

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Instanyl 50 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung

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

Instanyl 100 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung

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

Instanyl 200 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Nasenspray, Lösung (Nasenspray)
Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist von einem Arzt einzuleiten und zu überwachen, der Erfahrung mit einer Opioid-Therapie bei Tumorpatienten hat. Der Arzt muss das Missbrauchspotenzial, das Risiko des nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs, das Suchtpotenzial und die Gefahr der Überdosierung von Fentanyl bedenken (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

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

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

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

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

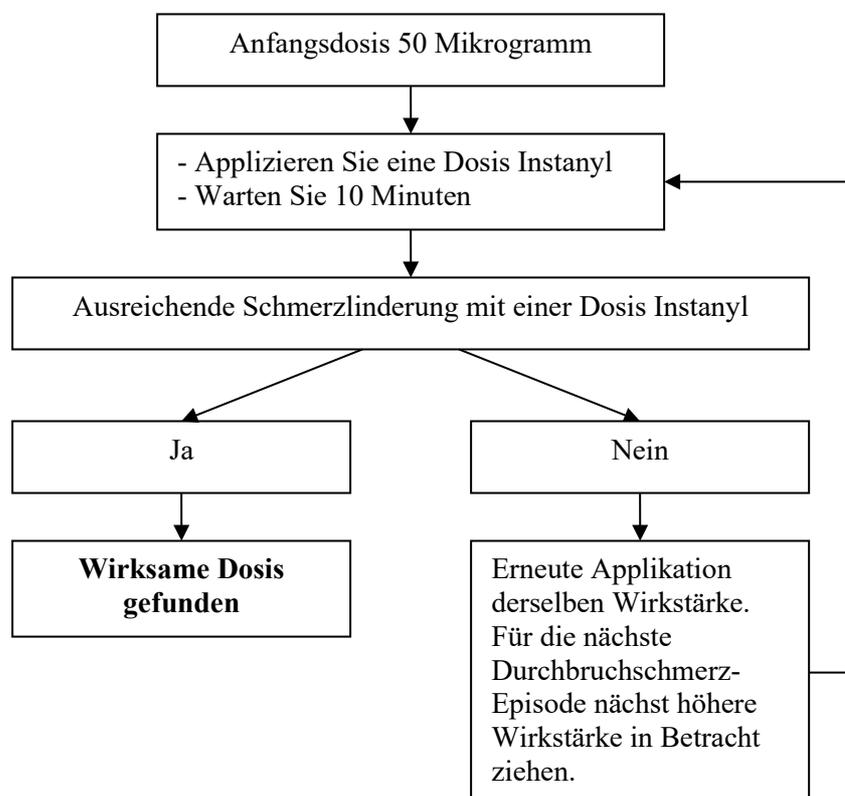
Der Patient sollte während der Dosiseinstellung und auch während der Erhaltungstherapie 4 Stunden warten, bevor eine weitere Durchbruchschmerz-Episode mit Instanyl behandelt wird. In Ausnahmefällen, in denen eine erneute Schmerz-Episode früher auftritt, können Patienten diese Episode mit Instanyl behandeln,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

Dosistitration

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

Titrationsschritte

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



Erhaltungstherapie

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

Dosisanpassung

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

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

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

Behandlungsdauer und -ziele

Vor Beginn der Behandlung mit Instanyl sollte in Übereinstimmung mit den Leitlinien für die Schmerzbehandlung mit dem Patienten eine Behandlungsstrategie vereinbart werden, die die Behandlungsdauer und die Behandlungsziele sowie einen Plan zur Beendigung der Behandlung umfasst. Während der Behandlung sollte es einen häufigen Kontakt zwischen dem Arzt und dem Patienten geben, um die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen, ein Absetzen des Arzneimittels in Erwägung zu ziehen und gegebenenfalls die Dosierungen anzupassen. Bei unzureichender Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Gewöhnung (Toleranz) und eines Fortschreitens der Grunderkrankung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Instanyl sollte nicht länger als notwendig angewendet werden.

Therapiebeendigung

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere und kachektische Patienten

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

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Instanyl ist ausschließlich zur nasalen Anwendung bestimmt.

