VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Instanyl 50 mikrogram/dose nesespray, oppløsning
1 ml inneholder fentanylsitrat tilsvarende 500 mikrogram fentanyl.
1 dose (100 mikroliter) inneholder 50 mikrogram fentanyl.

Instanyl 100 mikrogram/dose nesespray, oppløsning
1 ml inneholder fentanylsitrat tilsvarende 1000 mikrogram fentanyl.
1 dose (100 mikroliter) inneholder 100 mikrogram fentanyl.

Instanyl 200 mikrogram/dose nesespray, 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

Nesespray, oppløsning (nesespray).
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 kreftsmerter. Gjennombruddssmerte 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 ekvianalgetisk 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 (se pkt. 4.4).

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).

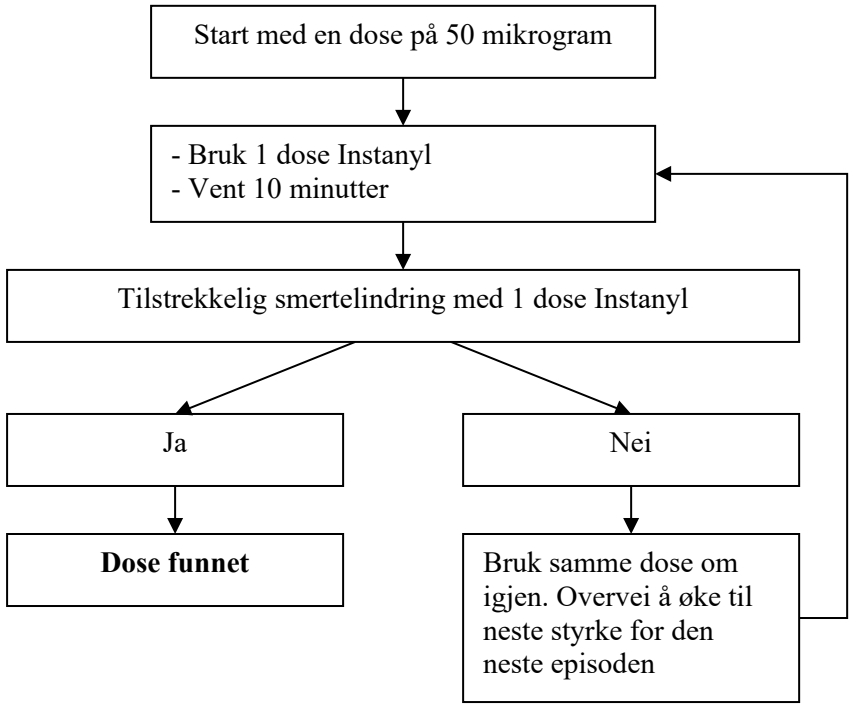
I kliniske studier var Instanyldosen for behandling av gjennombruddssmerter uavhengig av den daglige vedlikeholdsdosen med opioider (se pkt. 5.1).

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 gjennombruddssmerte 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 (svekkede) 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).

Pediatrisk 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.
Nesesprayen bør rengjøres etter hver bruk.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet
Før Instanyl brukes første gang, må nesesprayen 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 nesesprayen 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 nesesprayen vendt bort fra pasienten og andre personer. Nesesprayen 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.

Risiko ved samtidig bruk av sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler

Samtidig bruk av Instanyl og sedativa som f.eks. benzodiazepiner eller lignende legemidler, kan resultere i sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og død. På grunn av disse risikoene skal samtidig forskrivning av disse sedativene kun gjøres for pasienter når alternative behandlingsmetoder ikke er mulige. Hvis samtidig forskrivning av Instanyl velges, skal laveste effektive dose benyttes og varigheten av behandlingen være så kort som mulig. Pasientene skal følges nøye opp med tanke på tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. I den forbindelse anbefales det på det sterkeste at man informerer pasientene og deres omsorgspersoner om å være oppmerksomme på disse symptomene (se pkt. 4.5).

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 intrakranialt trykk

Fentanyl skal brukes med forsiktighet hos pasienter med tegn på økt intrakranialt 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 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.

Opioidbrukslidelse (misbruk 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.

Gjentatt bruk av Instanyl kan føre til opioidbrukslidelse (OUD). Misbruk eller forsettlig feilbruk av Instanyl kan medføre overdosering og/eller død. Risikoen for å utvikle OUD er forhøyet hos pasienter med en tidligere historie eller familiehistorie (foreldre eller søsken) med rusbrukslidelser (inkludert alkoholavhengighet), hos tobakksbrukere eller hos pasienter med en tidligere historie med andre psykiske lidelser (f.eks. alvorlig depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser).

Det vil være nødvendig med overvåking for tegn på russøkende atferd (f.eks. forespørsler om reseptfornyelse før tiden). Dette omfatter vurdering av samtidige opioider og psykoaktive legemidler (som benzodiazepiner). For pasienter med tegn og symptomer på OUD bør konsultasjon med en spesialist innen avhengighet vurderes.

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).

Søvnrelaterte pusteforstyrrelser

Opioider kan forårsake søvnrelaterte pusteforstyrrelser, inkludert sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Bruk av opioider øker risikoen for CSA på doseavhengig vis. Vurder å redusere den totale opioid-dosen for pasienter med CSA.

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-isoenzymsystemet (CYP3A4). Potensielle interaksjoner kan derfor forekomme når Instanyl gis samtidig med legemidler som påvirker CYP3A4-aktiviteten. Samtidig administrasjon av legemidler som induserer 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 Instanyl med andre CNS-depressiva (inkludert andre opioider, sedativa, hypnotika, generelle anestetika, fentiaziner, beroligende midler, sederende antihistaminer og alkohol), muskelrelakserende midler og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin), kan føre til ytterligere respirasjonshemmende effekter: hypoventilasjon, hypotensjon, uttalt sedasjon, respirasjonsdepresjon, 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 opioder og sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og død som følge av ytterligere CNS-dempende effekter. Dose og varighet av samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4).

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 (≥ 1/10); vanlige (≥ 1/100 og < 1/10); mindre vanlige (≥ 1/100 og < 1/100); sjeldne (≥ 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**
Forstyrrelser i immunsystemet			Anafylaktisk sjokk, anafylaktisk reaksjon, overfølsomhet
Psykiatriske lidelser		Insomni	Hallusinasjon, delirium, 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, dyspné
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

*opioide 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, miose, kramper og respirasjonsdepresjon, som er hovedsymptomene.

Tilfeller av Cheynes-Stokes' respirasjon har blitt observert ved overdose med fentanyl, spesielt hos pasienter med hjertesvikt i anamnesen.

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 my-reseptoren, som en ren agonist med lav affinitet for delta- og kappa-opioide reseptorer. Den primæreterapeutiske 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 opiodbehandling 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 nesespray 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 nesespray 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 toleransestudie 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 onkogent potensiale. 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 Hjelpestoffer

Natriumdihydrogenfosfatdihydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 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:

<u>Instanyl 50 mikrogram/dose nesespray, oppløsning</u>
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.

<u>Instanyl 100 mikrogram/dose nesespray, oppløsning</u>
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 nesespray, 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 nesesprayen. 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
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Danmark
medinfoEMEA@takeda.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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

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

Instanyl 200 mikrogram/dose nesespray, 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: 01. juli 2019

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Instanyl 50 mikrogram nesespray, oppløsning i endosebeholder
Hver nesespraybeholder inneholder én dose (100 mikroliter) fentanylsitrat tilsvarende 50 mikrogram fentanyl.

Instanyl 100 mikrogram nesespray, oppløsning i endosebeholder
Hver nesespraybeholder inneholder én dose (100 mikroliter) fentanylsitrat tilsvarende 100 mikrogram fentanyl.

Instanyl 200 mikrogram nesespray, oppløsning i endosebeholder
Hver nesespraybeholder inneholder én dose (100 mikroliter) fentanylsitrat tilsvarende 200 mikrogram fentanyl.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Nesespray, oppløsning (nesespray).
Klar, fargeløs oppøsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Instanyl er indisert til behandling av gjennombruddssmerter hos voksne som allerede får vedlikeholdsbehandling med opioider for kroniske kreftsmerter. Gjennombruddssmerte 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 ekvianalgetisk 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 (se pkt. 4.4).

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).

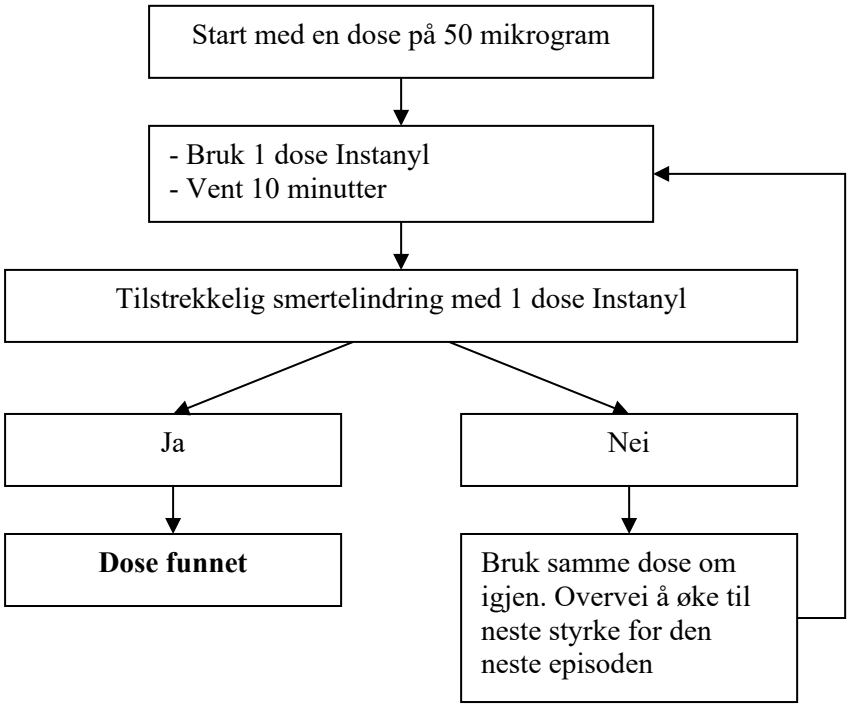
I kliniske studier var Instanyldosen for behandling av gjennombruddssmerter uavhengig av den daglige vedlikeholdsdosen med opioider (se pkt. 5.1).

