som behandles med legemidler som inneholder natriumoksybat.

Alvorlig respirasjonsdepresjon eller alvorlige obstruktive lungesykdommer.

Tidligere strålebehandling i ansiktet.

Tilbakevendende episoder med neseblødning (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Respirasjonsdepresjon

Klinisk signifikant respirasjonsdepresjon kan forekomme ved bruk av fentanyl. Pasienter må observeres for slike effekter. Smertepasienter som får kronisk opioidbehandling utvikler toleranse mot respirasjonsdepresjon. Risikoen for respirasjonsdepresjon hos disse pasientene kan derfor være redusert. Samtidig bruk av CNS-aktive legemidler kan øke risikoen for respirasjonsdepresjon (se pkt. 4.5).

Kronisk lungesykdom

Hos pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom, kan fentanyl føre til flere alvorlige bivirkninger. Hos disse pasientene kan opioider redusere respirasjonskraften.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Fentanyl skal gis med forsiktighet til pasienter med moderat til alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Effekten av nedsatt lever- eller nyrefunksjon på farmakokinetikken til Instanyl er ikke undersøkt. Ved intravenøs administrasjon har det imidlertid blitt vist at clearance av fentanyl kan forandres på grunn av nedsatt lever- og nyrefunksjon som følge av forandringer i metabolsk clearance og plasmaproteiner.

Økt intrakranielt trykk

Fentanyl skal brukes med forsiktighet hos pasienter med tegn på økt intrakranielt trykk, nedsatt bevissthet eller koma.

Instanyl skal brukes med forsiktighet hos pasienter med cerebral tumor eller hodeskade.

Hjertesykdom

Bruk av fentanyl kan være forbundet med bradykardi. Fentanyl skal derfor gis med forsiktighet hos pasienter med tidligere eller eksisterende bradyarytmi. Opioider kan forårsake hypotensjon, særlig hos pasienter med hypovolemi. Instanyl skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med hypotensjon og/eller hypovolemi.

Serotonergt syndrom

Det bør utvises forsiktighet når Instanyl administreres samtidig med legemidler som påvirker de serotonerge nevrotransmittersystemene.

Utvikling av et potensielt livstruende serotonergt syndrom kan oppstå ved samtidig bruk av serotonerge legemidler som selektive serotonin-reopptakshemmere (SSRIs) og serotonin-noradrenalin-reopptakshemmere (SNRIs), samt med legemidler som nedsetter metabolismen av serotonin (inkludert monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere)). Dette kan oppstå innenfor den anbefalte dosen.

Serotonergt syndrom kan inkludere endringer i mental status (f.eks. agitasjon, hallusinasjoner, koma), autonom ustabilitet (f.eks. takykardi, labilt blodtrykk, hypertermi), nevrologiske unormalheter (f.eks. hyperrefleksi, ukoordinering, stivhet) og/eller gastrointestinale symptomer (f.eks. kvalme, oppkast, diaré).

Hvis det er mistanke om serotonergt syndrom, skal behandling med Instanyl seponeres.

Hyperalgesi

Som med andre opioider bør det ved utilstrekkelig smertekontroll som respons på en økt dose av fentanyl, tas hensyn til faren for opioidindusert hyperalgesi. Reduksjon av fentanyldose, seponering av fentanylbehandling eller behandlingsevaluering kan være indisert.

Neselidelser

Dersom pasienten opplever tilbakevendende episoder med neseblødning eller ubehag i nesen når Instanyl brukes, skal en alternativ behandlingsform for gjennombruddssmerter overveies.

Forkjølelse

Den totale fentanyleksponering hos individer med forkjølelse uten foregående behandling med nasale vasokonstriktorer var sammenlignbar med eksponeringen hos friske individer. For samtidig bruk av nasale vasokonstriktorer se pkt. 4.5.

Misbrukspotensial og avhengighet

Toleranse og fysisk og/eller psykisk avhengighet kan utvikles ved gjentatt administrasjon av opioider som fentanyl. Forekomst av iatrogen avhengighet ved terapeutisk bruk av opioider er imidlertid kjent ved behandling av kreftsmerte.

Seponeringssymptomer

Seponeringssymptomer kan behandles ved å gi legemidler med opioid antagonistaktivitet, f.eks. nalokson eller analgetika som er blandet agonist/antagonist (f.eks. pentazokin, butorfanol, buprenorfin, nalbufin).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av legemidler som inneholder natriumoksybat og fentanyl er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Samtidig administrering av fentanyl med et serotonergt legemiddel, som en selektiv serotonin-reopptakshemmer (SSRI) eller en serotonin-noradrenalin-reopptakshemmer (SNRI) eller en monoaminoksidasehemmer (MAO-hemmer), kan øke risikoen for serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand.

Instanyl anbefales ikke til pasienter som har fått monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) de siste 14 dagene fordi alvorlig og uforutsigbar potensering av MAO-hemmere er rapportert med opioide analgetika.

Fentanyl metaboliseres hovedsakelig via det humane cytokrom P450 3A4-isoenzymssystemet (CYP3A4). Potensielle interaksjoner kan derfor forekomme når Instanyl gis samtidig med legemidler som påvirker CYP3A4-aktiviteten. Samtidig administrasjon av legemidler som inducerer 3A4-aktivitet, kan redusere effekten av Instanyl. Samtidig bruk av Instanyl og kraftige CYP3A4-hemmere (f.eks. ritonavir, ketokonazol, itraconazol, troleandomycin, klaritromycin og nelfinavir) eller moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. amprenavir, aprepitant, diltiazem, erytromycin, flukonazol, fosamprenavir, og verapamil) kan resultere i økt plasmakonsentrasjon av fentanyl, som potensielt kan forårsake bivirkninger som fatal respirasjonsdepresjon.

Pasienter som får Instanyl samtidig med moderate eller kraftige CYP3A4-hemmere, skal følges nøye i en lengre tidsperiode. Doseøkning skal gjøres med forsiktighet.

I en farmakokinetisk interaksjonsstudie ble det funnet at maksimal plasmakonsentrasjon av fentanyl etter nasal administrasjon ble redusert med ca 50 % ved samtidig bruk av oksymetazolin, mens tiden til C_{\max} (t_{\max}) ble doblet. Dette kan redusere effekten til Instanyl. Det anbefales at samtidig bruk av slimhinneavsvellende midler unngås (se pkt. 5.2).

Samtidig bruk av andre CNS-depressiva (inkludert andre opioider, sedativa, hypnotika, generelle anestetika, fentiaziner, beroligende midler, sederende antihistaminer og alkohol) og muskelrelaxerende midler, kan føre til ytterligere respirasjonshemmende effekter: hypoventilasjon,

hypotensjon, uttalt sedasjon, koma eller dødsfall kan forekomme. Samtidig bruk av noen av disse legemidlene og Instanyl krever derfor nøye observasjon og oppfølging av pasienten.

Samtidig bruk av partielle opioide agonister/antagonister (f.eks. buprenorfin, nalbufin, pentazocin) anbefales ikke. De har høy affinitet for opioidreseptorer med relativt lav reell aktivitet og motvirker derfor delvis den analgetiske effekten til fentanyl, og kan indusere seponeringssymptomer hos opioidavhengige pasienter.

Samtidig bruk av Instanyl med andre legemidler (andre enn oksymetazolin) som administreres via nesen, er ikke undersøkt i kliniske studier. Det anbefales å vurdere alternative administrasjonsformer for samtidig behandling av andre foreliggende sykdommer som kan behandles ved nasal administrasjon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen adekvate data på bruk av fentanyl under graviditet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. Instanyl skal ikke brukes under graviditet, med mindre det er åpenbart nødvendig, og hvis fordelene oppveier risikoen.

Langtidsbehandling med fentanyl kan forårsake abstinens hos det nyfødte barnet.

Det anbefales å ikke bruke fentanyl under fødsel (også keisersnitt) fordi fentanyl passerer placenta og kan forårsake respirasjonsdepresjon hos den nyfødte (neonat). Dersom Instanyl er gitt, skal en antidot for barnet være tilgjengelig.

Amming

Fentanyl går over i morsmelk og kan forårsake sedasjon og respirasjonsdepresjon hos barnet som ammes. Fentanyl skal ikke brukes av ammende kvinner og amming skal ikke gjenopptas før minst 5 dager etter siste administrasjon av fentanyl.

Fertilitet

Det finnes ingen data vedrørende fertilitet hos mennesker. I dyrestudier var fertilitet hos både hanner og hunner nedsatt ved sedative doser (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er imidlertid kjent at opioide analgetika reduserer den mentale og/eller fysiske evnen til å kjøre eller betjene maskiner. Pasienter som behandles med Instanyl skal rådes til ikke å kjøre bil eller betjene maskiner. Instanyl kan forårsake søvnighet, svimmelhet, synsforstyrrelser eller andre bivirkninger som kan påvirke evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger som er typiske for opioider forventes ved bruk av Instanyl. Disse vil vanligvis opphøre eller minske i intensitet ved langvarig bruk. De alvorligste bivirkningene er respirasjonsdepresjon (som potensielt kan føre til apné eller respirasjonsstans), sirkulasjonsdepresjon, hypotensjon og sjokk, og alle pasienter skal observeres nøye med tanke på dette.

Bivirkninger som ble betraktet som muligens relatert til behandling i kliniske studier av Instanyl, er inkludert i tabellen nedenfor.

Bivirkningstabell

Følgende kategorier brukes for å rangere bivirkninger etter frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ og $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/100$ og $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ og $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Følgende bivirkninger er rapportert med Instanyl og/eller andre legemidler som inneholder fentanyl stoffer i kliniske studier og etter markedsføring:

| Organklasse | Vanlige | Mindre vanlige | Ikke kjent |
|---|--------------------------------------|---|---|
| Psykiatriske lidelser | | Insomni | Hallusinasjon Legemiddelavhengighet Legemiddelmisbruk |
| Nevrologiske sykdommer | Døsighet, svimmelhet, hodepine | Sedasjon, myoklonus, parestesi, dysestesi, dysgeusi | Kramper, bevisstløshet |
| Sykdommer i øre og labyrint | Vertigo | Reisesyke | |
| Hjertesykdommer | | Hypotensjon | |
| Karsykdommer | Rødme, hetetokter | | |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | Irritasjon i svelget | Respirasjonsdepresjon, epistaksis, sår i nesen, rhinoré | Perforasjon av neseseptum |
| Gastrointestinale sykdommer | Kvalme, brekninger | Obstipasjon, stomatitt, munntørrhet | Diaré |
| Hud- og underhudssykdommer | Hyperhidrose | Smerter i huden, pruritus | |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | | Feber | Kronisk tretthet (fatigue), malaise, perifert ødem, abstinenssyndrom*, neonatalt abstinenssyndrom |
| Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer | | | Fall |

*opioid abstinenssymptomer slik som kvalme, oppkast, diaré, angst, kuldegysninger, skjelving og svetting er blitt observert med transmukosal fentanyl

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Tegn og symptomer på fentanyloverdosering er ventet å skyldes en forsterkning av de farmakologiske virkningene, f.eks. letargi, koma og alvorlig respirasjonsdepresjon. Andre tegn kan være hypotermi, nedsatt muskeltonus, bradykardi og hypotensjon. Tegn på intoksikasjon er dyp sedasjon, ataksi, miøse, kramper og respirasjonsdepresjon, som er hovedsymptomene.

Behandling

For å behandle respirasjonsdepresjon, må øyeblikkelige mottiltak startes, inklusiv fysisk eller verbal stimulering av pasienten. Disse tiltakene kan etterfølges av administrasjon av spesifikke

opioidantagonister som nalokson. Respirasjonsdepresjon som følge av overdosering kan vare lengre enn effekten av opioidantagonisten. Antagonistens halveringstid kan være kort, derfor kan det være nødvendig med repeterende administrasjon eller løpende infusjon. Reversering av den narkotiske effekten kan gi akutte anfall av smerter og frigjøring av katekolaminer.

Hvis den kliniske tilstand tilsier det, skal frie luftveier etableres og opprettholdes, hvis mulig med orofaryngeal eller endotrakeal tube, oksygen skal gis og assistert eller kontrollert respirasjon. Tilfredsstillende kroppstemperatur skal opprettholdes og væskeinntak skal ivaretas.

Hvis alvorlig eller vedvarende hypotensjon forekommer, bør muligheten for hypovolemi vurderes og parenteral væsketilførsel gis om nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Analgetika, opioider, ATC-kode: N02AB03

Virkningsmekanisme

Fentanyl er et opioidanalgetikum som hovedsakelig interagerer med den opioide my-reseptoren, som en ren agonist med lav affinitet for delta- og kappa-opioide reseptorer. Den primære terapeutiske effekten er smertelindring. Sekundære farmakologiske effekter er respirasjonsdepresjon, bradykardi, hypotermi, obstipasjon, miose, fysisk avhengighet og eufori.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av Instanyl (50, 100 og 200 mikrogram) har vært utredet i to randomiserte, dobbeltblinde, "cross-over", placebokontrollerte, pivotale studier med 279 opioidtolerante, voksne kreftpasienter (32-86 år) med gjennombruddssmerte (BTP). Pasientene hadde et gjennomsnitt på 1 til 4 episoder per dag mens de fikk vedlikeholdsbehandling med opioider. Pasienter i den andre pivotale studien hadde tidligere deltatt i farmakokinetikkstudien til Instanyl eller den første pivotale studien.