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

Die Reinigung des Nasensprayaufsatzes ist nach jeder Anwendung erforderlich.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

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

Behandlung akuter Schmerzen, welche keine Durchbruchschmerzen darstellen.

Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die Natriumoxybat enthalten.

Schwere Atemdepression oder schwere obstruktive Lungenerkrankungen.

Vorausgegangene Strahlentherapie im Gesichtsbereich.

Wiederholte Episoden von Epistaxis (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aufgrund der Risiken, einschließlich tödlicher Verläufe, im Zusammenhang mit unbeabsichtigter Anwendung, Falschanwendung und Missbrauch, müssen Patienten und ihre Betreuungspersonen angewiesen werden, Instanyl an einem sicheren und geschützten Ort aufzubewahren, der für Dritte unzugänglich ist.

Atemdepression

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

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

Chronische Lungenerkrankungen

Bei Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen kann Fentanyl häufiger schwere Nebenwirkungen hervorrufen. Bei solchen Patienten können Opioide den Atemantrieb vermindern.

Gefahr bei gleichzeitiger Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen und ähnlichen Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Instanyl mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder ähnlichen Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Gefahr sollte die gleichzeitige Verschreibung von Instanyl mit diesen sedierenden Arzneimitteln Patienten vorbehalten bleiben, für die keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Wird eine gleichzeitige Verschreibung von Instanyl mit sedierenden Arzneimitteln beschlossen, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden, und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In dieser Hinsicht wird dringend empfohlen, die Patienten und ihre Betreuer über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

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

Erhöhter intrakranieller Druck

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

Herzerkrankungen

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

Serotonin-Syndrom

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

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

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

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

Hyperalgesie

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

Nasale Beschwerden

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

Erkältung

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

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Unter der wiederholten Anwendung von Opioiden wie Fentanyl kann sich eine Toleranz und physische und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln.

Die wiederholte Anwendung von Instanyl kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Eine höhere Dosis und eine längere Behandlung mit Opioiden können das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Instanyl kann Überdosierung und/oder Tod zur Folge haben. Das Risiko für die Entwicklung einer Opioidgebrauchsstörung ist erhöht bei Patienten mit Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären (Eltern oder Geschwister) Vorgeschichte, bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) in der Anamnese.

Vor Beginn einer Behandlung mit Instanyl und während der Behandlung sollten mit dem Patienten Behandlungsziele und ein Plan zur Beendigung der Behandlung vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte der Patient außerdem über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, sich an ihren Arzt zu wenden, wenn diese Anzeichen auftreten.

Die Patienten müssen auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühe Nachfrage nach Folgerezepten). Dazu gehört auch die Überprüfung von gleichzeitig angewendeten Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Entzugserscheinungen

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

Schlafbezogene Atemstörungen

Opioide können schlafbezogene Atemstörungen einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer

dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schlafapnoe einher. Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Verringerung der Opioidgesamtdosis in Betracht gezogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die Natriumoxybat oder Fentanyl enthalten, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

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

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

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

Die gleichzeitige Anwendung von Instanyl mit anderen ZNS-dämpfenden Arzneimitteln (einschließlich Opioiden, Sedativa, Hypnotika, Allgemeinanästhetika, Phenothiazinen, Tranquilizern, sedierenden Antihistaminika und Alkohol), Skelettmuskelrelaxanzien sowie Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) kann zusätzlich sedierende Wirkungen hervorrufen: Hypoventilation, Hypotonie, tiefe Sedierung, Atemdepression, Koma oder Tod können auftreten. Daher erfordert die gleichzeitige Anwendung eines dieser Arzneimittel mit Instanyl eine besondere Betreuung und Beobachtung des betroffenen Patienten.

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder ähnlichen Arzneimitteln erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund der additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und die Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Nach einer Langzeitbehandlung kann Fentanyl beim Neugeborenen Entzugsserscheinungen hervorrufen.

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

Stillzeit

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

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

Fertilität

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings ist bekannt, dass Opioid-Analgetika die geistigen und/oder körperlichen Fähigkeiten, die zum Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen notwendig sind, beeinträchtigen. Patienten, die mit Instanyl behandelt werden, sollten angewiesen werden, keine Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen. Instanyl kann Schläfrigkeit, Schwindel, Sehstörungen oder andere Nebenwirkungen hervorrufen, die ihre Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Toleranz

Bei wiederholter Anwendung kann sich eine Gewöhnung (Toleranz) einstellen.