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 gjennombruddssmerte 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 (svekkede) 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).

Pediatrisk 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.

Risiko ved samtidig bruk av sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler

Samtidig bruk av Instanyl og sedativa som f.eks. benzodiazepiner eller lignende legemidler, kan resultere i sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og død. På grunn av disse risikoene skal samtidig forskrivning av disse sedativene kun gjøres for pasienter når alternative behandlingsmetoder ikke er mulige. Hvis samtidig forskrivning av Instanyl velges, skal laveste effektive dose benyttes og varigheten av behandlingen være så kort som mulig. Pasientene skal følges nøye opp med tanke på tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. I den forbindelse anbefales det på det sterkeste at man informerer pasientene og deres omsorgspersoner om å være oppmerksomme på disse symptomene (se pkt. 4.5).

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 intrakranialt trykk

Fentanyl skal brukes med forsiktighet hos pasienter med tegn på økt intrakranialt 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.

Opioidbrukslidelse (misbruk 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.

Gjentatt bruk av Instanyl kan føre til opioidbrukslidelse (OUD). Misbruk eller forsettlig feilbruk av Instanyl kan medføre overdosering og/eller død. Risikoen for å utvikle OUD er forhøyet hos pasienter med en tidligere historie eller familiehistorie (foreldre eller søsken) med rusbrukslidelser (inkludert alkoholavhengighet), hos tobakksbrukere eller hos pasienter med en tidligere historie med andre psykiske lidelser (f.eks. alvorlig depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser).

Det vil være nødvendig med overvåking for tegn på frussøkende atferd (f.eks. forespørsler om reseptfornyelse før tiden). Dette omfatter vurdering av samtidige opioider og psykoaktive legemidler (som benzodiazepiner). For pasienter med tegn og symptomer på OUD bør konsultasjon med en spesialist innen avhengighet vurderes.

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).

Søvnrelaterte pusteforstyrrelser

Opioider kan forårsake søvnrelaterte pusteforstyrrelser, inkludert sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Bruk av opioider øker risikoen for CSA på doseavhengig vis. Vurder å redusere den totale opioid-dosen for pasienter med CSA.

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-isoenzymsystemet (CYP3A4). Potensielle interaksjoner kan derfor forekomme når Instanyl gis samtidig med legemidler som påvirker CYP3A4-aktiviteten. Samtidig administrasjon av legemidler som induserer 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 Instanyl med andre CNS-depressiva (inkludert andre opioider, sedativa, hypnotika, generelle anestetika, fentiaziner, beroligende midler, sederende antihistaminer og alkohol), muskelrelakserende midler og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin), kan føre til ytterligere respirasjonshemmende effekter: hypoventilasjon, hypotensjon, uttalt sedasjon, respirasjonsdepresjon, 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 opioder og sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og død som følge av ytterligere CNS-dempende effekter. Dose og varighet av samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4).

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 (≥ 1/10); vanlige (≥ 1/100 og < 1/10); mindre vanlige (≥ 1/100 og < 1/100); sjeldne (≥ 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**
Forstyrrelser i immunsystemet			Anafylaktisk sjokk, anafylaktisk reaksjon, overfølsomhet
Psykiatriske lidelser		Insomni	Hallusinasjon, delirium, 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		

Organklasse	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Irritasjon i svelget	Respirasjonsdepresjon, epistaksis, sår i nesen, rhinoré	Perforasjon av neseseptum, dyspné
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

*opioide 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, miose, kramper og respirasjonsdepresjon, som er hovedsymptomene.

Tilfeller av Cheynes-Stokes' respirasjon har blitt observert ved overdose med fentanyl, spesielt hos pasienter med hjertesvikt i anamnesen.

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 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 opiodbehandling 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 nesespray 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 nesespray 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 toleransestudie 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 onkogent potensiale.

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 Hjelpestoffer

Natriumdihydrogenfosfatdihydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Instanyl 50 mikrogram nesespray, oppløsning i endosebeholder
23 måneder

Instanyl 100 mikrogram nesespray, oppløsning i endosebeholder
3 år

Instanyl 200 mikrogram nesespray, 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 nesespray bestående av en beholder (klart type 1 glass) integrert i en nesespraybeholder av polypropylen, pakket i barnesikret blister.

Pakningsstørrelser: 2, 6, 8 og 10 nesespraybeholdere.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

Fentanyl kan misbrukes. Ubrukte nesespraybeholdere 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
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Danmark
medinfoEMEA@takeda.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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

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

Instanyl 200 mikrogram nesespray, 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: 01. juli 2019

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Instanyl 50 mikrogram/dose nesespray, oppløsning
1 ml inneholder fentanylsitrat tilsvarende 500 mikrogram fentanyl.
1 dose (100 mikroliter) inneholder 50 mikrogram fentanyl.

Instanyl 100 mikrogram/dose nesespray, oppløsning
1 ml inneholder fentanylsitrat tilsvarende 1000 mikrogram fentanyl.
1 dose (100 mikroliter) inneholder 100 mikrogram fentanyl.

Instanyl 200 mikrogram/dose nesespray, 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

Nesespray, oppløsning (nesespray) 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 kreftsmerter. Gjennombruddssmerte 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 ekvianalgetisk 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 (se pkt. 4.4).

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).

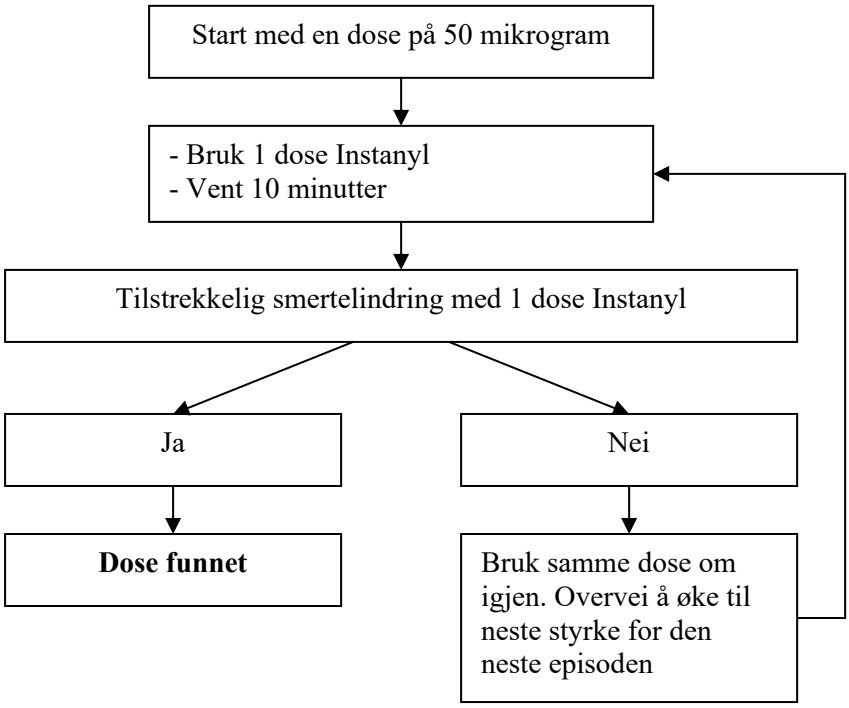
I kliniske studier var Instanyldosen for behandling av gjennombruddssmerter uavhengig av den daglige vedlikeholdsdosen med opioider (se pkt. 5.1).

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 gjennombruddssmerte 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 (svekkede) 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).

Pediatrisk 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.
Nesesprayen 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 nesesprayen klargjøres. Det er nødvendig med 5 pumpinger av nesesprayen for klargjøring, angitt med "P5", "P4", "P3", "P2" og "P1" på displayet.

Dersom legemidlet ikke har blitt brukt på over 7 dager, må nesesprayen 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 nesesprayen vendt bort fra pasienten og andre personer. Nesesprayen 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.

Risiko ved samtidig bruk av sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler

Samtidig bruk av Instanyl og sedativa som f.eks. benzodiazepiner eller lignende legemidler, kan resultere i sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og død. På grunn av disse risikoene skal samtidig forskrivning av disse sedativene kun gjøres for pasienter når alternative behandlingsmetoder ikke er mulige. Hvis samtidig forskrivning av Instanyl velges, skal laveste effektive dose benyttes og varigheten av behandlingen være så kort som mulig. Pasientene skal følges nøye opp med tanke på tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. I den forbindelse anbefales det på det sterkeste at man informerer pasientene og deres omsorgspersoner om å være oppmerksomme på disse symptomene (se pkt. 4.5).

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 intrakranialt trykk

Fentanyl skal brukes med forsiktighet hos pasienter med tegn på økt intrakranialt 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 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.

Opioidbrukslidelse (misbruk 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 kjen ved behandling av kreftsmerte.

Gjentatt bruk av Instanyl kan føre til opioidbrukslidelse (OUD). Misbruk eller forsettlig feilbruk av Instanyl kan medføre overdosering og/eller død. Risikoen for å utvikle OUD er forhøyet hos pasienter med en tidligere historie eller familiehistorie (foreldre eller søsken) med rusbrukslidelser (inkludert alkoholavhengighet), hos tobakksbrukere eller hos pasienter med en tidligere historie med andre psykiske lidelser (f.eks. alvorlig depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser).

Det vil være nødvendig med overvåking for tegn på russøkende atferd (f.eks. forespørsler om reseptfornyelse før tiden). Dette omfatter vurdering av samtidige opioider og psykoaktive legemidler (som benzodiazepiner). For pasienter med tegn og symptomer på OUD bør konsultasjon med en spesialist innen avhengighet vurderes.

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).

Søvnrelaterte pusteforstyrrelser

Opioider kan forårsake søvnrelaterte pusteforstyrrelser, inkludert sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Bruk av opioider øker risikoen for CSA på doseavhengig vis. Vurder å redusere den totale opioid-dosen for pasienter med CSA.

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-isoenzymsystemet (CYP3A4). Potensielle interaksjoner kan derfor forekomme når Instanyl gis samtidig med legemidler som påvirker CYP3A4-aktiviteten. Samtidig administrasjon av legemidler som induserer 3A4-aktivitet, kan redusere effekten av 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 Instanyl med andre CNS-depressiva (inkludert andre opioider, sedativa, hypnotika, generelle anestetika, fentiaziner, beroligende midler, sederende antihistaminer og alkohol). muskelrelakserende midler og gabapentinoider (gabapentin og pegabalin), kan føre til yttterligere respirasjonshemmende effekter: hypoventilasjon, hypotensjon, uttalt sedasjon, respirasjonsdepresjon, 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 opioder og sedativa som benzodiazepiner eller lignende legemidler øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og død som følge av ytterligere CNS-dempende effekter. Dose og varighet av samtidig bruk bør begrenses (se pkt. 4.4).