De kliniske studiene viste effekt og sikkerhet av Instanyl. Ingen klar korrelasjon mellom opioid vedlikeholdsdose og dose av Instanyl er fastsatt, men i den andre pivotale studien viste pasienter som får lav opioid vedlikeholdsdose en tendens til effektiv smertelindring med tilsvarende lavere dose Instanyl sammenlignet med pasienter som fikk høyere vedlikeholdsdose. Denne observasjonen var tydeligst for pasienter som fikk 50 mikrogram Instanyl.

I kliniske studier med kreftpasienter, var den hyppigste brukte styrkene 100 og 200 mikrogram. Pasienter skal imidlertid titreres til den optimale dosen av Instanyl for behandling av BTP ved kreft (se pkt. 4.2).

Alle 3 styrkene av Instanyl viste statistisk signifikant ($p < 0,001$) høyere forskjell i smerteintensitet etter 10 minutter (PID_{10}) sammenlignet med placebo. Videre var Instanyl signifikant bedre enn placebo i lindring av BTP 10, 20, 40 og 60 minutter etter administrasjon. Resultatene for summen av PID ved 60 minutter ($SPID_{0-60}$) viste at alle styrker av Instanyl hadde signifikant høyere gjennomsnittlig $SPID_{0-60}$ sammenlignet med placebo ($p < 0,001$), som viser bedre smertelindring med Instanyl enn med placebo i løpet av 60 minutter.

Sikkerhet og effekt av Instanyl er undersøkt hos pasienter som tok legemidlet ved begynnelsen av BTP-episoden. Instanyl skal ikke brukes forebyggende.

Den kliniske erfaringen med Instanyl hos pasienter med bakenforliggende opioidbehandling med ≥ 500 mg morfin per dag eller ≥ 200 mikrogram/time transdermal fentanyl, er begrenset.

Instanyl i doser over 400 mikrogram er ikke undersøkt i kliniske studier.

Opioider kan påvirke hypothalamus-hypofyse-binyre- eller -gonadeakser. Noen endringer som kan ses er en økning i serumprolaktin og en reduksjon i plasmakortisol og -testosteron. Kliniske tegn og symptomer kan manifesteres av disse hormonforandringene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Fentanyl er svært lipofilt. Fentanyl utviser 3-kompartment distribusjonskinetikk. Dyredata viser at fentanyl distribueres raskt til hjernen, hjertet, lunger, nyrer og milten etter absorpsjon, fulgt av en langsommere redistribusjon til muskler og fett. Fentanyls plasmaproteinbinding er ca. 80 %. Den absolutte biotilgjengeligheten for Instanyl er ca. 89 %.

Kliniske data viser at fentanyl absorberes svært raskt gjennom neseslimhinnen. Administrasjon av Instanyl i enkeltdoser på 50 til 200 mikrogram fentanyl per dose til opioidtolerante kreftpasienter gir et raskt C_{max} -nivå på 0,35-1,2 ng/ml. Korresponderende median t_{max} er 12-15 minutter. Høyere verdier for t_{max} er imidlertid observert i en doseproporsjonalitetsstudie med friske frivillige.

Distribusjon

Etter intravenøs administrasjon er den initiale distribusjonshalveringstiden ca. 6 minutter, og en lignende halveringstid er sett etter nasal administrasjon av Instanyl. Hos kreftpasienter er halveringstiden for Instanyl ca. 3-4 timer.

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

Omtrent 75 % av fentanyl utskilles i urinen, mest som inaktive metabolitter, med mindre enn 10 % som uforandret virkestoff. Omtrent 9 % av dosen gjenfinnes i feces, primært som metabolitter.

Linearitet

Fentanyl viser lineær kinetikk. Doselinearitet for 50-400 mikrogram Instanyl er vist hos friske individer.

En interaksjonsstudie med nasale vasokonstriktorer (oksymetazolin) er gjennomført. Individer med allergisk rhinitt fikk oksymetazolin nesenspray en time før Instanyl. Sammenlignbar biotilgjengelighet (AUC) for fentanyl ble oppnådd med og uten oksymetazolin, mens fentanyls C_{max} sank og t_{max} økte med en faktor på to når oksymetazolin ble gitt. Den totale fentanyleksponering hos individer med allergisk rhinitt uten foregående behandling med nasal vasokonstriktor, er sammenlignbar med eksponeringen hos friske individer. Samtidig bruk av nasale vasokonstriktorer skal unngås (pkt. 4.5).

Bioekvivalens

En farmakokinetisk studie har vist at Instanyl endose og multidose nesenspray er bioekvivalent.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet etter gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet.

I en fertilitets- og tidlig embryo utviklingsstudie hos rotter, ble det observert en hann-mediert effekt ved høye doser (300 mikrogram/kg/dag, s.c.) og er i overensstemmelse med de sedative effektene av fentanyl i dyrestudier. Videre viste studier på hunnrotter redusert fertilitet og økt embryodødelighet. Nyere studier viste at effekten på embryo skyldtes maternal toksisitet og ikke direkte effekter av substansen på det utviklende embryoet. I en studie på pre- og postnatal utvikling var overlevelsesraten for avkommet signifikant redusert ved doser som reduserte maternal vekt noe. Denne effekten kan enten skyldes forandret maternal omsorg eller en direkte effekt av fentanyl på ungene. Effekter på avkommets somatiske utvikling og oppførsel er ikke undersøkt. Det er ikke vist teratogen effekt.

Lokal toleransetest med Instanyl i dverggriser demonstrerte at administrasjon av Instanyl tolereres godt.

Karsinogenesestudier (26-ukers alternativt hudbioassay med Tg.AC-transgene mus, toårig subkutan karsinogenesestudie med rotter) med fentanyl avdekket ingen holdepunkter for onkogenet potensiale. Evaluering av hjernesnitt fra karsinogenestudien med rotter viste hjerneskader hos dyr som hadde fått høye doser med fencylcitrat. Relevansen av disse funnene for mennesker er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumdihydrogenfosfatdihydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Instanyl 50 mikrogram/dose neseppray, oppløsning
Instanyl 100 mikrogram/dose neseppray, oppløsning
Instanyl 200 mikrogram/dose neseppray, oppløsning
18 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Neseppraybeholder av polypropylen (PP) bestående av en glassflaske (brunt type 1 glass) med pumpe. Neseppraybeholderen har et elektronisk display, en doseteller, en låsemekanisme og en barnesikret hette.

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelig:

Instanyl 50 mikrogram/dose neseppray, oppløsning DoseGuard

2,0 ml inneholdende 1,00 mg fentanyl som sikrer levering av 10 doser på 50 mikrogram.
3,2 ml inneholdende 1,60 mg fentanyl som sikrer levering av 20 doser på 50 mikrogram.
4,3 ml inneholdende 2,15 mg fentanyl som sikrer levering av 30 doser på 50 mikrogram.
5,3 ml inneholdende 2,65 mg fentanyl som sikrer levering av 40 doser på 50 mikrogram.

Instanyl 100 mikrogram/dose neseppray, oppløsning DoseGuard

2,0 ml inneholdende 2,00 mg fentanyl som sikrer levering av 10 doser på 100 mikrogram.
3,2 ml inneholdende 3,20 mg fentanyl som sikrer levering av 20 doser på 100 mikrogram.
4,3 ml inneholdende 4,30 mg fentanyl som sikrer levering av 30 doser på 100 mikrogram.
5,3 ml inneholdende 5,30 mg fentanyl som sikrer levering av 40 doser på 100 mikrogram.

Instanyl 200 mikrogram/dose neseppray, oppløsning DoseGuard

2,0 ml inneholdende 4,00 mg fentanyl som sikrer levering av 10 doser på 200 mikrogram.
3,2 ml inneholdende 6,40 mg fentanyl som sikrer levering av 20 doser på 200 mikrogram.
4,3 ml inneholdende 8,60 mg fentanyl som sikrer levering av 30 doser på 200 mikrogram.

5,3 ml inneholdende 10,60 mg fentanyl som sikrer levering av 40 doser på 200 mikrogram.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Fentanyl kan misbrukes og det kan være oppløsning igjen inesesprøyen., Eventuelle brukte og ubrukte nesepærer må derfor returneres systematisk og destrueres i overensstemmelse med lokale krav eller returneres til apoteket.

Nesepærebeholderen inneholder batterier. Batteriene kan ikke skiftes.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

Instanyl 50 mikrogram/dose nesepære, oppløsning
EU/1/09/531/022-025

Instanyl 100 mikrogram/dose nesepære, oppløsning
EU/1/09/531/026-029

Instanyl 200 mikrogram/dose nesepære, oppløsning
EU/1/09/531/030-033

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. juli 2009

Dato for siste fornyelse: 23. april 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release av multidose neseppray

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release av endose neseppray

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

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release av multidose neseppray DoseGuard

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt særlig og begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKERHET OG EFFEKT AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av multidose- og endoselegemidlet i hvert medlemsland skal innehaver av markedsføringsstillatelsen enes om endelig opplæringsmaterieill med nasjonale myndigheter.

MT-innehaver skal sørge for at alle leger, farmasøyter og pasienter som forventes å forskrive/dispensere/bruke Instanyl får opplæringsmateriellet med hensyn til korrekt og sikker bruk av legemidlet.

Opplæringsmateriellet til pasienter skal inneholde følgende:

- Instruksjoner for bruk av nesepøyen
- Instruksjoner for åpning og lukking av den barnesikre esken (for multidose nesepøyen) eller den barnesikre hetten (på multidose nesepøyen DoseGuard) eller åpning av blisteren (for endose nesepøyen)
- Informasjon om dosetellingsskjemaet for multidose nesepøyen.
- Bare bruke Instanyl nesepøyen dersom de bruker andre opioide smertestillende daglig
- Bare bruke Instanyl nesepøyen dersom de opplever en episode med gjennombruddssmerter ved kreft
- Ikke bruke Instanyl nesepøyen for å behandle andre typer smerter som hodepine, ryggmerter eller tannpine
- Ikke bruke Instanyl nesepøyen for behandling av flere enn 4 episoder med gjennombruddssmerter per dag
- Bare bruke Instanyl nesepøyen dersom de har fått tilstrekkelig informasjon om bruken av utstyret og forsiktighetsregler fra lege og/eller apotek
- Alltid legge nesepøyen (multidose) tilbake i den barnesikre esken etter bruk
- Alltid sette den barnesikre hetten tilbake på multidose nesepøyen DoseGuard og lukke den etter bruk.
- Alltid oppbevare Instanyl utilgjengelig for barn siden det kan være skadelig for dem. Hvis et barn får i seg Instanyl ved et uhell skal, kan det forårsake død, vennligst søk medisinsk hjelp øyeblikkelig
- Bare pasienten eller en omsorgsperson skal håndtere nesepøyen siden den inneholder et legemiddel som er attraktivt for mennesker å misbruke
- For multidose nesepøyen og multidose nesepøyen DoseGuard skal alt ubrukt utstyr eller tomme beholdere systematisk returneres i henhold til lokale krav
- For endose nesepøyen skal alle ubrukte beholdere eller tomme beholdere systematisk returneres i henhold til lokale krav

Opplæringsmateriellet til leger skal inneholde følgende:

- Instanyl nesepøyen skal bare brukes av leger med erfaring og kunnskap om opioidbehandling av kreftpasienter
- Instanyl nesepøyen er bare indisert for behandling av gjennombruddssmerter hos voksne som allerede får vedlikeholdsbehandling med opioider for kroniske kreftmerter
- Instanyl nesepøyen skal ikke brukes til behandling av kortvarige smerter eller annen smertestatus.
- Forskrivende lege må sørge for at pasienten forstår hvordan Instanyl skal brukes korrekt i henhold til preparatomtalen (SPC) og pakningsvedlegget (PV) og sørge for at pasienter eller omsorgspersoner kjenner til risikoene forbundet med Instanyl, inklusiv risiko for overdosering, feilbruk, avhengighet og misbruk
- Forskrivere av Instanyl nesepøyen må kritisk velge ut pasienter, overvåke dem nøye under hele behandlingen og gi konsultasjon om:
- Instruksjoner for bruk av nesepøyen

- Instruksjoner for åpning og lukking av den barnesikre esken (for multidose neseppray) eller den barnesikre hetten (for multidose neseppray DoseGuard) eller åpning av blisteren (for endose neseppray)
- Informasjon om dosetellingsskjemaet som er inkludert i merkingen og i opplæringsmateriellet for multidose neseppray
- For multidose neseprayen og multidose neseprayen DoseGuard skal alt ubrukt utstyr eller tomme beholdere systematisk returneres i henhold til lokale krav
- For endose neseprayen skal alle ubrukte beholdere eller tomme beholdere systematisk returneres i henhold til lokale krav
- Forskriver må bruke sjekklisten for forskrivere

Opplæringsmateriellet til apotek skal inneholde følgende:

- Instanyl er bare indisert og godkjent for behandling av gjennombruddssmerter hos voksne som allerede får opioid vedlikeholdsbehandling av kroniske kreftmerter
- Instanyl neseppray skal ikke brukes til behandling av andre kortvarige smerter eller annen smertestatus
- Farmasøyten skal kjenne til at forskrivning utenfor godkjent indikasjon og mistenkt misbruk av Instanyl skal rapporteres i henhold til lokale retningslinjer for rapportering av bivirkninger. Vennligst vurder å kontakte legen for diskusjon
- Farmasøyten skal være kjent med opplæringsmateriellet for Instanyl neseppray før han/hun bruker det i opplæring av andre
- Styrkene av Instanyl neseppray kan ikke sammenlignes med andre legemidler som inneholder fentanyl
- Instruksjoner for bruk av neseprayen
- Instruksjoner for åpning og lukking av den barnesikre esken (for multidose neseppray) eller den barnesikre hetten (for multidose neseppray DoseGuard) eller åpning av blisteren (for endose neseppray)
- Informasjon om dosetellingsskjemaet som er inkludert i merkingen og i opplæringsmateriellet for multidose neseppray
- Farmasøyten må informere pasientene om at de må oppbevare Instanyl neseppray på et sikkert sted for å unngå tyveri og misbruk
- For multidose neseprayen og multidose neseprayen DoseGuard skal alt ubrukt utstyr eller tomme beholdere systematisk returneres i henhold til lokale krav
- For endose neseprayen skal alle ubrukte beholdere eller tomme beholdere systematisk returneres i henhold til lokale krav
- Farmasøyter må bruke sjekklisten for farmasøyter

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

BARNESIKRET ESKE (Multidose)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Instanyl 50 mikrogram/dose neseppray, oppløsning
fentanyl

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml inneholder fentanylsitrat tilsvarende 500 mikrogram fentanyl.
1 spray á 100 mikroliter tilsvarer 50 mikrogram fentanyl.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, renset vann.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Neseppray, oppløsning 1,8 ml
Neseppray, oppløsning 2,9 ml
Neseppray, oppløsning 5,0 ml

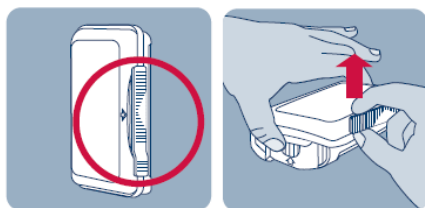
1,8 ml-10 doser
2,9 ml-20 doser
5,0 ml-40 doser

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til nasal bruk.

Instruksjoner for åpning og lukking av esken:

- Ta opp esken



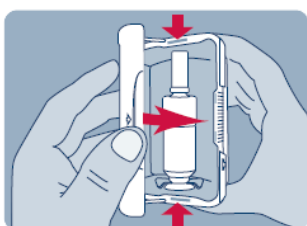
- Fjern anbruddssikringen første gang esken åpnes
- Plasser tommel og langfinger på kortsidene



- Press kortsidene innover med tommelen og langfingeren
- Plasser samtidig den andre tommelen din på knappen i front og press også denne innover
- Fortsett å trykke på alle tre punktene

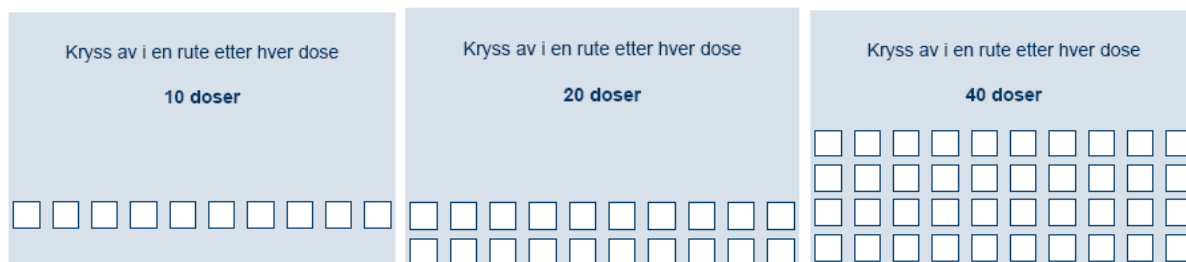


- Dra i lokket for å åpne
- Etter bruk av Instanyl må nesensprayen legges i esken igjen og esken lukkes



- Når esken lukkes må du sørge for at kortsidene kommer inn i sporene sine igjen
- Trykk forsiktig til kortsidene klikkes i riktig posisjon

Kryss av i en rute etter hver dose
 [10, 20 eller 40 kryssbokser]



Legg alltid nesensprayen i esken med barnesikring etter bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevar nesepnyen stående.
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Les pakningsvedlegget for informasjon om destruksjon.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Instanyl 50

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT/FLASKE (Multidose)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Instanyl 50 mikrogram/dose nesenspray, oppløsning
fentanyl
Nasal bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

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

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

BARNESIKRET ESKE (Multidose)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Instanyl 100 mikrogram/dose neseppray, oppløsning
fentanyl

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml inneholder fentanylsitrat tilsvarende 1000 mikrogram fentanyl.
1 spray á 100 mikroliter tilsvarer 100 mikrogram fentanyl.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, renset vann.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Neseppray, oppløsning 1,8 ml
Neseppray, oppløsning 2,9 ml
Neseppray, oppløsning 5,0 ml

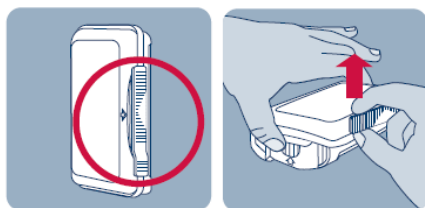
1,8 ml-10 doser
2,9 ml-20 doser
5,0 ml-40 doser

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

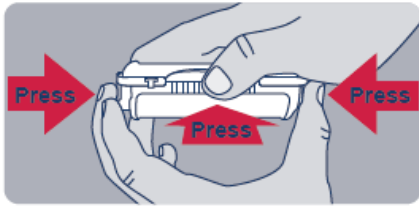
Les pakningsvedlegget før bruk.
Til nasal bruk.

Instruksjoner for åpning og lukking av esken:

- Ta opp esken



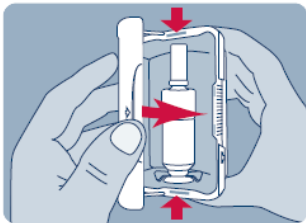
- Fjern anbruddssikringen første gang esken åpnes
- Plasser tommel og langfinger på kortsidene



- Press kortsidene innover med tommelen og langfingeren
- Plasser samtidig den andre tommelen din på knappen i front og press også denne innover
- Fortsett å trykke på alle tre punktene

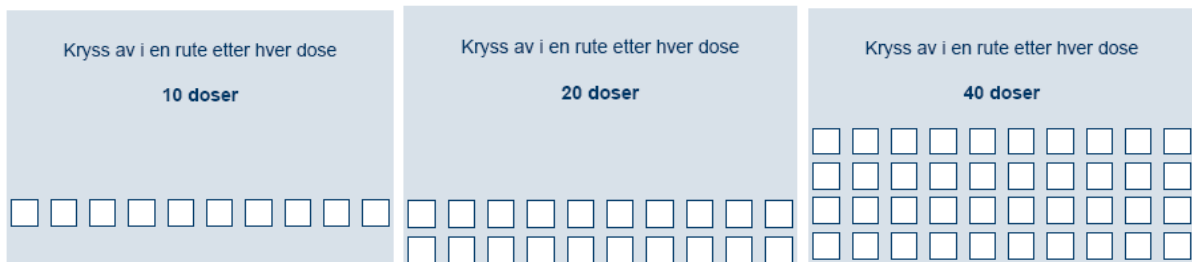


- Dra i lokket for å åpne
- Etter bruk av Instanyl må nesensprayen legges i esken igjen og esken lukkes



- Når esken lukkes må du sørge for at kortsidene kommer inn i sporene sine igjen
- Trykk forsiktig til kortsidene klikkes i riktig posisjon

Kryss av i en rute etter hver dose
[10, 20 eller 40 kryssbokser]



Legg alltid nesensprayen i esken med barnesikring etter bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevar nesepøylen stående.
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Les pakningsvedlegget for informasjon om destruksjon.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Instanyl 100

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT/FLASKE (Multidose)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Instanyl 100 mikrogram/dose neseppray, oppløsning
fentanyl
Nasal bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

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

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

BARNESIKRET ESKE (Multidose)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Instanyl 200 mikrogram/dose neseppray, oppløsning
fentanyl

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml inneholder fentanylsitrat tilsvarende 2000 mikrogram fentanyl.
1 spray á 100 mikroliter tilsvarer 200 mikrogram fentanyl.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, renset vann.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Neseppray, oppløsning 1,8 ml
Neseppray, oppløsning 2,9 ml
Neseppray, oppløsning 5,0 ml

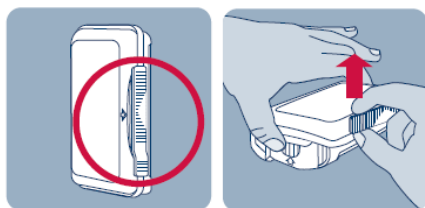
1,8 ml-10 doser
2,9 ml-20 doser
5,0 ml-40 doser

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til nasal bruk.

Instruksjoner for åpning og lukking av esken:

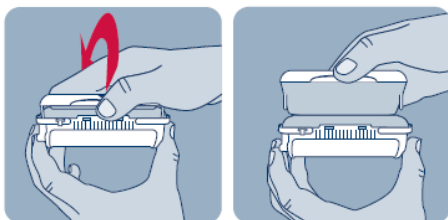
- Ta opp esken



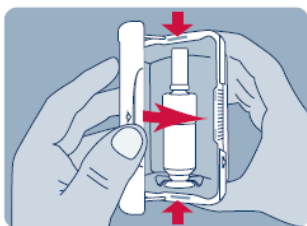
- Fjern anbruddssikringen første gang esken åpnes
- Plasser tommel og langfinger på kortsidene



- Press kortsidene innover med tommelen og langfingeren
- Plasser samtidig den andre tommelen din på knappen i front og press også denne innover
- Fortsett å trykke på alle tre punktene



- Dra i lokket for å åpne
- Etter bruk av Instanyl må nesepøylen legges i esken igjen og esken lukkes



- Når esken lukkes må du sørge for at kortsidene kommer inn i sporene sine igjen
- Trykk forsiktig til kortsidene klikkes i riktig posisjon

Kryss av i en rute etter hver dose

[10, 20 eller 40 kryssbokser]

| Kryss av i en rute etter hver dose 10 doser | Kryss av i en rute etter hver dose 20 doser | Kryss av i en rute etter hver dose 40 doser |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |

Legg alltid nesepøylen i esken med barnesikring etter bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevar nesepnyen stående.
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Les pakningsvedlegget for informasjon om destruksjon.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Instanyl 200

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT/FLASKE (Multidose)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Instanyl 200 mikrogram/dose neseppray, oppløsning
fentanyl
Nasal bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

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

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (Endose)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Instanyl 50 mikrogram neseppray, oppløsning i endosebeholder
fentanyl

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 dose (100 mikroliter) inneholder fentanylsitrat tilsvarende 50 mikrogram fentanyl.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Neseppray, oppløsning

2 endosebeholdere
6 endosebeholdere
8 endosebeholdere
10 endosebeholder

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til nasal bruk.
Neseppraybeholderen inneholder kun én dose.
Skal ikke testes før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevar blisterpakningen i ytteremballasjen. Oppbevares i stående posisjon.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Les pakningsvedlegget for informasjon om destruksjon.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/531/010

EU/1/09/531/011

EU/1/09/531/012

EU/1/09/531/013

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Instanyl 50, endose

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BARNESIKRET BLISTER (Endose)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Instanyl 50 mikrogram nesenspray
fentanyl

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Pharma A/S

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. ANNET

Til nasal bruk
1 dose
Oppbevares utilgjengelig for barn

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT/ENDOSE NESESPRAY

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Instanyl 50 mikrog neseppray, oppløsning
fentanyl
Nasal bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 dose

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (Endose)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Instanyl 100 mikrogram neseppray, oppløsning i endosebeholder
fentanyl

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 dose (100 mikroliter) inneholder fentanylsitrat tilsvarende 100 mikrogram fentanyl.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Neseppray, oppløsning

2 endosebeholdere
6 endosebeholdere
8 endosebeholdere
10 endosebeholdere

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til nasal bruk.
Neseppraybeholderen inneholder kun én dose.
Skal ikke testes før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevar blisterpakningen i ytteremballasjen. Oppbevares i stående posisjon.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Les pakningsvedlegget for informasjon om destruksjon.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Instanyl 100, endose

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BARNESIKRET BLISTER (Endose)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Instanyl 100 mikrogram nes spray
Fentanyl

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Pharma A/S

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. ANNET

Til nasal bruk
1 dose
Oppbevares utilgjengelig for barn

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT/ENDOSE NESESPRAY

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Instanyl 100 mikrog nesespray, oppløsning
fentanyl
Nasal bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 dose

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (Endose)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Instanyl 200 mikrogram neseppray, oppløsning i endosebeholder
Fentanyl

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 dose (100 mikroliter) inneholder fentanylsitrat tilsvarende 200 mikrogram fentanyl

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Neseppray, oppløsning

2 endosebeholdere
6 endosebeholdere
8 endosebeholdere
10 endosebeholdere

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til nasal bruk.
Neseppraybeholderen inneholder kun én dose.
Skal ikke testes før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevar blisterpakningen i ytteremballasjen. Oppbevares i stående posisjon.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Les pakningsvedlegget for informasjon om destruksjon.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/531/018

EU/1/09/531/019

EU/1/09/531/020

EU/1/09/531/021

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Instanyl 200, endose

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BARNESIKRET BLISTER (Endose)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Instanyl 200 mikrogram neseppray
fentanyl

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Pharma A/S

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. ANNET

Til nasal bruk
1 dose
Oppbevares utilgjengelig for barn

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT/ENDOSE NESESPRAY

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Instanyl 200 mikrog/ neseppray, oppløsning
fentanyl
Nasal bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 dose

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG: DoseGuard

1. LEGEMIDLETS NAVN

Instanyl 50 mikrogram/dose nesesypray, oppløsning
fentanyl

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml inneholder fentanylsitrat tilsvarende 500 mikrogram fentanyl.
1 spray á 100 mikroliter tilsvarer 50 mikrogram fentanyl.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, renset vann.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

DoseGuard
Nesesypray, oppløsning 2,0 ml
Nesesypray, oppløsning 3,2 ml
Nesesypray, oppløsning 45,3 ml
Nesesypray, oppløsning 5,3 ml

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til nasal bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.
Skal alltid lukkes etter bruk ved å sette den barnesikre hetten på nesesyprøyen igjen.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Les pakningsvedlegget for informasjon om destruksjon.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Instanyl 50

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT/NESESPRAY DoseGuard

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Instanyl 50 mikrogram/dose neseppray, oppløsning
fentanyl
Nasal bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

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

6. ANNET

Oppbevares utilgjengelig for barn.
Skal alltid lukkes etter bruk ved å sette den barnesikre hetten på nesepprayen igjen.