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Instanyl kann auch in therapeutischer Dosierung zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko einer Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Bei Fentanylüberdosierung wurden Fälle von Cheynes-Stokes-Atmung beobachtet, insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte.

Behandlung

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

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Klinische Sicherheit und Wirksamkeit

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

Die klinischen Studien belegen die Wirksamkeit und Sicherheit von Instanyl. Es konnte keine klare Korrelation zwischen der Höhe der Opioid-Basismedikation und den Instanyl Dosierungen nachgewiesen werden. Allerdings haben in der zweiten pivotalen Studie die Patienten, die eine niedrige Opioid-Basismedikation erhielten, mit einer niedrigeren Stärke von Instanyl tendenziell eine wirksamere Schmerzlinderung erreicht als Patienten mit einer höheren Opioid-Basismedikation. Diese Beobachtung zeigte sich am deutlichsten bei Patienten, die Instanyl 50 Mikrogramm erhielten. In klinischen Studien mit Tumorpatienten waren die am häufigsten verwendeten Wirkstärken 100 und 200 Mikrogramm, jedoch sollten Patienten auf die optimale Dosis von Instanyl zur Behandlung von Durchbruchschmerz-Episoden bei einer Krebserkrankung eingestellt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Linearität

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

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

Bioäquivalenz

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Erhältlich in folgenden Aufmachungen:

Instanyl 50 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung

1,8 ml enthalten 0,90 mg Fentanyl entsprechend 10 Dosen mit 50 Mikrogramm
2,9 ml enthalten 1,45 mg Fentanyl entsprechend 20 Dosen mit 50 Mikrogramm
5,0 ml enthalten 2,50 mg Fentanyl entsprechend 40 Dosen mit 50 Mikrogramm

Instanyl 100 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung

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

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

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

Instanyl 200 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung

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

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

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dänemark
medinfoEMEA@takeda.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Instanyl 50 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung

EU/1/09/531/001-003

Instanyl 100 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung

EU/1/09/531/004-006

Instanyl 200 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung

EU/1/09/531/007-009

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Juli 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01. Juli 2019

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Instanyl 50 Mikrogramm, Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis

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

Instanyl 100 Mikrogramm, Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis

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

Instanyl 200 Mikrogramm, Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Nasenspray, Lösung (Nasenspray)
Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist von einem Arzt einzuleiten und zu überwachen, der Erfahrung mit einer Opioid-Therapie bei Tumorpatienten hat.

Der Arzt muss das Missbrauchspotenzial, das Risiko des nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs, das Suchtpotenzial und die Gefahr der Überdosierung von Fentanyl bedenken (siehe Abschnitt 4.4.).

Dosierung

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

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

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

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

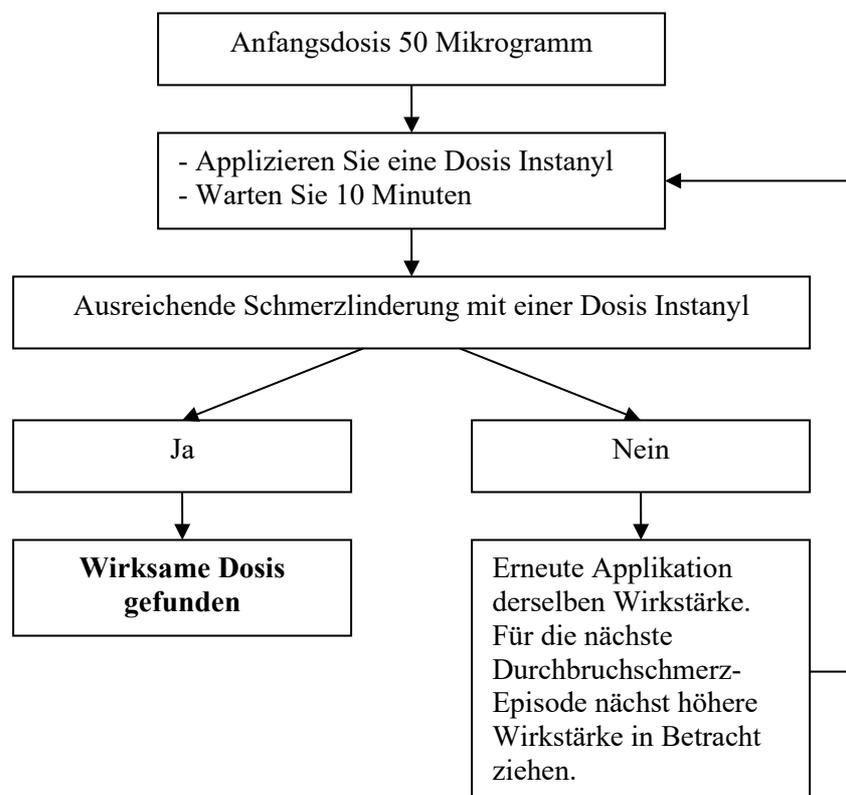
Der Patient sollte während der Dosiseinstellung und auch während der Erhaltungstherapie 4 Stunden warten, bevor eine weitere Durchbruchschmerz-Episode mit Instanyl behandelt wird. In Ausnahmefällen, in denen eine erneute Schmerz-Episode früher auftritt, können Patienten diese Episode mit Instanyl behandeln,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