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 (≥ 1/10); vanlige (≥ 1/100 og < 1/10); mindre vanlige (≥ 1/100 og < 1/100); sjeldne (≥ 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
Forstyrrelser i immunsystemet			Anafylaktisk sjokk, anafylaktisk reaksjon, overfølsomhet
Psykiatriske lidelser		Insomni	Hallusinasjon, delirium, 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, dyspné
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

*opioide 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, miose, kramper og respirasjonsdepresjon, som er hovedsymptomene.

Tilfeller av Cheynes-Stokes' respirasjon har blitt observert ved overdose med fentanyl, spesielt hos pasienter med hjertesvikt i anamnesen.

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 opiodbehandling 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 nesespray 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 nesespray 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 toleransestudie 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 onkogent potensiale. 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 Hjelpestoffer

Natriumdihydrogenfosfatdihydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Skal ikke fryses.
Skal oppbevares stående.

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelig:

<u>Instanyl 50 mikrogram/dose nesespray, oppløsning DoseGuard</u>
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.

<u>Instanyl 100 mikrogram/dose nesespray, oppløsning DoseGuard</u>
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 nesespray, oppløsning DoseGuard
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 inesesprayen., Eventuelle brukte og ubrukte nesesprayer må derfor returneres systematisk og destrueres i overensstemmelse med lokale krav eller returneres til apoteket.

Nesespraybeholderen inneholder batterier. Batteriene kan ikke skiftes.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Danmark
medinfo@EMEA@takeda.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

Instanyl 50 mikrogram/dose nesespray, oppløsning
EU/1/09/531/023-025

Instanyl 100 mikrogram/dose nesespray, oppløsning
EU/1/09/531/027-029

Instanyl 200 mikrogram/dose nesespray, oppløsning
EU/1/09/531/031-033

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. juli 2009
Dato for siste fornyelse: 01. juli 2019

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the 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

Curida AS
Solbærvegen 5
NO-2409 Elverum
Norge

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-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) 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 SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning 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 (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av multidose- og endoselegemidlet i hvert medlemsland skal innehaver av markedsføringsstillatelsen enes om endelig opplæringsmateriell 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 vil inneholde følgende:

- Pakningsvedlegg
- En veiledning til pasient/omsorgsperson
- Informasjon om utvidet digital tilgang

Veiledning til pasient/omsorgsperson

- Instanyl må bare brukes hvis pasientene/omsorgspersonene har fått all informasjon vedrørende bruk av enheten og sikkerhetstiltak.
- Forklaring av indikasjonen.
- Forklaring av gjennombruddssmerter, pasienters oppfattelse av smerte og behandling av den.
- Forklaring av bruk utenfor godkjent indikasjon (off-label bruk), feilbruk, misbruk, medisineringsfeil, overdose, død og avhengighet.
- Definisjon av en pasient med risiko for overdose, misbruk, feilbruk og avhengighet, for å kunne informere forskrivere/farmasøyter.
- At Instanyl ikke skal brukes til behandling av andre kortvarige smerter eller smertetilstander og/eller til behandling av flere enn 4 episoder med kreftrelaterte gjennombruddssmerter per dag (avsnitt 3 i pakningsvedlegget).
- Forskjellige formuleringer er ikke byttbare med hverandre.
- Nødvendighet av henvisning til forskriver/apotek hvis pasienten/omsorgspersonen har noen spørsmål.

Hvordan Instanyl brukes

- Instruksjoner for bruk av nesesprayen.
- Instruksjoner for åpning og lukking av den barnesikre esken (for multidose nesespray), det barnesikre lokket (for multidose nesespray DoseGuard) eller blisteret (for endose nesespray).
- For multidose nesespray og multidose nesespray DoseGuard: informasjon om dosetellingsskjemaet.
- For multidose nesesprayen eller multidose nesesprayen DoseGuard skal alt ubrukt utstyr eller tomme beholdere systematisk returneres i henhold til lokale krav.
- For endose nesesprayen skal alt ubrukt utstyr systematisk returneres i henhold til lokale krav.
- Råd om hvordan man finner digital informasjon og instruksjonsvideoer.

Opplæringsmateriellet til leger vil inneholde følgende:

- Preparatomtale og pakningsvedlegg
- Veiledning til leger
- Sjekkliste ved forskrivning
- Informasjon om utvidet digital tilgang

Veiledning til leger

- Behandlingen skal påbegynnes/overvåkes av en lege med erfaring i behandling med opioider hos kreftpasienter, spesielt i forbindelse med overføring fra sykehuset til pasientens hjem.
- Forklaring av bruk utenfor godkjent indikasjon (off-label bruk) (f.eks. indikasjon, alder) og den alvorlige risikoen for feilbruk, misbruk, medisineringsfeil, overdose, død og avhengighet.
- Nødvendigheten av å formidle til pasienter/omsorgspersoner:
    - Håndtering av behandling og risikoer for misbruk og avhengighet.
    - Behov for regelmessig oppfølging fra forskriver.
    - Oppfordre til å rapportere alle eventuelle problemer med behandlingen.
- Identifikasjon *og* overvåkning av pasienter med risiko for misbruk eller feilbruk før og under behandlingen, for å identifisere hovedkjennetegnene ved opioidmisbruk: skille mellom kjennetegn ved opioidrelaterte bivirkninger og opioidmisbruk.
- Viktighet av å rapportere bruk utenfor godkjent indikasjon (off-label) bruk, feilbruk, misbruk, avhengighet og overdose.
- Behov for skreddersydd behandling dersom opioidmisbruk avdekkes.

Forskrivere av Instanyl nesespray må kritisk velge ut pasienter og gi veiledning om:

- Instruksjoner for bruk av nesesprayen
- Instruksjoner for åpning og lukking av den barnesikre esken (for multidose nesespray), det barnesikre lokket (for multidose nesespray DoseGuard) eller blisteret (for endose nesespray)

- Informasjon om dosetellingsskjemaet som er inkludert i merkingen og i opplæringsmateriellet for multidose nesespray
- At for multidose nesesprayen og multidose nesesprayen DoseGuard skal alt ubrukt utstyr eller tomme beholdere systematisk returneres i henhold til lokale krav
- Ator endose nesesprayen skal alt ubrukt utstyr systematisk returneres i henhold til lokale krav
- At de aldri må dele legemidlet sitt med andre eller bruke det til andre formål
- Oppdatert godkjent informasjon, inkludert hyperalgesi, bruk under graviditet, legemiddelinteraksjoner som f.eks. med benzodiazepiner, iatrogen avhengighet, seponering og avhengighet.
- Forskriver må bruke sjekklisten for forskrivere.

Sjekkliste for forskrivere

Påkrevde tiltak før forskrivning av Instanyl. Gjennomfør alle følgende tiltak før du foreskriver Instanyl endose eller multidose nesespray eller multidose nesespray DoseGuard:

- Forsikre deg om at alle deler av den godkjente indikasjonen er oppfylt.
- Gi instruksjoner om bruk av nesesprayen til pasienten og/eller omsorgspersonen.
- Kun for endose nesespray: Informer pasienten om at nesesprayen kun har én dose (hver nesespray inneholder kun én dose, og utløserstempelet må kun trykkes ned når spraytippen er inne i neseboret. Den skal ikke testes før bruk).
- Forsikre deg om at pasienten leser pakningsvedlegget som medfølger i Instanyl-esken.
- Gi pasienten den medfølgende pasientbrosjyren som dekker følgende:
    - Kreft og smerter
    - Instanyl. Hva er det? Hvordan bruker jeg det?
    - Instanyl. Risikoer for feilbruk.
- Forklar pasienten hvordan man åpner det barnesikre blisteret (for endose Instanyl), den barnesikre esken (for multidose Instanyl) eller det barnesikre lokket (for multidose nesespray DoseGuard), som beskrevet i pasientbrosjyren under «Instanyl. Hva er det? Hvordan bruker jeg det?»
- Forklar risikoene ved å bruke mer enn den anbefalte mengden Instanyl.
- Forklar hvordan doseovervåkningskortene skal brukes.
- Informer pasienten om tegnene på fentanyloverdose og nødvendigheten av å oppsøke legehjelp umiddelbart.
- Forklar sikker oppbevaring og nødvendigheten av oppbevaring utenfor barns rekkevidde.
- Forklar korrekt kassering av Instanyl endose eller multidose nesespray eller multidose nesespray DoseGuard.
- Minn pasienten og/eller omsorgspersonen på at de skal spørre lege hvis de har spørsmål eller bekymringer om hvordan man bruker Instanyl eller om risikoene for feilbruk og misbruk.

Opplæringsmateriellet til apotek vil inneholde følgende:

- Preparatomtale og pakningsvedlegg
- Veiledning til farmasøyter
- Sjekkliste for utlevering
- Informasjon om utvidet digital tilgang

Veiledning til farmasøyter

- Behandlingen skal påbegynnes/overvåkes av en lege med erfaring i behandling med opioider hos kreftpasienter, spesielt i forbindelse med overføring fra sykehuset til pasientens hjem.
- Forklaring av bruk utenfor godkjent indikasjon (off-label bruk) (f.eks. indikasjon, alder) og den alvorlige risikoen for feilbruk, misbruk, medisineringsfeil, overdose, død og avhengighet.
- Nødvendighet av å formidle til pasienter/omsorgspersoner:
    - Håndtering av behandling og risikoer for misbruk og avhengighet.
    - Behov for regelmessig oppfølging fra forskriver.
    - Oppfordre til å rapportere alle eventuelle problemer med behandlingen

- Overvåkning av pasienter med risiko for misbruk eller feilbruk under behandlingen, for å identifisere hovedkjennetegnene ved opioidmisbruk: skille mellom kjennetegn ved opioidrelaterte bivirkninger og opioidmisbruk.
- Viktigheten av rapportering av bruk utenfor godkjent indikasjon (off-label bruk), feilbruk, misbruk, avhengighet av og overdosering.
- Legen skal kontaktes ved tilfeller av opioidmisbruk.
- Farmasøyten skal være kjent med opplæringsmateriellet før det gis til pasienten.
- Instanyl nesespray er ikke byttbar med andre produkter som inneholder fentanyl.