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG: DoseGuard

1. LEGEMIDLETS NAVN

Instanyl 100 mikrogram/dose neseppray, oppløsning
fentanyl

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml inneholder fentanylsitrat tilsvarende 1000 mikrogram fentanyl.
1 spray å 100 mikroliter tilsvarer 100 mikrogram fentanyl.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, renset vann.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

DoseGuard
Neseppray, oppløsning 2,0 ml
Neseppray, oppløsning 3,2 ml
Neseppray, oppløsning 45,3 ml
Neseppray, oppløsning 5,3 ml

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til nasal bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.
Skal alltid lukkes etter bruk ved å sette den barnesikre hetten på neseprayen igjen.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Les pakningsvedlegget for informasjon om destruksjon.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Instanyl 100

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT/NESESPRAY DoseGuard)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Instanyl 100 mikrogram/dose neseppray, oppløsning
fentanyl
Nasal bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

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

6. ANNET

Oppbevares utilgjengelig for barn.
Skal alltid lukkes etter bruk ved å sette den barnesikre hetten på nesepprayen igjen.

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG: DoseGuard

1. LEGEMIDLETS NAVN

Instanyl 200 mikrogram/dose neseppray, oppløsning
fentanyl

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml inneholder fentanylsitrat tilsvarende 2000 mikrogram fentanyl.
1 spray å 100 mikroliter tilsvarer 200 mikrogram fentanyl.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, renset vann.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

DoseGuard
Neseppray, oppløsning 2,0 ml
Neseppray, oppløsning 3,2 ml
Neseppray, oppløsning 4,3 ml
Neseppray, oppløsning 5,3 ml

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til nasal bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.
Skal alltid lukkes etter bruk ved å sette den barnesikre hetten på neseprayen igjen.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Skal ikke fryses.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Les pakningsvedlegget for informasjon om destruksjon.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Instanyl 200

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT/NESESPRAY DoseGuard

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Instanyl 200 mikrogram/dose neseppray, oppløsning
fentanyl
Nasal bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

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

6. ANNET

Oppbevares utilgjengelig for barn.
Skal alltid lukkes etter bruk ved å sette den barnesikre hetten på nesepprayen igjen.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Instanyl 50 mikrogram/dose neseppray, oppløsning
Instanyl 100 mikrogram/dose neseppray, oppløsning
Instanyl 200 mikrogram/dose neseppray, oppløsning
fentanyl

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Instanyl er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Instanyl
3. Hvordan du bruker Instanyl
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Instanyl
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Instanyl er og hva det brukes mot

Instanyl inneholder virkestoffet fentanyl og tilhører en gruppe sterke smertestillende som kalles opioider. Opioider virker ved å blokkere smertesignalene til hjernen.

Instanyl virker raskt og skal brukes for å lindre gjennombruddssmerter hos voksne kreftpasienter som allerede behandles med opioider mot deres vanlige smerter. Gjennombruddssmerter er plutselige tilleggssmerter som kommer til tross for at du har tatt ditt vanlige opioide smertestillende legemiddel.

2. Hva du må vite før du bruker Instanyl

Bruk ikke Instanyl dersom

- du er allergisk overfor fentanyl eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- du ikke regelmessig bruker et forskrevet legemiddel som inneholder opioid (f.eks. kodein, fentanyl, hydromorfon, morfin, oksykodon, petidin) hver dag på regelmessig basis i minst én uke for å kontrollere vedvarende smerter. Hvis du ikke har brukt disse legemidlene, må du ikke bruke Instanyl. Dette er fordi det kan øke risikoen for at åndedrettet kan bli farlig langsomt og/eller overfladisk, eller til og med stanse (pustestans).
- du bruker et legemiddel som inneholder natriumoksybat.
- du har andre kortvarige smerter enn gjennombruddssmerter.
- du har alvorlige problemer med å puste eller lider av en alvorlig obstruktiv lungesykdom.
- du tidligere har strålebehandlet ansiktet.
- du har tilbakevendende episoder med neseblødning.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Instanyl. Dette gjelder spesielt dersom:

- du har vedvarende obstruktiv lungesykdom. Du kan få pustevansker ved bruk av Instanyl.
- du har problemer med hjertet, særlig langsomme hjerteslag, lavt blodtrykk eller lavt blodvolum.
- du har problemer med lever eller nyrer.

- du har problemer med hjernefunksjonen, f.eks. på grunn av hjernesvulst, hodeskade eller økt trykk i hjernen.
- du noen gang har utviklet binyresvikt (adrenal insuffisiens) eller mangel på kjønnshormoner (androgenmangel) ved bruk av opioider.
- du tar legemidler mot depresjon (antidepressiva) eller legemidler mot psykose (antipsykotika), vennligst se avsnittet «Andre legemidler og Instanyl».
- du tar legemidler som kalles delvise agonister/antagonister, f.eks. buprenorfin, nalbufin og pentazocin (legemidler for behandling av smerte). Du kan oppleve symptomer på abstinens dersom du tar disse legemidlene. Se avsnittet *Andre legemidler og Instanyl* for mer informasjon.
- du bruker andre nesepriklere, f.eks. mot forkjølelse eller allergi.

Dersom du får pusteproblemer mens du behandles med Instanyl, er det svært viktig at du kontakter lege eller sykehus umiddelbart.

Snakk med lege mens du bruker Instanyl hvis:

- du får smerter eller økt følsomhet for smerter (hyperalgesi), som ikke responderer på en høyere dosering av legemidlet slik legen har foreskrevet
- du får en kombinasjon av følgende symptomer: kvalme, oppkast, tap av appetitt, tretthet (fatigue), svakhet, svimmelhet og lavt blodtrykk. Sammen kan disse symptomene være et tegn på en mulig livstruende tilstand kalt binyresvikt, en tilstand hvor binyrekjertlene ikke produserer nok hormoner

Dersom du stadig får neseblødning eller ubehag i nesen under behandling med Instanyl, må du kontakte legen din som vil vurdere andre alternativer for å behandle gjennombruddssmertene dine.

Dersom du føler at du blir avhengig av Instanyl, er det viktig at du informerer legen din.

Barn og ungdom

Instanyl skal ikke brukes av barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Instanyl

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Instanyl kan påvirke eller bli påvirket av andre legemidler.

Du må være spesielt forsiktig dersom du behandles med følgende:

- legemidler som normalt gjør deg søvnløs (har en døsende effekt) som sovemedisiner, legemidler til behandling av angst, antihistaminer (mot allergi) eller beroligende midler. Samtidig bruk av slike legemidler og Instanyl kan forårsake dyp sedasjon (kraftig søvnighet) og påvirke pusteevnen. Det kan føre til koma og kan være livstruende.
- legemidler som kan påvirke hvordan kroppen din bryter ned Instanyl, som:
 - ritonavir, nelfinavir, amprenavir og fosamprenavir (legemidler som bidrar til å kontrollere hiv-infeksjon).
 - CYP3A4-hemmere som ketokonazol, itrakonazol eller flukonazol (brukes mot soppinfeksjon).
 - troleandomycin, klaritromycin eller erytromycin (til behandling av bakterieinfeksjoner).
 - aprepitant (brukes mot sterk kvalme).
 - diltiazem og verapamil (legemidler for behandling av høyt blodtrykk eller hjertesykdommer)
- såkalte monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere, brukes mot alvorlig depresjon), også dersom du har blitt behandlet med dette de siste 2 ukene.
- risikoen for bivirkninger øker dersom du tar visse legemidler mot depresjon (antidepressiva) eller mot psykose (antipsykotika). Instanyl kan påvirke eller bli påvirket av disse legemidlene. Du kan derfor oppleve endringer i din mentale status (f.eks. sinnsbevegelse, hallusinasjoner, koma) og andre effekter som kroppstemperatur over 38 °C, økt hjerterefrekvens, ustabil blodtrykk og overdrevne reflekser, muskelstivhet, manglende koordinasjon og/eller mage/tarmsymptomer (f.eks. kvalme, oppkast, diaré). Legen din vil fortelle deg om Instanyl er egnet for deg.

- legemidler som kalles partielle agonister/antagonister, som buprenorfin, nalbufin og pentazocin (til behandling av smerte). Du kan oppleve symptomer på abstinenssyndrom (kvalme, oppkast, diaré, angst, kuldegysninger, skjelving og svetting).
- andre legemidler som tas via nesen, særlig oksymetazolin, xylometazolin og lignende midler, som brukes for lindring av nesetetthet.

Inntak av Instanyl sammen med mat, drikke og alkohol

Ikke drikk alkohol når du bruker Instanyl, da det kan øke risikoen for alvorlige bivirkninger.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Instanyl skal ikke brukes under graviditet uten at du har diskutert dette med legen din.

Instanyl skal ikke brukes under fødsel fordi fentanyl kan forårsake alvorlige pusteproblemer hos det nyfødte barnet.

Fentanyl kan gå over i morsmelk, og kan forårsake bivirkninger hos spedbarn som ammes. Ikke bruk Instanyl hvis du ammer. Du skal ikke begynne å amme før minst 5 dager etter siste dose av Instanyl.

Kjøring og bruk av maskiner

Du skal ikke kjøre bil eller bruke maskiner når du behandles med Instanyl. Instanyl kan forårsake svimmelhet, døsigheit og synsforstyrrelser, som kan påvirke evnen din til å kjøre bil eller betjene maskiner.

3. Hvordan du bruker Instanyl

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Instanyldosen er uavhengig av din vanlige kreftsmertebehandling.

Når du begynner å bruke Instanyl, vil legen din hjelpe deg å finne dosen som lindrer gjennombruddssmertene dine.

Oppstartsdosen er én spray på 50 mikrogram i ett nesebor hver gang du har en episode med gjennombruddssmerter. Under utprøvingen for å finne den riktige dosen, kan legen din be deg om å ta en høyere dose.

Dersom gjennombruddssmertene ikke er lindret etter 10 minutter, kan du bruke kun én spray til for denne episoden.

Du skal vanligvis vente 4 timer før behandling av en ny episode med gjennombruddssmerter. I spesielle tilfeller når en ny episode forekommer tidligere, kan du bruke Instanyl til å behandle den, men du må vente minst 2 timer før du gjør det. Dersom du regelmessig har episoder med gjennombruddssmerter som er mindre enn 4 timer fra hverandre, skal du kontakte legen din siden din vanlige kreftsmertebehandling kanskje bør endres.

Du kan bruke Instanyl til å behandle inntil 4 episoder med gjennombruddssmerter per dag.

Hvis du opplever flere enn 4 episoder med gjennombruddssmerter per dag, kontakte legen din siden din vanlige kreftsmertebehandling kanskje bør endres.

For å holde orden på antall doser av Instanyl som er brukt, bør du bruke avkrysningsrutene i heftet som er plassert på toppen av den barnesikre esken.

Forandre ikke på Instanyldosen eller dosen av dine andre smertestillende på egenhånd. Forandringer av dosen må gjøres sammen med legen din.

Instanyl skal brukes i nesen.

Les bruksanvisningen på slutten av dette pakningsvedlegget for å lære hvordan du skal bruke Instanyl.

Dersom du tar for mye av Instanyl eller dersom du tror noen har fått i seg Instanyl ved et uhell
Kontakt lege, sykehus eller legevakt hvis du har tatt for mye av Instanyl og trenger råd om hva du skal gjøre.

Symptomer på overdose er:

Trøtthet, døsighet, svimmelhet, redusert kroppstemperatur, langsomme hjerteslag, vanskeligheter med å koordinere armer og ben.

I alvorlige tilfeller kan overdosering forårsake koma, sedasjon (lett søvn), kramper eller alvorlige pusteproblemer (svært langsam eller svak pust).

Dersom du opplever noen av symptomene nevnt ovenfor, skal du søke medisinsk hjelp umiddelbart.

Til pårørende

Dersom du ser at personen som tar Instanyl plutselig er treg eller har problemer med å puste eller hvis du har problemer med å vekke personen:

- skal du umiddelbart ringe etter ambulanse.
- mens du venter på ambulansen, må du prøve å holde personen våken ved å snakke eller riste forsiktig i personen en gang i mellom.
- dersom personen har problemer med å puste, få personen til å puste hvert 5.-10. sekund.
- dersom personen slutter å puste, må du gi gjenopplivning til ambulansen kommer.

Dersom du tror noen har fått i seg Instanyl ved et uhell, må du ringe etter ambulanse umiddelbart. Forsøk å holde personen våken til ambulansen kommer.

Dersom noen har fått i seg Instanyl ved et uhell, kan de få samme symptomer som beskrevet ovenfor i avsnittet "Dersom du tar for mye av Instanyl".

Dersom du har glemt å ta Instanyl

Dersom gjennombruddssmertene fortsetter, kan du ta Instanyl som forskrevet av legen din. Dersom gjennombruddssmertene har opphørt, skal du ikke ta Instanyl før du får en ny episode med gjennombruddssmerter.

Dersom du avbryter behandling med Instanyl

Du skal slutte å ta Instanyl når du ikke har gjennombruddssmerter lenger. Du skal imidlertid fortsette å ta det vanlige smertestillende legemidlet som du bruker for å behandle kreftsmertene dine. Du må kontakte legen din for å bekrefte den korrekte dosen på dette legemidlet dersom du er usikker. Du kan oppleve abstinenssymptomer som ligner de mulige bivirkningene av Instanyl når du avbryter behandlingen med Instanyl. Kontakt legen din dersom du opplever abstinenssymptomer. Legen din vil vurdere om du trenger et legemiddel for å redusere eller fjerne abstinenssymptomene.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Bivirkningene vil vanligvis opphøre eller minske i styrke ved langvarig bruk av legemidlet.

Avbryt behandlingen og kontakt lege, sykehus eller legevakt umiddelbart hvis du:

- opplever alvorlige pusteproblemer.
- har en raslende lyd når du puster inn.

- har krampeaktige smerter.
- opplever ekstrem svimmelhet.

Disse bivirkningene kan være svært alvorlige.

Andre bivirkninger rapportert etter bruk av Instanyl:

Vanlige (kan berøre inntil 1 av 10 personer):

Søvnighet, svimmelhet (også med problemer med å holde balansen), hodepine, irritasjon i svelget, kvalme, brekninger, rødme, varmfølelse, sterk svetting.

Mindre vanlige (kan berøre inntil 1 av 100 personer):

Søvnløshet, døsigheit, muskeltremper, unormal følelse i huden (også ubehagelig), forandring i smakssans, reisesyke, lavt blodtrykk, pusteproblemer, neseblødning, sår i nesens septum, rennende nese, forstoppelse, betennelse i munnen, munntørhet, smerter i huden, hudkløe, feber.

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data): Fall, diaré, kramper (anfall), bevisstløshet, hevelser i armer eller bein, se eller høre ting som i virkeligheten ikke er der (hallusinasjoner) legemiddelavhengighet, legemiddelmisbruk, kronisk utmattelse (fatigue), generell uvelhet, abstinenssyndrom (kan inntre ved forekomst av følgende bivirkninger kvalme, oppkast, diaré, angst, kuldegysninger, skjelving og svetting).

Det har også vært rapporter hvor pasienter har utviklet et hull i nesens septum – den strukturen som skiller de to neseborene.

Langvarig behandling med fentanyl under graviditet kan forårsake abstinenssymptomer hos nyfødte, som kan være livstruende (se avsnitt 2).

Kontakt lege dersom du stadig får neseblødning eller ubehag i nesens septum.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Instanyl

Det smertelindrende virkestoffet i Instanyl er veldig sterkt og kan være livstruende for barn. Instanyl må oppbevares utilgjengelig for barn. Legg alltid nesensprøyten tilbake i den barnesikre esken etter bruk.

Bruk ikke Instanyl etter utløpsdatoen som er angitt på flasken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevar nesensprøyten stående. Skal ikke fryses. Dersom Instanyl nesensprøyte er frosset, kan pumpen sprekke. Dersom du er usikker på hvordan nesensprøyten har vært oppbevart, skal du sjekke nesensprøyten før bruk.

Instanyl som har gått ut på dato eller som det ikke lenger er bruk for, kan fortsatt inneholde nok legemiddel til å være skadelig for andre mennesker, spesielt barn. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Brukte eller ubrukte flasker skal systematisk destrueres i overensstemmelse med lokale krav eller returneres til apoteket i den barnesikre esken. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Instanyl

Virkestoff er fentanyl. Innholdet er:

50 mikrogram/dose: 1 ml inneholder fentanylsitrat tilsvarende 500 mikrogram fentanyl. 1 spray (100 mikroliter) inneholder 50 mikrogram fentanyl.

100 mikrogram/dose: 1 ml inneholder fentanylsitrat tilsvarende 1000 mikrogram fentanyl. 1 spray (100 mikroliter) inneholder 100 mikrogram fentanyl.

200 mikrogram/dose: 1 ml inneholder fentanylsitrat tilsvarende 2000 mikrogram fentanyl. 1 spray (100 mikroliter) inneholder 200 mikrogram fentanyl.

Andre innholdsstoffer er natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat og renset vann.

Hvordan Instanyl ser ut og innholdet i pakningen

Instanyl er en neseppray, oppløsning. Oppløsningen er klar og fargeløs. Den oppbevares i en brun glassflaske med spraypumpe.

Nesepsprayen leveres i en yttereske med barnesikring, som finnes i tre forskjellige pakningsstørrelser: 1,8 ml (med 10 doser), 2,9 ml (med 20 doser) og 5,0 ml (med 40 doser).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Instanylstyrkene er atskilt med forskjellige farger:

50 mikrogram/dose er orange

100 mikrogram/dose er lilla

200 mikrogram/dose er grønnblå

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Takeda Pharma A/S

Dybendal Alle 10

DK-2630 Taastrup

Danmark

Tilvirker

Takeda GmbH

Robert-Bosch-Strasse 8

D-78224 Singen

Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien/Luxembourg/

Luxemburg

Takeda Belgium

Tel./Tél.: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB

Tel.: +370 521 09 070

България

Такеда България

Тел.: + 359 2 958 27 36

Magyarország

Takeda Pharma Kft.

Tel.: +361 2707030

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.

Tel.: + 420 234 722 722

Malta / Κύπρος

Takeda Pharma A/S

Tel./ Τηλ.: +45 46 77 11 11

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

INSTRUKSJONER FOR BRUK AV INSTANYL NESESPRAY

Les følgende instruksjoner grundig for å lære hvordan du skal bruke Instanyl nesespray

- Før du bruker pumpen for første gang: Klargjør den ved å pumpe sprayen inntil du får en fin spray (3 til 4 pumpinger på nesepumpen er nødvendig). Det er viktig at du ikke retter sprayen mot deg selv eller andre personer.
- Dersom du ikke har brukt Instanyl på over 7 dager, må pumpen klargjøres på nytt ved å spraye én gang før neste dose tas.
- Under denne klargjøringsprosessen vil legemiddel bli dusjet ut. Derfor skal du:
 - Pumpe nesepumpen i et godt ventilert område.
 - Ikke rette nesepumpen mot deg selv eller andre personer.
 - Ikke rette den mot overflater og gjenstander som kan komme i kontakt med andre personer, spesielt barn.

Bruk Instanyl på følgende måte:

- Puss nesen dersom den føles tett eller du har en forkjølelse
- Sitt eller stå
- Ta av beskyttelseshetten-
- Hold sprayen loddrett
- Bøy hodet litt fremover
- Hold for det ene neseboret ved å holde en finger på siden av nesen og før flaskens spiss opp i det andre neseboret (ca. 1 cm). Det spiller ingen rolle hvilket nesebor du bruker. Dersom du må ta én dose til etter 10 minutter for å oppnå tilstrekkelig smertelindring, skal denne dosen tas i det andre neseboret
- Trykk raskt på pumpen én gang og pust samtidig inn gjennom nesen. Det kan hende at du ikke kjenner dosen i nesen din, men du har fått den når du har trykket på pumpen
- Legg alltid nesepumpen tilbake i den barnesikre esken etter bruk

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Instanyl 50 mikrogram nesespray, oppløsning i endosebeholder
Instanyl 100 mikrogram nesespray, oppløsning i endosebeholder
Instanyl 200 mikrogram nesespray, oppløsning i endosebeholder
fentanyl

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Instanyl er og hva det brukes mot
2. Hva du vite før du bruker Instanyl
3. Hvordan du bruker Instanyl
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Instanyl
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Instanyl er og hva det brukes mot

Instanyl inneholder virkestoffet fentanyl og tilhører en gruppe sterke smertestillende som kalles opioider. Opioider virker ved å blokkere smertesignalene til hjernen.

Instanyl virker raskt og skal brukes for å lindre gjennombruddssmerter hos voksne kreftpasienter som allerede behandles med opioider mot deres vanlige smerter. Gjennombruddssmerter er plutselige tilleggssmerter som kommer til tross for at du har tatt ditt vanlige opioide smertestillende legemiddel.

2. Hva du må vite før du bruker Instanyl

Bruk ikke Instanyl dersom

- du er allergisk overfor fentanyl eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- du ikke regelmessig bruker et forskrevet legemiddel som inneholder opioid (f.eks. kodein, fentanyl, hydromorfon, morfin, oksykodon, petidin) hver dag på regelmessig basis i minst én uke for å kontrollere vedvarende smerter. Hvis du ikke har brukt disse legemidlene, må du ikke bruke Instanyl. Dette er fordi det kan øke risikoen for at åndedrettet kan bli farlig langsomt og/eller overfladisk, eller til og med stanse (pustestans).
- du bruker et legemiddel som inneholder natriumoksybat.
- du har andre kortvarige smerter enn gjennombruddssmerter.
- du har alvorlige problemer med å puste eller lider av en alvorlig obstruktiv lungesykdom.
- du tidligere har strålebehandlet ansiktet.
- du har tilbakevendende episoder med neseblødning.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Instanyl. Dette gjelder spesielt dersom:

- du har vedvarende obstruktiv lungesykdom. Du kan få pustevansker ved bruk av Instanyl.
- du har problemer med hjertet, særlig langsomme hjerteslag, lavt blodtrykk eller lavt blodvolum.
- du har problemer med lever eller nyrer.

- du har problemer med hjernefunksjonen, f.eks. på grunn av hjernesvulst, hodeskade eller økt trykk i hjernen.
- du noen gang har utviklet binyresvikt (adrenal insuffisiens) eller mangel på kjønnshormoner (androgenmangel) ved bruk av opioider.
- du tar legemidler mot depresjon (antidepressiva) eller legemidler mot psykose (antipsykotika), vennligst se avsnittet «Andre legemidler og Instanyl».
- du tar legemidler som kalles delvise agonister/antagonister, f.eks. buprenorfin, nalbufin og pentazocin (legemidler for behandling av smerte). Du kan oppleve symptomer på abstinens dersom du tar disse legemidlene. Se avsnittet *Andre legemidler og Instanyl* for mer informasjon.
- du bruker andre nesepriklere f.eks. mot forkjølelse eller allergi.

Dersom du får pusteproblemer mens du behandles med Instanyl, er det svært viktig at du kontakter lege eller sykehus umiddelbart.

Snakk med lege mens du bruker Instanyl hvis:

- du får smerter eller økt følsomhet for smerter (hyperalgesi), som ikke responderer på en høyere dosering av legemidlet slik legen har foreskrevet
- du får en kombinasjon av følgende symptomer: kvalme, oppkast, tap av appetitt, tretthet (fatigue), svakhet, svimmelhet og lavt blodtrykk. Sammen kan disse symptomene være et tegn på en mulig livstruende tilstand kalt binyresvikt, en tilstand hvor binyrekjertlene ikke produserer nok hormoner

Dersom du stadig får neseblødning eller ubehag i nesen under behandling med Instanyl, må du kontakte legen din som vil vurdere andre alternativer for å behandle gjennombruddssmertene dine.

Dersom du føler at du blir avhengig av Instanyl, er det viktig at du informerer legen din.

Barn og ungdom

Instanyl skal ikke brukes av barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Instanyl

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Instanyl kan påvirke eller bli påvirket av andre legemidler.

Du må være spesielt forsiktig dersom du behandles med følgende:

- legemidler som normalt gjør deg søvnnig (har en døsende effekt) som sovemedisiner, legemidler til behandling av angst, antihistaminer (mot allergi) eller beroligende midler. Samtidig bruk av slike legemidler og Instanyl kan forårsake dyp sedasjon (kraftig søvnighet) og påvirke pusteevnen. Det kan føre til koma og kan være livstruende.
- legemidler som kan påvirke hvordan kroppen din bryter ned Instanyl, som:
 - ritonavir, nelfinavir, amprenavir og fosamprenavir (legemidler som bidrar til å kontrollere hiv-infeksjon).
 - CYP3A4-hemmere som ketokonazol, itrakonazol eller flukonazol (brukes mot soppinfeksjon).
 - troleandomycin, klaritromycin eller erytromycin (til behandling av bakterieinfeksjoner)
 - aprepitant (brukes mot sterk kvalme).
 - diltiazem og verapamil (legemidler for behandling av høyt blodtrykk eller hjertesykdommer)
- såkalte monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere, brukes mot alvorlig depresjon), også dersom du har blitt behandlet med dette de siste 2 ukene.
- risikoen for bivirkninger øker dersom du tar visse legemidler mot depresjon (antidepressiva) eller mot psykose (antipsykotika). Instanyl kan påvirke eller bli påvirket av disse legemidlene. Du kan derfor oppleve endringer i din mentale status (f.eks. sinnsbevegelse, hallusinasjoner, koma) og andre effekter som kroppstemperatur over 38 °C, økt hjerterefrekvens, ustabil blodtrykk og overdrevne reflekser, muskelstivhet, manglende koordinasjon og/eller mage/tarmsymptomer (f.eks. kvalme, oppkast, diaré). Legen din vil fortelle deg om Instanyl er egnet for deg.