Farmasøytene som utleverer Instanyl nesespray, må veilede pasientene om følgende:
- Instruksjoner for bruk av nesesprayen
- Instruksjoner for åpning og lukking av den barnesikre esken (for multidose nesespray), det barnesikre lokket (for multidose nesespray DoseGuard) eller blisteret (for endose nesespray)
- Informasjon om dosetellingsskjemaet som er inkludert i merkingen og opplæringsmateriellet for multidose nesespray eller multidose nesespray DoseGuard Farmasøyten må informere pasientene om at de må oppbevare Instanyl nesespray på et sikkert sted for å unngå tyveri og misbruk
- For multidose nesesprayen eller multidose nesesprayen DoseGuard skal alt ubrukt utstyr eller tomme beholdere systematisk returneres i henhold til lokale krav
- For endose nesesprayen skal alle ubrukte beholdere systematisk returneres i henhold til lokale krav
- Farmasøyter må bruke sjekklisten for farmasøyter

Sjekkliste for utlevering

Påkrevde tiltak før utlevering av Instanyl. Gjennomfør alle følgende tiltak før du utleverer Instanyl endose eller multidose nesespray eller multidose nesespray DoseGuard:
- Forsikre deg om at alle deler av den godkjente indikasjonen er oppfylt.
- Gi instruksjoner om bruk av nesesprayen til pasienten og/eller omsorgspersonen.
- Kun for endose nesespray: Informer pasienten om at nesesprayen kun har én dose (hver nesespray inneholder kun én dose, og utløserstempelet må kun trykkes ned når spraytippen er inne i neseboret. Den skal ikke testes før bruk).
- Forsikre deg om at pasienten leser pakningsvedlegget som medfølger i esken med Instanyl endose eller multidose nesespray eller multidose nesespray DoseGuard.
- Gi pasienten den medfølgende pasientbrosjyren som dekker følgende:
    - Kreft og smerte
    - Instanyl. Hva er det? Hvordan bruker jeg det?
    - Instanyl. Risikoer ved feilbruk.
- Forklar pasienten hvordan man åpner det barnesikre blisteret (for endose Instanyl), den barnesikre esken (for multidose Instanyl) eller det barnesikre lokket (for multidose nesespray DoseGuard), som beskrevet i pasientbrosjyren under «Instanyl. Hva er det? Hvordan bruker jeg det?»
- Forklar risikoene ved å bruke mer enn den anbefalte mengden Instanyl.
- Forklar hvordan doseovervåkingskortene skal brukes.
- Informer pasienten om tegnene på fentanyloverdose og nødvendigheten av å søke legehjelp umiddelbart.
- Forklar sikker oppbevaring og nødvendigheten av oppbevaring utenfor barns rekkevidde.
- Forklar korrekt kassering av Instanyl endose eller multidose nesespray eller multidose nesespray DoseGuard.

Digital tilgang til opplæringsmateriell

Digital tilgang til oppdateringt opplæringsmateriellet vil utvides. Opplæringsmateriell til forskriver (lege), farmasøyt og pasient vil være tilgjengelig via en nettside, og vil kunne lastes ned. Instruksjonsvideoer om bruk av legemidlet vil også være tilgjengelige via en nettside. Informasjon om utvidet digital tilgang vil diskuteres etter behov med nasjonale kompetente myndigheter og EMA ved godkjenning av denne risikohåndteringsplanen.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

BARNESIKRET ESKE (Multidose)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Instanyl 50 mikrogram/dose nesespray, 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)

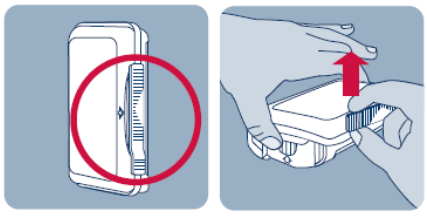
Nesespray, oppløsning 1,8 ml
Nesespray, oppløsning 2,9 ml
Nesespray, oppløsning 5,0 ml

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

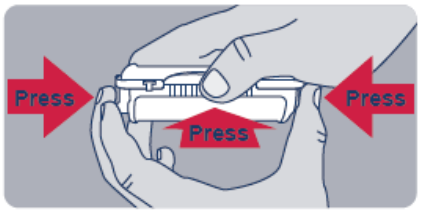
5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til nasal bruk.

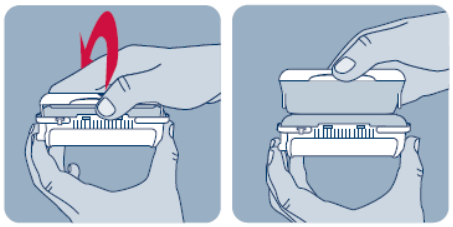
Instruksjoner for åpning og lukking av esken:
- Ta opp esken



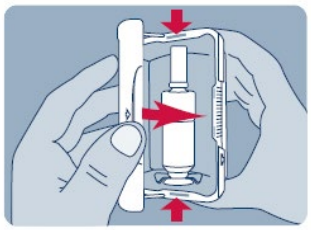
- Fjern anbruddssikringen første gang esken åpnes
- Plasser tommel og langfinger på kortsidene



- 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

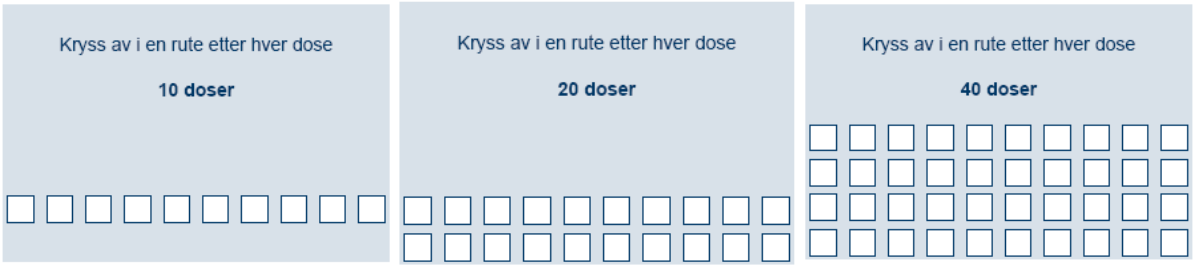


- Dra i lokket for å åpne
- Etter bruk av Instanyl må nesesprayen legges i esken igjen og esken lukkes



- 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 nesesprayen 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

Kun til bruk ved kroniske kreftsmerter når andre opioider brukes.
Utilsiktet bruk kan forårsake død.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevar nesesprayen 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
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
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 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/FLASKE (Multidose)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Instanyl 50 mikrogram/dose nesespray, oppløsning
fentanyl

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

Utilsiktet bruk kan forårsake død.

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

BARNESIKRET ESKE (Multidose)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Instanyl 100 mikrogram/dose nesespray, 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)

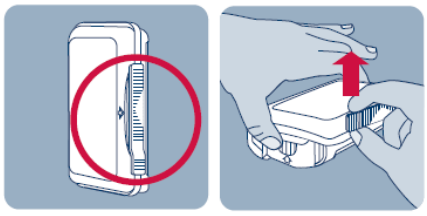
Nesespray, oppløsning 1,8 ml
Nesespray, oppløsning 2,9 ml
Nesespray, oppløsning 5,0 ml

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

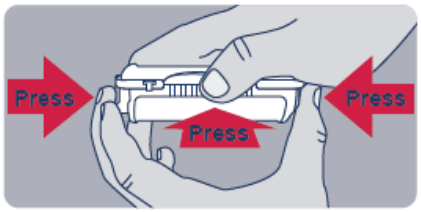
5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til nasal bruk.

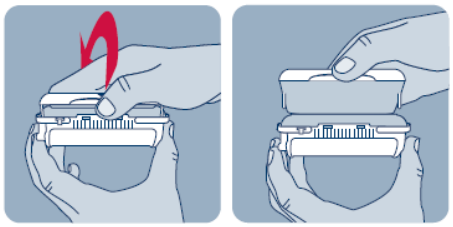
Instruksjoner for åpning og lukking av esken:
- Ta opp esken



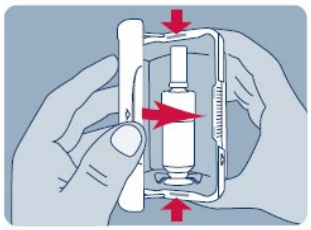
- Fjern anbruddssikringen første gang esken åpnes
- Plasser tommel og langfinger på kortsidene



- 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

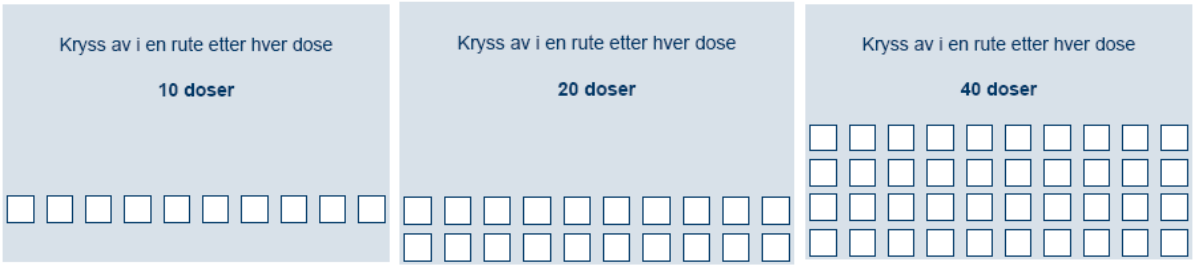


- Dra i lokket for å åpne
- Etter bruk av Instanyl må nesesprayen legges i esken igjen og esken lukkes



- 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 nesesprayen 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

Kun til bruk ved kroniske kreftsmerter når andre opioider brukes.
Utilsiktet bruk kan forårsake død.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevar nesesprayen 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
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
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 nesespray, oppløsning
fentanyl

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

Utilsiktet bruk kan forårsake død.

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

BARNESIKRET ESKE (Multidose)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Instanyl 200 mikrogram/dose nesespray, 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)

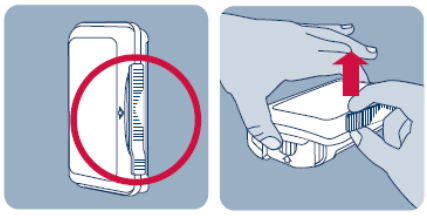
Nesespray, oppløsning 1,8 ml
Nesespray, oppløsning 2,9 ml
Nesespray, oppløsning 5,0 ml

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

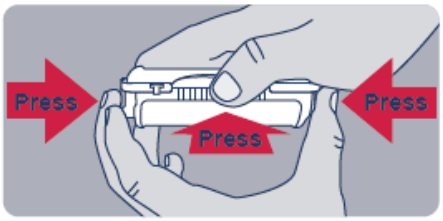
5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til nasal bruk.

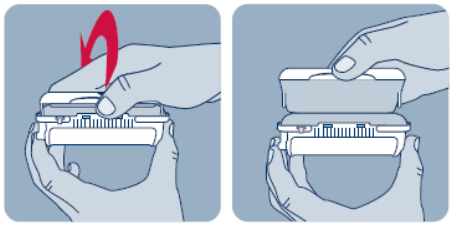
Instruksjoner for åpning og lukking av esken:
- Ta opp esken



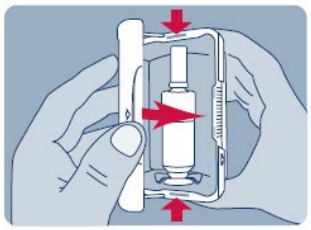
- Fjern anbruddssikringen første gang esken åpnes
- Plasser tommel og langfinger på kortsidene



- 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

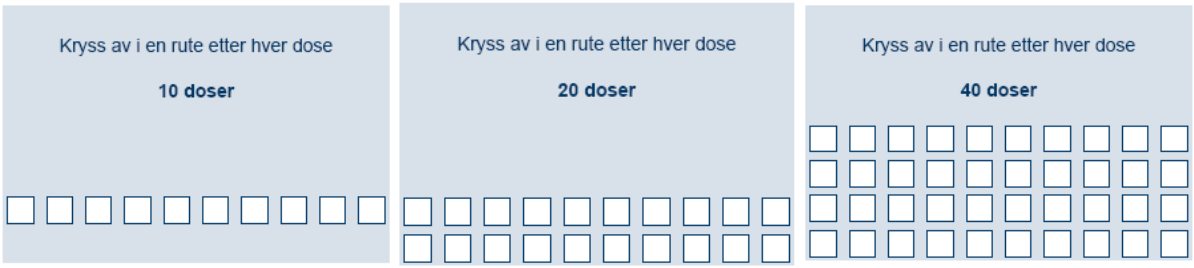


- Dra i lokket for å åpne
- Etter bruk av Instanyl må nesesprayen legges i esken igjen og esken lukkes



- 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 nesesprayen 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

Kun til bruk ved kroniske kreftsmerter når andre opioider brukes.
Utilsiktet bruk kan forårsake død.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevar nesesprayen 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
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

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/FLASKE (Multidose)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Instanyl 200 mikrogram/dose nesespray, oppløsning
fentanyl

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

Utilsiktet bruk kan forårsake død.

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (Endose)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Instanyl 50 mikrogram nesespray, 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)

Nesespray, oppløsning

2 endosebeholdere
6 endosebeholdere
8 endosebeholdere
10 endosebeholder

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til nasal bruk.
Nesespraybeholderen 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

Kun til bruk ved kroniske kreftsmerter når andre opioider brukes.
Utilsiktet bruk kan forårsake alvorlig skade og død.

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
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
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 BLISTER ELLER STRIP

BARNESIKRET BLISTER (Endose)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Instanyl 50 mikrogram nesespray
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
Utilsiktet bruk kan forårsake død.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT/ENDOSE NESESPRAY

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Instanyl 50 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 YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (Endose)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Instanyl 100 mikrogram nesespray, 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)

Nesespray, oppløsning

2 endosebeholdere
6 endosebeholdere
8 endosebeholdere
10 endosebeholdere

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til nasal bruk.
Nesespraybeholderen 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

Kun til bruk ved kroniske kreftsmerter når andre opioider brukes.
Utilsiktet bruk kan forårsake alvorlig skade og død.

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
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
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 BLISTER ELLER STRIP

BARNESIKRET BLISTER (Endose)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Instanyl 100 mikrogram nesespray
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
Utilsiktet bruk kan forårsake død.

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 YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (Endose)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Instanyl 200 mikrogram nesespray, 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)

Nesespray, oppløsning

2 endosebeholdere
6 endosebeholdere
8 endosebeholdere
10 endosebeholdere

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til nasal bruk.
Nesespraybeholderen 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

Kun til bruk ved kroniske kreftsmerter når andre opioider brukes.
Utilsiktet bruk kan forårsake alvorlig skade og død.

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
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
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 BLISTER ELLER STRIP

BARNESIKRET BLISTER (Endose)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Instanyl 200 mikrogram nesespray
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
Utilsiktet bruk kan forårsake død.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT/ENDOSE NESESPRAY

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Instanyl 200 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 YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG: DoseGuard

1. LEGEMIDLETS NAVN

Instanyl 50 mikrogram/dose nesespray, 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
Nesespray, oppløsning 3,2 ml
Nesespray, oppløsning 45,3 ml
Nesespray, oppløsning 5,3 ml

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(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 nesesprayen igjen.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kun til bruk ved kroniske kreftsmerter når andre opioider brukes.
Utilsiktet bruk kan forårsake alvorlig skade og død.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Skal ikke fryses.
Skal oppbevares stående.

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
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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 nesespray, oppløsning
fentanyl
Nasal bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

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 nesesprayen igjen.
Utilsiktet bruk kan forårsake død.

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG: DoseGuard

1. LEGEMIDLETS NAVN

Instanyl 100 mikrogram/dose nesespray, 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)

DoseGuard
Nesespray, oppløsning 3,2 ml
Nesespray, oppløsning 45,3 ml
Nesespray, oppløsning 5,3 ml

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(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 nesesprayen igjen.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kun til bruk ved kroniske kreftsmerter når andre opioider brukes.
Utilsiktet bruk kan forårsake alvorlig skade og død.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Skal ikke fryses.
Skal holdes stående.

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
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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 nesespray, oppløsning
fentanyl
Nasal bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

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 nesesprayen igjen.
Utilsiktet bruk kan forårsake død.

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG: DoseGuard

1. LEGEMIDLETS NAVN

Instanyl 200 mikrogram/dose nesespray, 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)

DoseGuard
Nesespray, oppløsning 3,2 ml
Nesespray, oppløsning 4,3 ml
Nesespray, oppløsning 5,3 ml

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(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 nesesprayen igjen.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kun til bruk ved kroniske kreftsmerter når andre opioider brukes.
Utilsiktet bruk kan forårsake alvorlig skade og død.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Skal ikke fryses.
Skal oppbevares stående.

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
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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 nesespray, oppløsning
fentanyl
Nasal bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

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 nesesprayen igjen.
Utilsiktet bruk kan forårsake død.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Instanyl 50 mikrogram/dose nesespray, oppløsning
Instanyl 100 mikrogram/dose nesespray, oppløsning
Instanyl 200 mikrogram/dose nesespray, 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.
- Spør lege, eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- 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
Snakk med lege eller apotek 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 eller noen i familien din noen gang har misbrukt eller vært avhengig av alkohol, reseptbelagte legemidler eller ulovlige rusmidler («avhengighet»).
- du røyker.
- du noen gang har hatt problemer med humøret (depresjon, angst eller personlighetsforstyrrelse) eller har blitt behandlet av en psykiater for andre mentale sykdommer.
- du tar andre beroligende legemidler, som f.eks. benzodiazepiner eller lignende legemidler (se også avsnittet «Andre legemidler og Instanyl»).
- du tar legemidler mot depresjon (antidepressiva) eller legemidler mot psykose (antipsykotika) (se også 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 nesesprayer, f.eks. mot forkjølelse eller allergi.

Søvnrelaterte pusteforstyrrelser
Instanyl kan forårsake søvnrelaterte pusteforstyrrelser, som f.eks. søvnapné (pustestans under søvn) og søvnrelatert hypoksemi (lavt oksygennivå i blodet). Symptomene kan omfatte pustestans under søvn, oppvåkning om natten på grunn av kortpustethet, vansker med å fortsette å sove eller mye døsighet pådagtid. Kontakt lege hvis du eller en annen person observerer disse symptomene. Legen kan vurdere å redusere dosen.

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.

Gjentatt bruk av Instanyl kan føre til avhengighet og misbruk som kan føre til livstruende overdose. Dersom du føler at du blir avhengig av Instanyl, er det viktig at du rådfører deg med legen din.

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

Andre legemidler og Instanyl
Snakk 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:
- Andre legemidler mot smerte og visse smertestillende midler mot nervesmerter (gabapentin og pregabalin).
- legemidler som normalt gjør deg søvnig (har en døsende effekt) som sovemedisiner, beroligende legemidler som benzodiazepiner eller lignende legemidler, legemidler til behandling av angst, antihistaminer (mot allergi) eller beroligende midler, muskelavslappende

midler og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin). Samtidig bruk av slike legemidler og Instanyl kan forårsake risiko for døsighet, dyp sedasjon (kraftig søvnighet) og påvirke pusteevnen (respirasjonsdepresjon). Det kan føre til koma og kan være livstruende. På grunn av dette skal samtidig bruk kun vurderes når andre behandlingsmuligheter ikke er mulige. Imidlertid, hvis legen din forskriver Instanyl sammen med andre beroligende legemidler, skal dose og varighet av den samtidige behandlingen begrenses av legen din.
Du må si fra til legen om alle beroligende legemidler du tar og følge legens doseanbefalinger nøye. Det kan være til hjelp å informere venner eller familie slik at de er klar over tegnene og symptomene nevnt ovenfor. Kontakt lege hvis du får slike symptomer.

- 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 legemider 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 hjertefrekvens, ustabilt 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
Snakk 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, døsighet 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 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 langsom 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 imellom.
- 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 en plutselig, alvorlig allergisk reaksjon med pustevansker, hevelse, ørhet, raske hjerteslag, svette eller tap av bevissthet
- opplever alvorlige pusteproblemer
- har en raslende lyd når du puster inn
- har krampaktige 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, varmefølelse, sterk svetting.

Mindre vanlige (kan berøre inntil 1 av 100 personer):
Søvnløshet, døsighet, 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, smerter i huden, hudkløe, feber.