- legemidler som kalles partielle agonister/antagonister, som buprenorfin, nalbufin og pentazocin (til behandling av smerte). Du kan oppleve symptomer på abstinenssyndrom (kvalme, oppkast, diaré, angst, kuldegysninger, skjelving og svetting).
- andre legemidler som tas via nesen, særlig oksymetazolin, xylometazolin og lignende midler, som brukes for lindring av nesetetthet.

Instanyl sammen med mat, drikke og alkohol

Ikke drikk alkohol når du bruker Instanyl, da det kan øke risikoen for alvorlige bivirkninger.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Instanyl skal ikke brukes under graviditet uten at du har diskutert dette med legen din.

Instanyl skal ikke brukes under fødsel fordi fentanyl kan forårsake alvorlige pusteproblemer hos det nyfødte barnet.

Fentanyl kan gå over i morsmelk, og kan forårsake bivirkninger hos spedbarn som ammes. Ikke bruk Instanyl hvis du ammer. Du skal ikke begynne å amme før minst 5 dager etter siste dose av Instanyl.

Kjøring og bruk av maskiner

Du skal ikke kjøre bil eller bruke maskiner når du behandles med Instanyl. Instanyl kan forårsake svimmelhet, døsigheit og synsforstyrrelser, som kan påvirke evnen din til å kjøre bil eller betjene maskiner.

3. Hvordan du bruker Instanyl

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Instanyldosen er uavhengig av din vanlige kreftsmertebehandling.

Når du begynner å bruke Instanyl, vil legen din hjelpe deg å finne dosen som lindrer gjennombruddssmertene dine.

Oppstartsdosen er én spray på 50 mikrogram i ett nesebor hver gang du har en episode med gjennombruddssmerter. Under utprøvingen for å finne den riktige dosen, kan legen din be deg om å ta en høyere dose.

Dersom gjennombruddssmertene ikke er lindret etter 10 minutter, kan du bruke kun én spray til for denne episoden.

Du skal vanligvis vente 4 timer før behandling av en ny episode med gjennombruddssmerter. I spesielle tilfeller når en ny episode forekommer tidligere, kan du bruke Instanyl til å behandle den, men du må vente minst 2 timer før du gjør det. Dersom du regelmessig har episoder med gjennombruddssmerter som er mindre enn 4 timer fra hverandre, skal du kontakte legen din siden din vanlige kreftsmertebehandling kanskje bør endres.

Du kan bruke Instanyl til å behandle inntil 4 episoder med gjennombruddssmerter per dag.

Hvis du opplever flere enn 4 episoder med gjennombruddssmerter per dag, kontakte legen din siden din vanlige kreftsmertebehandling kanskje bør endres.

Forandre ikke på Instanyldosen eller dosen av dine andre smertestillende på egenhånd. Forandringer av dosen må gjøres sammen med legen din.

Instanyl skal brukes i nesen.

Les bruksanvisningen på slutten av dette pakningsvedlegget for å lære hvordan du skal bruke Instanyl.

Dersom du tar for mye av Instanyl eller dersom du tror noen har fått i seg Instanyl ved et uhell Kontakt lege, sykehus eller legevakt hvis du har tatt for mye av Instanyl og trenger råd om hva du skal gjøre.

Symptomer på overdose er:

Trøtthet, døsighet, svimmelhet, redusert kroppstemperatur, langsomme hjerteslag, vanskeligheter med å koordinere armer og ben.

I alvorlige tilfeller kan overdosering forårsake koma, sedasjon (lett søvn), kramper eller alvorlige pusteproblemer (svært langsom eller svak pust).

Dersom du opplever noen av de symptomene nevnt ovenfor, skal du søke medisinsk hjelp umiddelbart.

Til pårørende

Dersom du ser at personen som tar Instanyl plutselig er treg eller har problemer med å puste eller hvis du har problemer med å vekke personen:

- skal du umiddelbart ringe etter ambulanse.
- mens du venter på ambulansen, må du prøve å holde personen våken ved å snakke eller riste forsiktig i personen en gang i mellom.
- dersom personen har problemer med å puste, få personen til å puste hvert 5.-10. sekund.
- dersom personen slutter å puste, må du gi gjenopplivning til ambulansen kommer.

Dersom du tror noen har fått i seg Instanyl ved et uhell, må du ringe etter ambulanse umiddelbart. Forsøk å holde personen våken til ambulansen kommer.

Dersom noen har fått i seg Instanyl ved et uhell, kan de få samme symptomer som beskrevet ovenfor i avsnittet "Dersom du tar for mye av Instanyl".

Dersom du har glemt å ta Instanyl

Dersom gjennombruddssmertene fortsetter, kan du ta Instanyl som forskrevet av legen din. Dersom gjennombruddssmertene har opphørt, skal du ikke ta Instanyl før du får en ny episode med gjennombruddssmerter.

Dersom du avbryter behandling med Instanyl

Du skal slutte å ta Instanyl når du ikke har gjennombruddssmerter lenger. Du skal imidlertid fortsette å ta det vanlige smertesillende legemidlet som du bruker for å behandle kreftsmertene dine. Du må kontakte legen din for å bekrefte den korrekte dosen på dette legemidlet dersom du er usikker.

Du kan oppleve abstinenssymptomer som ligner de mulige bivirkningene av Instanyl når du avbryter behandlingen med Instanyl. Kontakt legen din dersom du opplever abstinenssymptomer. Legen din vil vurdere om du trenger et legemiddel for å redusere eller fjerne abstinenssymptomene.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Instanyl forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkningene vil vanligvis opphøre eller minske i styrke ved langvarig bruk av legemidlet.

Avbryt behandlingen og kontakt lege, sykehus eller legevakt umiddelbart hvis du:

- opplever alvorlige pusteproblemer.
- har en raslende lyd når du puster inn.
- har krampeaktige smerter.
- opplever ekstrem svimmelhet.

Disse bivirkningene kan være svært alvorlige.

Andre bivirkninger rapportert etter bruk av Instanyl:

Vanlige (kan berøre inntil 1 av 10 personer):

Søvnløshet, svimmelhet (også med problemer med å holde balansen), hodepine, irritasjon i svelget, kvalme, brekninger, rødme, varmefølelse, sterk svetting.

Mindre vanlige (kan berøre inntil 1 av 100 personer):

Søvnløshet, døsigheit, muskelkramper, unormal følelse i huden (også ubehagelig), forandring i smakssans, reisesyke, lavt blodtrykk, pusteproblemer, neseblødning, sår i nesen, rennende nese, forstoppelse, betennelse i munnen, munntørrhet, smerte i huden, hudkløe, feber.

Ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data):

Fall, diaré, kramper (anfall), bevisstløshet, hevelser i armer eller bein, se eller høre ting som i virkeligheten ikke er der (hallusinasjoner) legemiddelavhengighet, legemiddelmisbruk, kronisk utmattelse (fatigue), generell uvelhet, -abstinenssyndrom (kan inntre ved forekomst av følgende bivirkninger kvalme, oppkast, diaré, angst, kuldegysninger, skjelving og svetting).

Det har også vært rapporter hvor pasienter har utviklet et hull i nesens septum – den strukturen som skiller de to neseborene.

Langvarig behandling med fentanyl under graviditet kan forårsake abstinenssymptomer hos nyfødte, som kan være livstruende (se avsnitt 2).

Kontakt lege dersom du stadig får neseblødning eller ubehag i nesen.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Instanyl

Det smertelindrende virkestoffeti Instanyl er veldig sterkt og kan være livstruende for barn. Instanyl må oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Instanyl etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og endosebeholderen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevar blisterpakken i ytteremballasjen. Oppbevares i stående posisjon.

Instanyl kan være skadelig for andre mennesker, særlig barn. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Ubrukte endosebeholdere skal systematisk destrueres i overensstemmelse med lokale krav eller returneres til apoteket i den barnesikre blisterpakningen. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Instanyl

Virkestoff er fentanyl. Innholdet er:

50 mikrogram: 1 dose (100 mikroliter) inneholder fentanylsitrat tilsvarende 50 mikrogram fentanyl.

100 mikrogram: 1 dose (100 mikroliter) inneholder fentanylsitrat tilsvarende 100 mikrogram fentanyl.

200 mikrogram: 1 dose (100 mikroliter) inneholder fentanylsitrat tilsvarende 200 mikrogram fentanyl.

Andre innholdsstoffer er natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat og rensset vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Instanyl ser ut og innholdet i pakningen

Instanyl er en nesesypray, oppløsning i en endose spraybeholder. Oppløsningen er klar og fargeløs.

Endosebeholderen inneholder 1 dose av Instanyl og leveres i en barnesikret blister. Instanyl finnes i forskjellig pakningsstørrelser á 2, 6, 8 og 10 endosebeholdere.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Instanylstyrkene er atskilt med forskjellige farger:

50 mikrogram er orange

100 mikrogram er lilla

200 mikrogram er grønnblå

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Takeda Pharma A/S

Dybendal Alle 10

DK-2630 Taastrup

Danmark

Tilvirker

Takeda Pharma A/S

Dybendal Alle 10

DK-2630 Taastrup

Danmark

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien/Luxembourg/

Luxemburg

Takeda Belgium

Tel./Tél.: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB

Tel.: +370 521 09 070

България

Такеда България

Тел.: + 359 2 958 27 36

Magyarország

Takeda Pharma Kft.

Tel.: +361 2707030

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.

Tel.: + 420 234 722 722

Malta / Κύπρος

Takeda Pharma A/S

Tel./ Τηλ.: +45 46 77 11 11

Danmark

Takeda Pharma A/S

Tlf./Tel.: +45 46 77 11 11

Nederland

Takeda Nederland bv

Tel.: +31 23 56 68 777

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

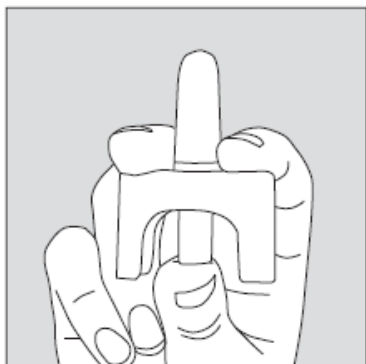
Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

INSTRUKSJONER FOR BRUK AV INSTANYL ENDOSE NESESPRAY

Les følgende instruksjoner grundig for å lære hvordan du skal bruke Instanyl endose neseppray.

- Hver endosebeholder er forseglet med et barnesikret blister. Åpne ikke opp blisteret før du er klar til å bruke sprayen. Hver endosebeholder inneholder kun én dose av Instanyl. Skal ikke testes før bruk.
- Klipp langs linjen (over saksymbolen) for å åpne blisteret. Hold i kanten av folien, dra av folien og ta ut nesepprayen.
- Puss nesen dersom den føles tett eller du er forkjølet.
- Hold endosebeholderen forsiktig med tommelen på utløserstempelet nederst og med pekefingeren og langfingeren på hver side av nesestykket (se tegning). Ikke trykk på utløserstempelet ennå.



- Blokker ett nesebor ved å plassere den andre pekefingeren din på siden av nesen din og før nesestykket inn i det andre neseboret (ca 1 cm). Det spiller ingen rolle hvilket nesebor du bruker. Dersom du må ta én dose til etter 10 minutter for å få tilstrekkelig smertelindring, skal denne dosen tas i det andre neseboret.



- Hold hodet rett opp.
- Trykk forsiktig på utløserstempelet med tommelen for å frigi dosen samtidig som du puster forsiktig inn gjennom nesen og deretter fjerner nesepprayen fra nesen. Det kan hende du ikke føler dosen i nesen din, men du har fått den når du har trykket på utløserstempelet.
- Endosebeholderen er nå tom.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Instanyl 50 mikrogram/dose neseppray, oppløsning
Instanyl 100 mikrogram/dose neseppray, oppløsning
Instanyl 200 mikrogram/dose neseppray, oppløsning
fentanyl

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Instanyl er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Instanyl
3. Hvordan du bruker Instanyl
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Instanyl
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Instanyl er og hva det brukes mot

Instanyl inneholder virkestoffet fentanyl og tilhører en gruppe sterke smertestillende som kalles opioider. Opioider virker ved å blokkere smertesignalene til hjernen.

Instanyl virker raskt og skal brukes for å lindre gjennombruddssmerter hos voksne kreftpasienter som allerede behandles med opioider mot deres vanlige smerter. Gjennombruddssmerter er plutselige tilleggssmerter som kommer til tross for at du har tatt ditt vanlige opioide smertestillende legemiddel.