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):
Allergisk reaksjon, fall, diaré, kramper (anfall), bevisstløshet, hevelser i armer eller bein, se eller høre ting som i virkeligheten ikke er der (hallusinasjoner), delirium (symptomer kan inkludere en kombinasjon av uro, rastløshet, desorientering, forvirring, frykt, se eller høre ting som ikke er der, søvnforstyrrelser, mareritt), legemiddelavhengighet, legemiddelmisbruk, kronisk utmattelse (fatigue), generell uvelhet, abstinenssyndrom (kan inntre ved forekomst av følgende bivirkninger kvalme, oppkast, diaré, angst, kuldegysninger, skjelving og svetting), kortpustethet.

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. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i 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 nesesprayen tilbake i den barnesikre esken etter bruk.
Bruk ikke Instanyl etter utløpsdatoen som er angitt på flasken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevar nesensprayen stående. Skal ikke fryses. Dersom Instanyl nesespray er frosset, kan pumpen sprekke. Dersom du er usikker på hvordan nesesprayen har vært oppbevart, skal du sjekke nesesprayen 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 nesespray, oppløsning. Oppløsningen er klar og fargeløs. Den oppbevares i en brun glassflaske med spraypumpe.
Nesesprayen 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
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Danmark

Tilvirker
Curida AS
Solbærvegen 5
NO-2409 Elverum
Norge

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Italia
Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

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

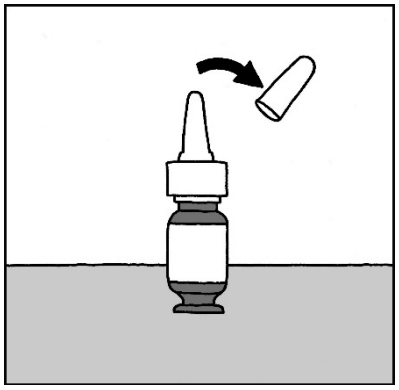
INSTRUKSJONER FOR BRUK AV INSTANYL NESESPRAY

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

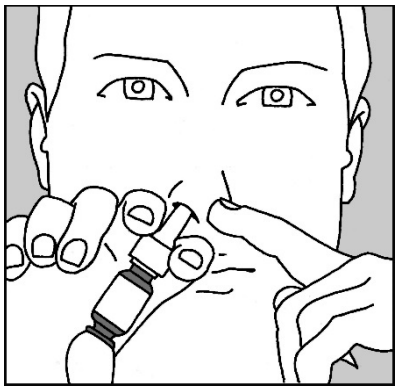
Klargjøring av Instanyl nesespray før bruk:
- Før du bruker nesesprayen for første gang:
  - Den må pumpes (klargjøres) 3 eller 4 ganger inntil det kommer ut en fin spray.

- **Under denne klargjøringsprosessen vil legemiddel bli dusjet ut. Derfor skal du:**
  - **Pumpe nesesprayen i et godt ventilert område.**
  - **Ikke rette nesesprayen mot deg selv og andre personer.**
  - **Ikke rette den mot overflater og gjenstander som kan komme i kontakt med andre personer, spesielt barn.**
- Hvis du ikke har brukt Instanyl på mer enn 7 dager, må pumpen klargjøres på nytt ved å spraye én gang før neste dose tas.

Bruk Instanyl nesespray på følgende måte:
1. Puss nesen dersom den føles tett eller du har en forkjølelse.
2. Sitt eller stå.
3. Ta av beskyttelseshetten.



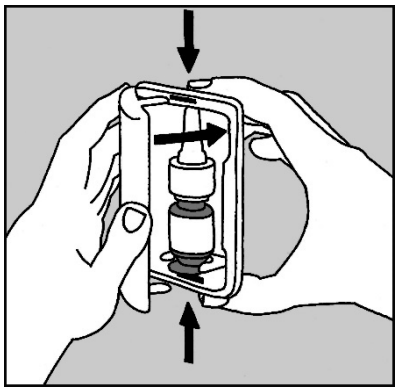
4. Hold nesesprayen loddrett.
5. Bøy hodet litt fremover.
6. Hold for det ene neseboret ved å holde en finger på siden av nesen og før flaskens spiss opp i det andre neseboret (ca. 1 cm). Det spiller ingen rolle hvilket nesebor du bruker. Dersom du må ta én dose til etter 10 minutter for å oppnå tilstrekkelig smertelindring, skal denne dosen tas i det andre neseboret.



7. Trykk pumpen raskt helt ned med to fingre, én gang, mens du puster inn gjennom nesen. Pumpen må trykkes helt ned. Det kan hende at du ikke kjenner dosen i nesen din, men du har fått den når du har trykket på pumpen.
8. Rengjør spissen på nesesprayen etter bruk med et rent papirtørkle, og kast papirtørklet etterpå.

Hvis du etter 10 minutter trenger en ny dose Instanyl for å lindre smertene, gjentar du trinn 1 til 8 i det andre neseboret.

Legg alltid Instanyl tilbake i den barnesikre esken etter bruk. **Oppbevares utilgjengelig for barn.**



Hold oversikt over hvor mange doser du har brukt og hvor mange du har igjen i nesesprayen, ved å bruke dosetellingskortet som følger med Instanyl nesespray. Hver gang du bruker Instanyl nesespray, må du huske at du eller en omsorgsperson må fylle ut informasjonen på kortet.

Hvis Instanyl nesespray er blokkert eller ikke avgir spray ordentlig:

- Hvis den er blokkert, må du rette nesesprayen bort fra deg (og andre mennesker) og skyve pumpen ned med en fast bevegelse. Dermed burde blokkeringen forsvinne.
- Snakk med apoteket dersom nesesprayen fremdeles ikke fungerer som den skal. **Forsøk aldri å reparere nesesprayen selv eller ta den fra hverandre**. Det kan da skje at den kan gi deg feil dose.

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.
- Spør eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- 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
Snakk med lege eller apotek 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 eller noen i familien din noen gang har misbrukt eller vært avhengig av alkohol, reseptbelagte legemidler eller ulovlige rusmidler («avhengighet»).
- du røyker.
- du noen gang har hatt problemer med humøret (depresjon, angst eller personlighetsforstyrrelse) eller har blitt behandlet av en psykiater for andre mentale sykdommer.
- du tar andre beroligende legemidler, som f.eks. benzodiazepiner eller lignende legemidler (se også avsnittet «Andre legemidler og Instanyl»).
- du tar legemidler mot depresjon (antidepressiva) eller legemidler mot psykose (antipsykotika) (se også 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 nesesprayer f.eks. mot forkjølelse eller allergi.

Søvnrelaterte pusteforstyrrelser
Instanyl kan forårsake søvnrelaterte pusteforstyrrelser, som f.eks. søvnapné (pustestans under søvn) og søvnrelatert hypoksemi (lavt oksygennivå i blodet). Symptomene kan omfatte pustestans under søvn, oppvåkning om natten på grunn av kortpustethet, vansker med å fortsette å sove eller mye døsighet på dagtid. Kontakt lege hvis du eller en annen person observerer disse symptomene. Legen kan vurdere å redusere dosen.

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.

Gjentatt bruk av Instanyl kan føre til avhengighet og misbruk som kan føre til livstruende overdose. Dersom du føler at du blir avhengig av Instanyl, er det viktig at du rådfører deg med legen din.

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

Andre legemidler og Instanyl
Snakk 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:
- Andre legemidler mot smerte og visse smertestillende midler mot nervesmerter (gabapentin og pregabalin).
- legemidler som normalt gjør deg søvnig (har en døsende effekt) som sovemedisiner, beroligende legemidler som benzodiazepiner eller lignende legemidler, legemidler til behandling av angst, antihistaminer (mot allergi) eller beroligende midler, muskelavslappende

midler og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin). Samtidig bruk av slike legemidler og Instanyl kan forårsake risiko for døsighet, dyp sedasjon (kraftig søvnighet) og påvirke pusteevnen. Det kan føre til koma og kan være livstruende. På grunn av dette skal samtidig bruk kun vurderes når andre behandlingsmuligheter ikke er mulige.
Imidlertid, hvis legen din forskriver Instanyl sammen med andre beroligende legemidler, skal dose og varighet av den samtidige behandlingen begrenses av legen din.
Du må si fra til legen om alle beroligende legemidler du tar og følge legens doseanbefalinger nøye. Det kan være til hjelp å informere venner eller familie slik at de er klar over tegnene og symptomene nevnt ovenfor. Kontakt lege hvis du får slike symptomer.

- 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 hjertefrekvens, ustabilt 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
Snakk 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, døsighet 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 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 imellom.
- 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 en plutselig, alvorlig allergisk reaksjon med pustevansker, hevelse, ørhet, raske hjerteslag, svette eller tap av bevissthet
- opplever alvorlige pusteproblemer
- har en raslende lyd når du puster inn
- har krampaktige 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, varmefølelse, sterk svetting.

Mindre vanlige (kan berøre inntil 1 av 100 personer):
Søvnløshet, døsighet, 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):
Allergisk reaksjon, fall, diaré, kramper (anfall), bevisstløshet, hevelser i armer eller bein, se eller høre ting som i virkeligheten ikke er der (hallusinasjoner), delirium (symptomer kan inkludere en kombinasjon av uro, rastløshet, desorientering, forvirring, frykt, se eller høre ting som ikke er der, søvnforstyrrelser, mareritt), legemiddelavhengighet,legemiddelmisbruk, kronisk utmattelse (fatigue), generell uvelhet, -abstinenssyndrom (kan inntre ved forekomst av følgende bivirkninger kvalme, oppkast, diaré, angst, kuldegysninger, skjelving og svetting), kortpustethet.

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. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i 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 er den siste dagen i den angitte 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 renset vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Instanyl ser ut og innholdet i pakningen
Instanyl er en nesespray, 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
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Danmark

Tilvirker
Curida AS
Solbærvegen 5
NO-2409 Elverum
Norge

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Italia
Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

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

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

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

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

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

Suomi/Finland
Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 744 051
medinfoEMEA@takeda.com

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

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

INSTRUKSJONER FOR BRUK AV INSTANYL ENDOSE NESESPRAY

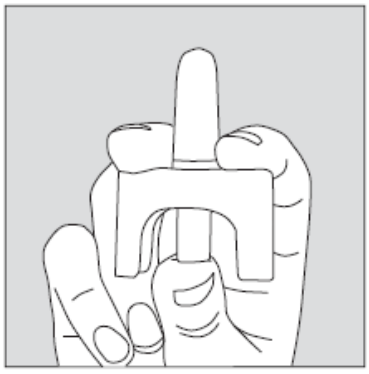
Les følgende instruksjoner grundig for å lære hvordan du skal bruke Instanyl endose nesespray:

- 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 saksesymbolet) for å åpne blisteret. Hold i kanten av folien, dra av folien og ta ut nesesprayen.

- 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 nesesprayen 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 nesespray, oppløsning
Instanyl 100 mikrogram/dose nesespray, oppløsning
Instanyl 200 mikrogram/dose nesespray, 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.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- 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 inneholderopioid (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
Snakk med lege eller apotek 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 eller noen i familien din noen gang har misbrukt eller vært avhengig av alkohol, reseptbelagte legemidler eller ulovlige rusmidler («avhengighet»).
- du røyker.
- du noen gang har hatt problemer med humøret (depresjon, angst eller personlighetsforstyrrelse) eller har blitt behandlet av en psykiater for andre mentale sykdommer.
- du tar andre beroligende legemidler, som f.eks. benzodiazepiner eller lignende legemidler (se også avsnittet «Andre legemidler og Instanyl»).
- du tar legemidler mot depresjon (antidepressiva) eller legemidler mot psykose (antipsykotika) (se også 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 nesesprayer f.eks. mot forkjølelse eller allergi.

Søvnrelaterte pusteforstyrrelser
Instanyl kan forårsake søvnrelaterte pusteforstyrrelser, som f.eks. søvnapné (pustestans under søvn) og søvnrelatert hypoksemi (lavt oksygennivå i blodet). Symptomene kan omfatte pustestans under søvn, oppvåkning om natten på grunn av kortpustethet, vansker med å fortsette å sove eller mye døsighet på dagtid. Kontakt lege hvis du eller en annen person observerer disse symptomene. Legen kan vurdere å redusere dosen.

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.

Gjentatt bruk av Instanyl kan føre til avhengighet og misbruk som kan føre til livstruende overdose. Dersom du føler at du blir avhengig av Instanyl, er det viktig at du rådfører deg med legen din.

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

Andre legemidler og Instanyl
Snakk 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:
- Andre legemidler mot smerte og visse smertestillende midler mot nervesmerter (gabapentin og pregabalin).

- legemidler som normalt gjør deg søvnig (har en døsende effekt) som sovemedisiner, beroligende legemidler som benzodiazepiner eller lignende legemidler, legemidler til behandling av angst, antihistaminer (mot allergi) eller beroligende midler, muskelavslappende midler og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin). Samtidig bruk av slike legemidler og Instanyl kan forårsake risiko for døsighet, dyp sedasjon (kraftig søvnighet) og påvirke pusteevnen. Det kan føre til koma og kan være livstruende. På grunn av dette skal samtidig bruk kun vurderes når andre behandlingsmuligheter ikke er mulige.
  Imidlertid, hvis legen din forskriver Instanyl sammen med andre beroligende legemidler, skal dose og varighet av den samtidige behandlingen begrenses av legen din.
  Du må si fra til legen om alle beroligende legemidler du tar og følge legens doseanbefalinger nøye. Det kan være til hjelp å informere venner eller familie slik at de er klar over tegnene og symptomene nevnt ovenfor. Kontakt lege hvis du får slike symptomer.
- 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 hjertefrekvens, ustabilt 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
Snakk 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, døsighet 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 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 dinhjelpe 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 èn 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 nesesprayen. 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 baksiden av dette pakningsvedlegget for å lære hvordan du skal bruke nesesprayen.

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 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 imellom.

- 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 en plutselig, alvorlig allergisk reaksjon med pustevansker, hevelse, ørhet, raske hjerteslag, svette eller tap av bevissthet
- opplever alvorlige pusteproblemer
- har en raslende lyd når du puster inn
- har krampaktige 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, varmefølelse, sterk svetting.

Mindre vanlige (kan berøre inntil 1 av 100 personer):
Søvnløshet, døsighet, 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, smerter i huden, hudkløe, feber.

Ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data):
Allergisk reaksjon, fall, diaré, kramper (anfall), bevisstløshet, hevelser i armer eller bein, se eller høre ting som i virkeligheten ikke er der (hallusinasjoner), delirium (symptomer kan inkludere en kombinasjon av uro, rastløshet, desorientering, forvirring, frykt, se eller høre ting som ikke er der, søvnforstyrrelser, mareritt), legemiddelavhengighet, legemiddelmisbruk, kronisk utmattelse (fatigue), generell uvelhet, abstinenssyndrom (kan inntre ved forekomst av følgende bivirkninger kvalme, oppkast, diaré, angst, kuldegysninger, skjelving og svetting), kortpustethet.

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. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i 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 nesesprayen igjen.
Bruk ikke Instanyl etter utløpsdatoen som er angitt på flasken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
Oppbevares ved høyst 30 °C. Nesesprayen skal oppbevares stående. Skal ikke fryses. Dersom Instanyl nesespray er frosset, kan pumpen sprekke. Dersom du er usikker på hvordan nesesprayen har vært oppbevart, skal du sjekke nesesprayen 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 nesesprayer skal returneres til apoteket eller kastes i overensstemmelse med andre lokale krav. Eventuelle brukte eller ubrukte nesesprayer 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 nesespray, oppløsning. Oppløsningen er klar og fargeløs. Den leveres i en nesespray med en doseringspumpe, et elektronisk display, en doseteller, en innebygget låsemekanisme og en barnesikret hette.

Nesesprayen kommer i tre forskjellige pakningsstørrelser: 3,2 ml (tilsvarer 20 doser), 4,3 ml (tilsvarer 30 doser) og 5,3 ml (tilsvarer 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
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Danmark

Tilvirker
Curida AS
Solbærvegen 5
NO-2409 Elverum
Norge

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Italia
Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος
TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

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

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

Polska
Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062477
medinfoEMEA@takeda.com

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

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

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

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

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

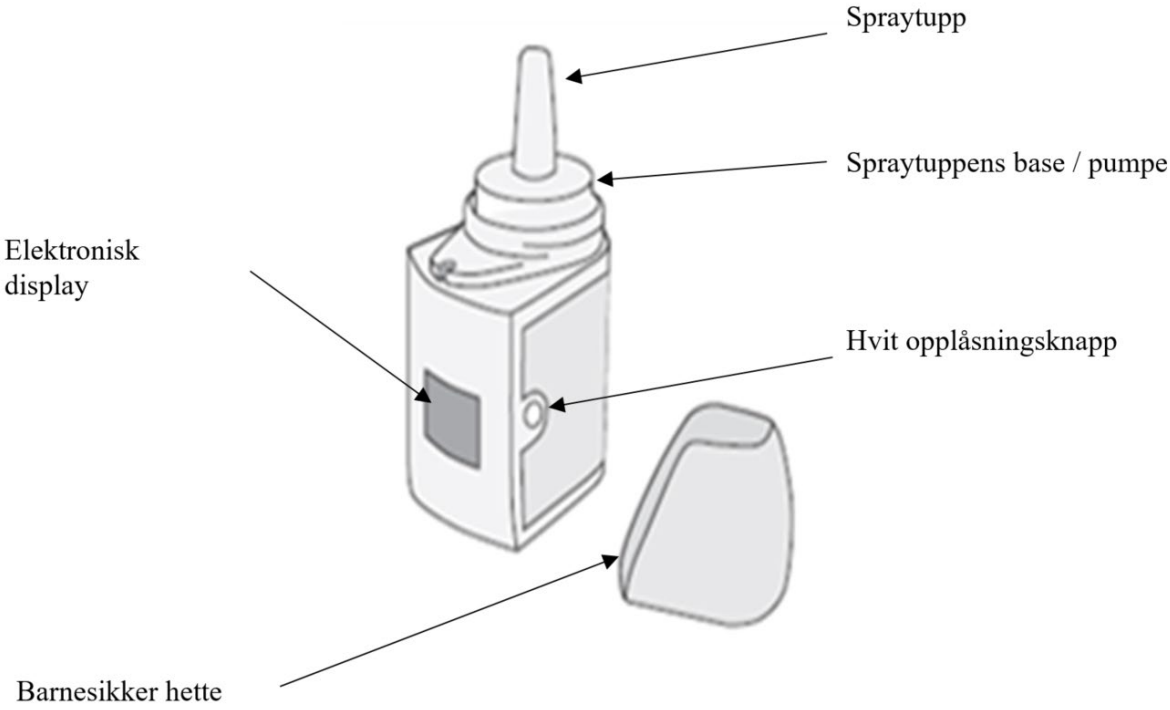
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu.

INSTRUKSJONER FOR BRUK AV INSTANYL

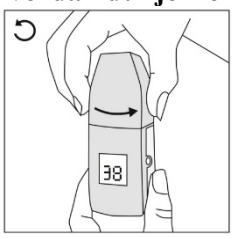
Les følgende instruksjoner grundig for å lære hvordan du skal bruke Instanyl nesespray.

Viktig informasjon før bruk:
- Ikke utfør endringer på enheten
- Pass på at det ikke kommer væske inn i enheten

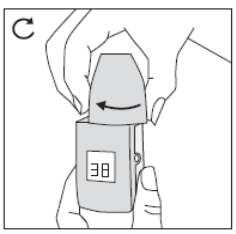
Instanyl nesespray har:
- En innebygget låsefunksjon som kontrollerer hvor ofte nesesprayen kan brukes
- En barnesikret hette som må settes på nesesprayen når nesesprayen ikke er i bruk
- Et elektronisk display som:
  - viser hvor mange ganger man skal pumpe (klargjøre) produktet før bruk
  - viser hvor mange doser det er igjen
  - viser om nesesprayen er låst eller klar til bruk



Hvordan du fjerner og setter på igjen den barnesikre hetten



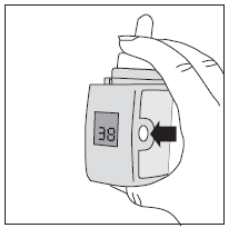
Fjern den barnesikre hetten ved å trykke på begge sider av hetten, og vri den deretter mot klokken og løft den av.



For å sette den barnesikre hetten på igjen, plasserer du den på nesespraytuppen og vrir hetten med klokken. Den barnesikre hetten vil lage en klikkelyd når den sitter på plass.