2. Hva du må vite før du bruker Instanyl

Bruk ikke Instanyl dersom

- du er allergisk overfor fentanyl eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- du ikke regelmessig bruker et forskrevet legemiddel som inneholder opioid (f.eks. kodein, fentanyl, hydromorfon, morfin, oksykodon, petidin) hver dag på regelmessig basis i minst én uke for å kontrollere vedvarende smerter. Hvis du ikke har brukt disse legemidlene, må du ikke bruke Instanyl. Dette er fordi det kan øke risikoen for at åndedrettet kan bli farlig langsomt og/eller overfladisk, eller til og med stanse (pustestans).
- du bruker et legemiddel som inneholder natriumoksybat.
- du har andre kortvarige smerter enn gjennombruddssmerter.
- du har alvorlige problemer med å puste eller lider av en alvorlig obstruktiv lungesykdom.
- du tidligere har strålebehandlet ansiktet.
- du har tilbakevendende episoder med neseblødning.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Instanyl. Dette gjelder spesielt dersom:

- du har vedvarende obstruktiv lungesykdom. Du kan få pustevansker ved bruk av Instanyl.
- du har problemer med hjertet, særlig langsomme hjerteslag, lavt blodtrykk eller lavt blodvolum.
- du har problemer med lever eller nyrer.

- du har problemer med hjernefunksjonen, f.eks. på grunn av hjernesvulst, hodeskade eller økt trykk i hjernen.
- du noen gang har utviklet binyresvikt (adrenal insuffisiens) eller mangel på kjønnshormoner (androgenmangel) ved bruk av opioider.
- du tar legemidler mot depresjon (antidepressiva) eller legemidler mot psykose (antipsykotika), vennligst se avsnittet «Andre legemidler og Instanyl».
- du tar legemidler som kalles delvise agonister/antagonister, f.eks. buprenorfin, nalbufin og pentazocin (legemidler for behandling av smerte). Du kan oppleve symptomer på abstinens dersom du tar disse legemidlene. Se avsnittet *Andre legemidler og Instanyl* for mer informasjon.
- du bruker andre nesepriper f.eks. mot forkjølelse eller allergi.

Dersom du får pusteproblemer mens du behandles med Instanyl, er det viktig at du kontakter lege eller sykehus umiddelbart.

Snakk med lege mens du bruker Instanyl hvis:

- du får smerter eller økt følsomhet for smerter (hyperalgesi), som ikke responderer på en høyere dosering av legemidlet slik legen har foreskrevet.
- du får en kombinasjon av følgende symptomer: kvalme, oppkast, tap av appetitt, tretthet (fatigue), svakhet, svimmelhet og lavt blodtrykk. Sammen kan disse symptomene være et tegn på en mulig livstruende tilstand kalt binyresvikt, en tilstand hvor binyrekjertlene ikke produserer nok hormoner.
- du noen gang har fått binyresvikt eller mangel på kjønnshormoner (androgen svikt) ved opioidbruk.

Dersom du stadig får neseblødning eller ubehag i nesen under behandling med Instanyl, må du kontakte legen din som vil vurdere andre alternativer for å behandle gjennombruddssmertene dine.

Dersom du føler at du blir avhengig av Instanyl, er det viktig at du informerer legen din.

Barn og ungdom

Instanyl skal ikke brukes av barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Instanyl

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Instanyl kan påvirke eller bli påvirket av andre legemidler.

Du må være spesielt forsiktig dersom du behandles med følgende:

- legemidler som normalt gjør deg søvnnig (har en døsende effekt) som sovemedisiner, legemidler til behandling av angst, antihistaminer (mot allergi) eller beroligende midler. Samtidig bruk av slike legemidler og Instanyl kan forårsake dyp sedasjon (kraftig søvnighet) og påvirke pusteevnen. Det kan føre til koma og kan være livstruende.
- legemidler som kan påvirke hvordan kroppen din bryter ned Instanyl, som:
 - ritonavir, nelfinavir, amprenavir og fosamprenavir (legemidler som bidrar til å kontrollere hiv-infeksjon).
 - CYP3A4-hemmere som ketokonazol, itrakonazol eller flukonazol (brukes mot soppinfeksjon).
 - troleandomycin, klaritromycin eller erytromycin (til behandling av bakterieinfeksjoner)
 - aprepitant (brukes mot sterk kvalme).
 - diltiazem og verapamil (legemidler for behandling av høyt blodtrykk eller hjertesykdommer).
- såkalte monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere, brukes mot alvorlig depresjon), også dersom du har blitt behandlet med dette de siste 2 ukene.
- risikoen for bivirkninger øker dersom du tar visse legemidler mot depresjon (antidepressiva) eller mot psykose (antipsykotika). Instanyl kan påvirke eller bli påvirket av disse legemidlene. Du kan derfor oppleve endringer i din mentale status (f.eks. sinnsbevegelse, hallusinasjoner, koma) og andre effekter som kroppstemperatur over 38 °C, økt hjerterefrekvens, ustabil

- blodtrykk og overdrevne reflekser, muskelstivhet, manglende koordinasjon og/eller mage/tarmsymptomer (f.eks. kvalme, oppkast, diaré). Legen din vil fortelle deg om Instanyl er egnet for deg.
- legemidler som kalles partielle agonister/antagonister, som buprenorfin, nalbufin og pentazocin (til behandling av smerte). Du kan oppleve symptomer på abstinenssyndrom (kvalme, oppkast, diaré, angst, kuldegysninger, skjelving og svetting).
 - andre legemidler som tas via nesen, særlig oksymetazolin, xylometazolin og lignende midler, som brukes for lindring av nesetetthet.

Instanyl sammen med mat, drikke og alkohol

Ikke drikk alkohol når du bruker Instanyl, da det kan øke risikoen for alvorlige bivirkninger.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Instanyl skal ikke brukes under graviditet uten at du har diskutert dette med legen din.

Instanyl skal ikke brukes under fødsel fordi fentanyl kan forårsake alvorlige pusteproblemer hos det nyfødte barnet.

Fentanyl kan gå over i morsmelk, og kan forårsake bivirkninger hos spedbarn som ammes. Ikke bruk Instanyl hvis du ammer. Du skal ikke begynne å amme før minst 5 dager etter siste dose av Instanyl.

Kjøring og bruk av maskiner

Du skal ikke kjøre bil eller bruke maskiner når du behandles med Instanyl. Instanyl kan forårsake svimmelhet, døsigheit og synsforstyrrelser, som kan påvirke evnen din til å kjøre bil eller betjene maskiner.

3. Hvordan du bruker Instanyl

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Instanyldosen er uavhengig av din vanlige kreftsmertebehandling

Når du begynner å bruke Instanyl, vil legen din hjelpe deg å finne dosen som lindrer gjennombruddssmertene dine.

Oppstartsdosen er én spray på 50 mikrogram i ett nesebor hver gang du har en episode med gjennombruddssmerter. Under utprøvingen for å finne den riktige dosen, kan legen din be deg om å ta en høyere dose.

Dersom gjennombruddssmertene ikke er lindret etter 10 minutter, kan du bruke kun én spray til for denne episoden.

Du skal vanligvis vente 4 timer før behandling av en ny episode med gjennombruddssmerter. I spesielle tilfeller når en ny episode forekommer tidligere, kan du bruke Instanyl til å behandle den, men du må vente minst 2 timer før du gjør det. Dersom du regelmessig har episoder med gjennombruddssmerter som er mindre enn 4 timer fra hverandre, skal du kontakte legen din siden din vanlige kreftsmertebehandling kanskje bør endres.

Du kan bruke Instanyl til å behandle inntil 4 episoder med gjennombruddssmerter per dag.

Hvis du opplever flere enn 4 episoder med gjennombruddssmerter per dag, kontakte legen din siden din vanlige kreftsmertebehandling kanskje bør endres.

Forandre ikke på Instanyldosen eller dosen av dine andre smertestillende på egenhånd. Endring av dosen må gjøres sammen med legen din.

Instanyl har en elektronisk doseteller og en låseperiode mellom doser for å redusere risikoen for overdosering og som en hjelp til korrekt bruk. Dosetelleren gjør det mulig for deg, og legen din, å følge med på og tilpasse bruken din av nesepøylen. Dersom to doser er tatt i løpet av 60 minutter, vil Instanyl låses i 2 timer fra den første dosen ble tatt, før en ny dose kan administreres.

Instanyl skal brukes i nesen.

Les bruksanvisningen på slutten av dette pakningsvedlegget for å lære hvordan du skal bruke nesepøylen.

Dersom du tar for mye av Instanyl eller dersom du tror noen har fått i seg Instanyl ved et uhell
Kontakt lege, sykehus eller legevakt hvis du har tatt for mye av Instanyl og trenger råd om hva du skal gjøre

Symptomer på overdose er:

Trøtthet, døsigheit, svimmelhet, redusert kroppstemperatur, langsomme hjerteslag, vanskeligheter med å koordinere armer og ben.

I alvorlige tilfeller kan overdosering forårsake koma, sedasjon (lett søvn), kramper eller alvorlige pusteproblemer (svært langsam eller svak pust).

Dersom du opplever noen av symptomene nevnt ovenfor, skal du søke medisinsk hjelp umiddelbart.

Til pårørende

Dersom du ser at personen som tar Instanyl plutselig er treg eller har problemer med å puste eller hvis du har problemer med å vekke personen:

- skal du umiddelbart ringe etter ambulanse.
- mens du venter på ambulansen, må du prøve å holde personen våken ved å snakke eller riste forsiktig i personen en gang i mellom.
- dersom personen har problemer med å puste, få personen til å puste hvert 5.-10. sekund.
- dersom personen slutter å puste, må du gi gjenopplivning til ambulansen kommer.

Dersom du tror noen har fått i seg Instanyl ved et uhell, må du ringe etter ambulanse umiddelbart.

Forsøk å holde personen våken til ambulansen kommer.

Dersom noen har fått i seg Instanyl ved et uhell, kan de få samme symptomer som beskrevet ovenfor i avsnittet "Dersom du tar for mye av Instanyl".

Dersom du har glemt å ta Instanyl

Dersom gjennombruddssmertene fortsetter, kan du ta Instanyl som forskrevet av legen din. Dersom gjennombruddssmertene har opphørt, skal du ikke ta Instanyl før du får en ny episode med gjennombruddssmerter.

Dersom du avbryter behandling med Instanyl

Du skal slutte å ta Instanyl når du ikke har gjennombruddssmerter lenger. Du skal imidlertid fortsette å ta det vanlige smertestillende legemidlet som du bruker for å behandle kreftsmertene dine. Du må kontakte legen din for å bekrefte den korrekte dosen på dette legemidlet dersom du er usikker.

Du kan oppleve abstinenssymptomer som ligner de mulige bivirkningene av Instanyl når du avbryter behandlingen med Instanyl. Kontakt legen din dersom du opplever abstinenssymptomer. Legen din vil vurdere om du trenger et legemiddel for å redusere eller fjerne abstinenssymptomene.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Bivirkningene vil vanligvis opphøre eller minske i styrke ved langvarig bruk av legemidlet.

Avbryt behandlingen og kontakt lege sykehus eller legevakt umiddelbart hvis du:

- opplever alvorlige pusteproblemer.
- har en raslende lyd når du puster inn.
- har krampeaktige smerter.
- opplever ekstrem svimmelhet.

Disse bivirkningene kan være svært alvorlige.

Andre bivirkninger rapportert etter bruk av Instanyl:

Vanlige (kan berøre inntil 1 av 10 personer):

Søvnløshet, svimmelhet (også med problemer med å holde balansen), hodepine, irritasjon i svelget, kvalme, brekninger, rødme, varmfølelse, sterk svetting.

Mindre vanlige (kan berøre inntil 1 av 100 personer):

Søvnløshet, døsigheit, muskelkramper, unormal følelse i huden (også ubehagelig), forandring i smakssans, reisesyke, lavt blodtrykk, pusteproblemer, neseblødning, sår i nesen, rennende nese, forstoppelse, betennelse i munnen, munntørret, smerter i huden, hudkløe, feber.

Ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data):

Fall, diaré, kramper (anfall), bevisstløshet, hevelser i armer eller bein, se eller høre ting som i virkeligheten ikke er der (hallusinasjoner) legemiddelavhengighet, legemiddelmisbruk, kronisk utmattelse (fatigue), generell uvelhet, abstinenssyndrom (kan inntre ved forekomst av følgende bivirkninger kvalme, oppkast, diaré, angst, kuldegysninger, skjelving og svetting).

Det har også vært rapporter hvor pasienter har utviklet et hull i nesens septum – den strukturen som skiller de to neseborene.

Langvarig behandling med fentanyl under graviditet kan forårsake abstinenssymptomer hos nyfødte, som kan være livstruende (se avsnitt 2).

Kontakt lege dersom du stadig får neseblødning eller ubehag i nesen.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Instanyl

Det smertelindrende virkestoffet i Instanyl er veldig sterkt og kan være livstruende for barn. Instanyl må oppbevares utilgjengelig for barn. Skal alltid lukkes etter bruk ved å sette den barnesikre hetten på nesepøylen igjen.

Bruk ikke Instanyl etter utløpsdatoen som er angitt på flasken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke fryses. Dersom Instanyl nesepøylen er frosset, kan pumpen sprekke. Dersom du er usikker på hvordan nesepøylen har vært oppbevart, skal du sjekke nesepøylen før bruk.

Instanyl som har gått ut på dato eller som det ikke lenger er bruk for, kan fortsatt inneholde nok legemiddel til å være skadelig for andre mennesker, spesielt barn.



Denne anordningen er merket i samsvar med EU Waste Electrical and Electronic Equipment Directive (WEEE). Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Brukte eller ubrukte nesepærer skal systematisk destrueres i overensstemmelse med lokale krav eller returneres til apoteket i den barnesikre esken. Eventuelle brukte eller ubrukte nesepærer skal returneres systematisk og destrueres i overensstemmelse med lokale krav eller returneres til apoteket. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.



6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Instanyl

Virkestoff er fentanyl. Innholdet er:

50 mikrogram/dose: 1 ml inneholder fentanylsitrat tilsvarende 500 mikrogram fentanyl. 1 spray (100 mikroliter) inneholder 50 mikrogram fentanyl.

100 mikrogram/dose: 1 ml inneholder fentanylsitrat tilsvarende 1000 mikrogram fentanyl. 1 spray (100 mikroliter) inneholder 100 mikrogram fentanyl.

200 mikrogram/dose: 1 ml inneholder fentanylsitrat tilsvarende 2000 mikrogram fentanyl. 1 spray (100 mikroliter) inneholder 200 mikrogram fentanyl.

Andre innholdsstoffer er natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat og renset vann.

Hvordan Instanyl ser ut og innholdet i pakningen

Instanyl DoseGuard er en nesepære, oppløsning. Oppløsningen er klar og fargeløs. Den leveres i en nesepære med en doseringspumpe, et elektronisk display, en doseteller, en innebygget låsemekanisme og en barnesikret hette.

Nesepæren kommer i fire forskjellige pakningsstørrelser: 2,0 ml (tilsvarende 10 doser), 3,2 ml (tilsvarende 20 doser), 4,3 ml (tilsvarende 30 doser) og 5,3 ml (tilsvarende 40 doser).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Instanylstyrkene er atskilt med forskjellige farger:

50 mikrogram/dose er orange

100 mikrogram/dose er lilla

200 mikrogram/dose er grønnblå

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Takeda Pharma A/S

Dybendal Alle 10

DK-2630 Taastrup

Danmark

Tilvirker

Takeda GmbH

Robert-Bosch-Strasse 8

D-78224 Singen

Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

Takeda Belgium
Tel./Tél.: +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./Tel.: +45 46 77 11 11

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel.: +371 67840082

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

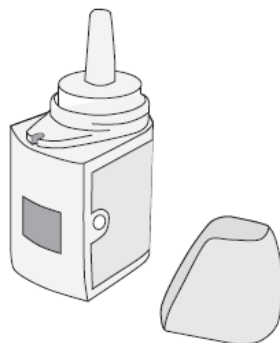
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

INSTRUKSJONER FOR BRUK AV INSTANYL

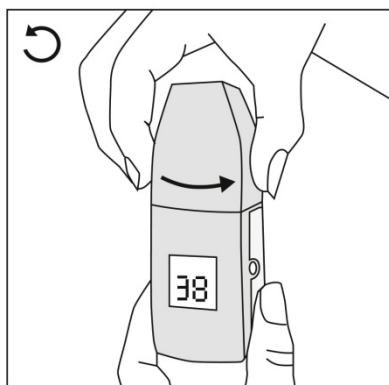
Les følgende instruksjoner grundig for å lære hvordan du skal bruke Instanyl neseppray.

Instanyl neseppray har:

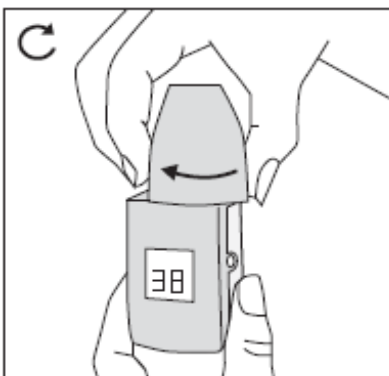
- En innebygget låsemekanisme som kontrollerer hvor ofte nesepsprayen kan brukes
- En barnesikret hette som må settes på nesepsprayen når nesepsprayen ikke er i bruk
- Et elektronisk display som
 - gir informasjon om antall klargjøringer
 - viser hvor mange doser det er igjen
 - viser om nesepsprayen er låst eller klar til bruk



Hvordan du fjerner og setter på igjen den barnesikre hetten



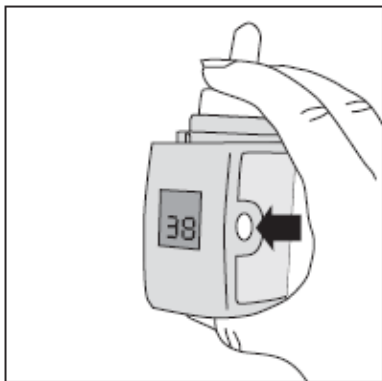
Fjern den barnesikre hetten ved å trykke på begge sider av hetten, og vri deretter hetten mot klokken og løft den av.



For å sette den på igjen plasserer du den barnesikre hetten på nesepsprayen og vrir hetten med klokken.

Skal alltid lukkes etter bruk ved å sette den barnesikre hetten på nesepsprayen igjen.

Klargjøring av Instanyl neseppray



Før du bruker nesepsprayen for første gang, må den pumpes 5 ganger (klargjøres), slik at det kommer ut en full dose med Instanyl.

Under denne klargjøringsprosessen vil legemiddel bli dusjet ut. Derfor skal du:

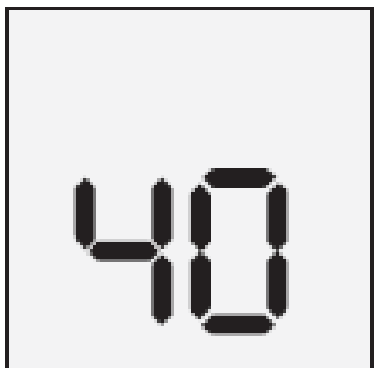
Utføre klargjøringen i et godt ventilert område.

Ikke rette nesepsprayen mot deg selv eller andre personer.

Ikke rette den mot overflater og gjenstander som kan komme i kontakt med andre personer, spesielt barn.



1. Trykk på den hvite knappen på siden av nesepsprayen. Displayet vil nå slå seg på og vise "P5".
2. Hold nesepsprayen loddrett, og spray én gang ut i luften. Displayet viser nå "P4", og et låsesymbol kommer til syne.
3. Når låsesymbolet begynner å blinke, trykker du på den hvite knappen; låsesymbolet forsvinner fra displayet.
4. Hold nesepsprayen loddrett, og spray på nytt neseppray ut i luften. Displayet viser nå "P3" og låsesymbolet.
5. Gjenta denne prosedyren for "P2" og "P1" (trykk på den hvite knappen og pump) inntil displayet begynner å vise antall doser i nesepsprayen (dvs. 10, 20, 30 eller 40 doser) og et blinkende låsesymbol.



Nesepsprayen er nå klar til bruk.

Avhengig av nesepsprayen kan starttallet være 10, 20, 30 eller 40.

Hvordan du bruker Instanyl neseppray

Nesepsprayen kan brukes bare når låsesymbolet ikke vises på displayet.



1. Puss nesen dersom den føles tett eller du er forkjølet.
2. Du bør sitte eller stå oppreist.
3. Hold nesepsprayen loddrett.
4. Trykk på den hvite knappen på siden av nesepsprayen (det blinkende låsesymbolet forsvinner).
5. Bøy hodet litt fremover.
6. Lukk det ene neseboret ved å sette en finger mot siden av nesen, og før tuppen av nesepsprayen inn i det andre neseboret.
7. Bruk to fingre til å trykke pumpen helt ned én gang, mens du puster gjennom nesen.
8. Du vil høre en klikkelyd når pumpen er trykket helt ned og nesepsprayen har avlevert dosen.
9. Displayet teller ned ett tall, og låsesymbolet vises en kort stund.
10. Dersom du etter 10 minutter trenger en ny dose med Instanyl for å lindre smerter, gjentar du trinnene 1 til 7 i det andre neseboret.
11. Husk å rengjøre tuppen av nesepsprayen med rent tørkepapir, og kast papiret etterpå.

Husk å trykke på den hvite knappen på siden før du pumper på nesepsprayen.

Husk å alltid sette den barnesikre hetten på nesepsprayen igjen og lukke den etter bruk.



Nesepsprayen lar deg ta opptil to doser per episode med gjennombruddssmerter.

Etter dose nummer to i løpet av 1 time, låses nesepsprayen. Låsesymbolet kommer til syne på displayet sammen med et tidsur som viser hvor lang tid det er igjen av låseperioden (hver svarte markering tilsvarer 10 minutter).

Når denne tiden har gått, begynner låsesymbolet å blinke. Nesepsprayen er nå klar til bruk når neste episode med gjennombruddssmerter kommer.

Du bør vente i 4 timer før du bruker nesepsprayen mot gjennombruddssmerter igjen.

Du kan bruke Instanyl til behandling av opptil 4 episoder med gjennombruddssmerter per døgn. Dersom du har mer enn 4 episoder med gjennombruddssmerter per døgn, bør du kontakte legen din, siden det kan hende din vanlige behandling mot kreftsmertner må endres.

Nesepsprayen er tom når displayet viser "0" og låsesymbolet forsvinner.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Eventuelle brukte eller ubrukte nesepsprayer skal returneres systematisk og destrueres i overensstemmelse med lokale krav eller returneres til apoteket. Spør farmasøyten.



Dersom du ikke har brukt Instanyl på 7 dager eller mer, må nesensprayen klargjøres på nytt ved å spraye én gang før neste dose tas. Dette blir angitt med en "P" på displayet.

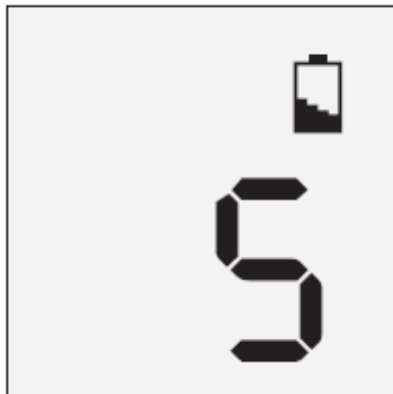
Under denne klargjøringsprosessen vil legemiddel bli dusjet ut. Derfor skal du:

Utfør klargjøringen i et godt ventilert område.

Ikke rette nesensprayen mot deg selv eller andre personer.

Ikke rette den mot overflater og gjenstander som kan komme i kontakt med andre personer, spesielt barn.





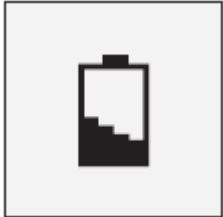
Når den er klargjort, viser displayet hvor mange doser som er igjen, og nesensprayen er klar til bruk igjen.



Dersom displayet viser et batterisymbol, betyr det at batteriet holder på å bli tomt. Antall doser på displayet endres til "5".

Dette er det omtrentlige antall doser som kan avleveres fra nesensprayen før batteriet er tomt og displayet slår seg av.

Dersom batterisymbolet vises på displayet, anbefales det at du kontakter legen din for å få en ny nesenspray.

| Symboler på det elektroniske displayet | Forklaring |
|---|--|
|  | <p>Nesesprayen må pumpes på 5 ganger (klargjøres) før den kan brukes (se avsnittet "Klargjøring av Instanyl neseppray"). Displayet teller ned etter hver pumping (P5, P4, P3, P2 og P1). Nesesprayen er klar når displayet viser antall doser (dvs. 10, 20, 30 eller 40 doser).</p> <p>Ved klargjøring; se sikkerhetsinstruksjonene ovenfor.</p> |
|  | <p>Nesesprayen har ikke vært brukt på 7 dager eller mer. "P"-symbolet forsvinner fra displayet når nesepprayen er klargjort på nytt ved å spraye én gang.</p> <p>Ved klargjøring; se sikkerhetsinstruksjonene ovenfor.</p> |
|  | <p>LÅSE-symbol Nesesprayen er låst og kan ikke brukes. Låsesymbolet begynner å blinke når låseperioden er over. Symbolet forsvinner fra displayet når den hvite knappen på siden av nesepprayen blir trykket på.</p> |
|  | <p>TIDSUR-symbol Viser hvor lang tid som er igjen av låseperioden. Tidsuret teller ned. Hver svarte markering tilsvarer 10 minutter; den maksimale låseperioden er 2 timer. TIDSUR-symbolet vises samtidig med LÅSE-symbolet.</p> |
|  | <p>Antall doser som er igjen i nesepprayen. Etter hver dose telles det ned med ett tall på displayet. Avhengig av nesepprayen kan starttallet være 10, 20, 30 eller 40.</p> |
|  | <p>BATTERI-symbol Batterilevetiden er i ferd med å utløpe. I displayet endres antall doser til 5. Det er det omtrentlige antall doser som kan avleveres fra nesepprayen, før det er for lite strøm på batteriet og displayet slås av. Batteriet kan ikke byttes ut, og du må skaffe deg en ny neseppray.</p> |

Dersom du opplever at nesepprayen ikke fungerer som beskrevet i "Instruksjoner for bruk", ber vi deg kontakte legen din eller apoteket.