Sett alltid den barnesikre hetten på nesesprayen igjen etter bruk.

Klargjøring av Instanyl nesespray



Før du bruker nesesprayen for første gang, må den klargjøres helt til displayet viser antall doser.

Instruksjoner for klargjøring av enheten er listet opp nedenfor ("Klargjøringstrinn").

Merk: For å pumpe, plasser to fingre oppå hver side av spraytuppens base og plasser tommelen på undersiden av enheten, og klem.

Advarsel: Under denne klargjøringsprosessen vil litt legemiddel bli dusjet ut. Derfor må du:

- **Utføre klargjøringen i et godt ventilert område.**
- **Ikke rette nesesprayen mot deg selv eller andre personer.**
- **Ikke rette nesesprayen mot overflater og gjenstander som kan komme i kontakt med andre personer, spesielt barn.**
- **Ikke inhalere legemiddel som dusjes ut under klargjøringen.**

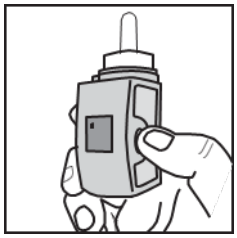


Klargjøringstrinn:

1. Trykk på og slipp opp igjen den hvite knappen på siden av nesesprayen. Displayet vil nå slå seg på og vise "P5".



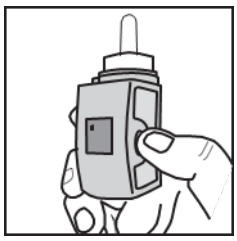
2. Hold nesesprayen loddrett, og spray én gang ut i luften. Displayet viser nå "P4", og et låsesymbol kommer til syne.



3. Når låsesymbolet begynner å blinke, trykker du på og slipper opp igjen den hvite knappen; låsesymbolet vil forsvinne fra displayet.



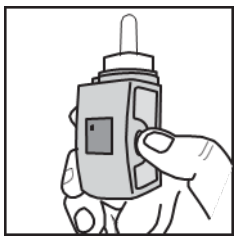
4. Hold nesesprayen loddrett, og spray på nytt nesespray ut i luften. Displayet vil nå vise "P3" og låsesymbolet.



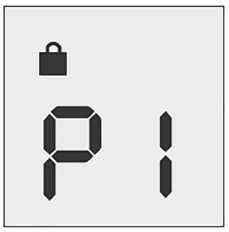
5. Når låsesymbolet begynner å blinke, trykk på og slipp den hvite knappen på siden en gang til; låsesymbolet vil forsvinne fra displayet.



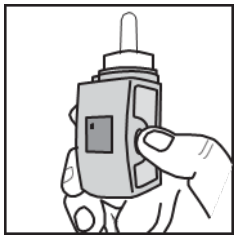
6. Hold nesesprayen loddrett og pump nesesprayen ut i luften en gang til. Displayet vil nå vise "P2" og låsesymbolet.



7. Når låsesymbolet begynner å blinke, trykk på og slipp den hvite knappen på siden en gang til. Låsesymbolet vil forsvinne fra displayet.



8. Hold nesesprayen loddrett og pump nesesprayen ut i luften en gang til. Displayet vil nå vise "P1" og låsesymbolet.



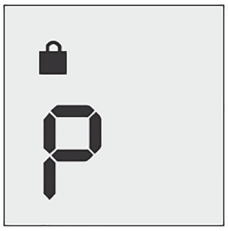
9. Når låsesymbolet begynner å blinke, trykk på og slipp den hvite knappen på siden en gang til; låsesymbolet vil forsvinne fra displayet.



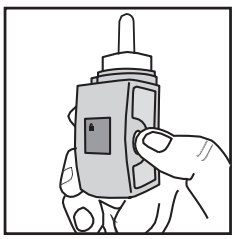
10. Hold nesesprayen loddrett og pump nesesprayen ut i luften en gang til. Displayet vil nå begynne å vise antall doser i nesesprayen (dvs. 20, 30 eller 40 doser) og et blinkende låsesymbol.

Nesesprayen er nå klar til bruk.
Merk: Avhengig av resepten din kan starttallet være 20, 30 eller 40.

Ny klargjøring av Instanyl nesespray (etter 7 dager eller mer)



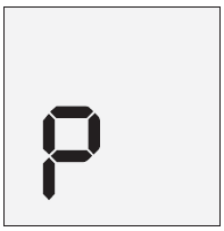
Hvis du ikke har brukt Instanyl på 7 dager eller mer, må nesesprayen klargjøres på nytt ved å pumpe én gang før neste dose skal tas. Dette indikeres med en "P" på displayet.



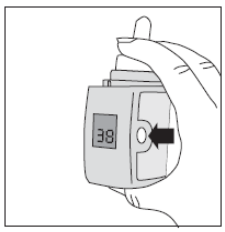
Trinn for ny klargjøring:

1. Ta av hetten.

2. Trykk på og slipp opp igjen den hvite knappen på siden; låsesymbolet vil forsvinne fra displayet.



3. Displayet vil vise en "P" uten låsesymbolet, for å indikere at enheten kan klargjøres.



4. Hold nesesprayen loddrett og pump nesesprayen ut i luften.

Advarsel: Under denne klargjøringsprosessen vil litt legemiddel bli dusjet ut. Derfor må du:

- **Utføre klargjøringen i et godt ventilert område.**
- **Ikke rette nesesprayen mot deg selv eller andre personer.**
- **Ikke rette nesesprayen mot overflater og gjenstander som kan komme i kontakt med andre personer, spesielt barn.**



5. Etter klargjøring viser displayet antall doser som er igjen, og nesesprayen er igjen klar til bruk.

Hvordan du bruker Instanyl nesespray

Nesesprayen kan brukes bare når låsesymbolet ikke vises på displayet.



1. Puss nesen dersom den føles tett eller du er forkjølet.
2. Vask hendene dine.
3. Sitt eller stå oppreist.
4. Hold nesesprayen loddrett.
5. Trykk på og slipp opp igjen den hvite knappen på siden av nesesprayen (det blinkende låsesymbolet forsvinner).
6. Bøy hodet litt fremover.
7. Lukk det ene neseboret ved å sette en finger mot siden av nesen, og før tuppen av nesesprayen inn i det andre neseboret.
8. Bruk to fingre til å trykke pumpen helt ned én gang, mens du puster gjennom nesen.
   Merk: Du vil høre en klikkelyd når pumpen er trykket helt ned og nesesprayen 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 8 **i det andre neseboret**.
11. Rengjør tuppen av nesesprayen med rent tørkepapir etter hver bruk, og kast papiret etterpå.
12. Sett den barnesikre hetten på igjen ved å plassere den på nesespraytuppen og vri hetten med klokken

Husk å trykke på og slippe opp igjen den hvite knappen på siden før du pumper på nesesprayen.

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

Husk å holde nesesprayen loddrett hele tiden.



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

Etter dose nummer to, som kan tas 10 minutter etter den første dosen, vil nesesprayen bli låst. Låsesymbolet kommer til syne på displayet sammen med et tidsur som viser hvor lang tid det er igjen av låseperioden før du kan bruke nesesprayen igjen (hver svarte markering tilsvarer 10 minutter).

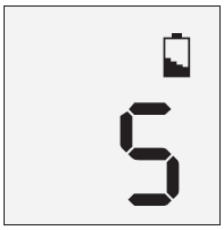
Når denne tiden har gått, begynner låsesymbolet å blinke.
Nesesprayen er nå klar til bruk når neste episode med gjennombruddssmerter kommer.
Du bør vente i 4 timer før du bruker nesesprayen mot gjennombruddssmerter igjen.

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 kreftsmerter må endres.

Når nesesprayen er tom vil displayet vise "0" og låsesymbolet vil vises.

Kassering
Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Brukte eller ubrukte nesesprayer skal returneres til apoteket eller kastes i overensstemmelse med lokale krav. Spør på apoteket for ytterligere veiledning om kasting.



Lavt batteri

Dersom displayet viser et batterisymbol, betyr det at batteriet holder på å bli tomt. Antall doser på displayet vil endres til "5". Dette er det omtrentlige antall doser som kan avleveres fra nesesprayen før batteriet er tomt og displayet slår seg av.
Dersom batterisymbolet vises på displayet, anbefales det at du kontakter legen din eller apoteket for å få en ny nesespray.

Forklaring av symboler på det elektroniske displayet



Nesesprayen må pumpes på 5 ganger (klargjøres) før den kan brukes (se avsnittet "Klargjøring av Instanyl nesespray"). Displayet teller ned etter hver pumping (P5, P4, P3, P2 og P1). Nesesprayen er klar når displayet viser antall doser (dvs. 20, 30 eller 40 doser).

Ved klargjøring; se instruksjonene for sikkerhetsadvarsler ovenfor (Se avsnittet "Klargjøringstrinn" lenger opp).



Nesesprayen har ikke vært brukt på 7 dager eller mer og må klargjøres på nytt før bruk ved å pumpe én gang ut i luften i et godt ventilert område (se nedenfor).

"P"-symbolet vil forsvinne fra displayet når nesesprayen er klargjort på nytt.

Ved ny klargjøring; se instruksjonene for sikkerhetsadvarsler ovenfor (Se avsnittet "Trinn for ny klargjøring" lenger opp).



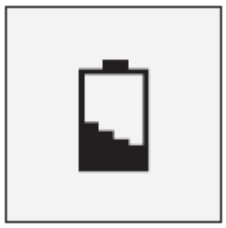
LÅSE-symbol
Nesesprayen er låst og kan ikke brukes.
Når låseperioden er over, vil låsesymbolet begynne å blinke.
Låsesymbolet vil forsvinne fra displayet når den hvite knappen på siden av nesesprayen blir trykket på. Nesesprayen er nå igjen klar til bruk når det oppstår en episode med gjennombruddssmerter.



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. Det anbefales at du venter 4 timer før behandling av neste episode med gjennombruddssmerter. TIDSUR-symbolet vises samtidig med LÅSE-symbolet.



Antall doser som er igjen i nesesprayen vises. Etter hver dose telles det ned med ett tall på displayet. Avhengig av nesesprayen kan starttallet være 20, 30 eller 40.



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 nesesprayen, før det er for lite strøm på batteriet og displayet slås av. Batteriet kan ikke byttes ut, og du må kontakte legen din eller apoteket for å skaffe deg en ny nesespray.

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