Dosistitration

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

Titrationsschritte

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



Erhaltungstherapie

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

Dosisanpassung

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

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

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

Behandlungsdauer und -ziele

Vor Beginn der Behandlung mit Instanyl sollte in Übereinstimmung mit den Leitlinien für die Schmerzbehandlung mit dem Patienten eine Behandlungsstrategie vereinbart werden, die die Behandlungsdauer und die Behandlungsziele sowie einen Plan zur Beendigung der Behandlung umfasst. Während der Behandlung sollte es einen häufigen Kontakt zwischen dem Arzt und dem Patienten geben, um die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen, ein Absetzen des Arzneimittels in Erwägung zu ziehen und gegebenenfalls die Dosierungen anzupassen. Bei unzureichender Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Gewöhnung (Toleranz) und eines Fortschreitens der Grunderkrankung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Instanyl sollte nicht länger als notwendig angewendet werden.

Therapiebeendigung

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere und kachektische Patienten

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

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Instanyl ist ausschließlich zur nasalen Anwendung bestimmt.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

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

Behandlung akuter Schmerzen, welche keine Durchbruchschmerzen darstellen.

Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die Natriumoxybat enthalten.

Schwere Atemdepression oder schwere obstruktive Lungenerkrankungen.

Vorausgegangene Strahlentherapie im Gesichtsbereich.

Wiederholte Episoden von Epistaxis (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aufgrund der Risiken, einschließlich tödlicher Verläufe, im Zusammenhang mit unbeabsichtigter Anwendung, Falschanwendung und Missbrauch, müssen Patienten und ihre Betreuungspersonen angewiesen werden, Instanyl an einem sicheren und geschützten Ort aufzubewahren, der für Dritte unzugänglich ist.

Atemdepression

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

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

Chronische Lungenerkrankungen

Bei Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen kann Fentanyl häufiger schwere Nebenwirkungen hervorrufen. Bei solchen Patienten können Opioide den Atemantrieb vermindern.

Gefahr bei gleichzeitiger Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen und ähnlichen Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Instanyl mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder ähnlichen Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Gefahr sollte die gleichzeitige Verschreibung von Instanyl mit diesen sedierenden Arzneimitteln Patienten vorbehalten bleiben, für die keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Wird eine gleichzeitige Verschreibung von Instanyl mit sedierenden Arzneimitteln beschlossen, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden, und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In dieser Hinsicht wird dringend empfohlen, die Patienten und ihre Betreuer über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

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

Erhöhter intrakranieller Druck

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

Herzerkrankungen

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

Serotonin-Syndrom

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

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

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

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

Hyperalgesie

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

Nasale Beschwerden

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

Erkältung

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

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Unter der wiederholten Anwendung von Opioiden wie Fentanyl kann sich eine Toleranz und physische und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln.

Die wiederholte Anwendung von Instanyl kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Eine höhere Dosis und eine längere Behandlung mit Opioiden können das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Instanyl kann Überdosierung und/oder Tod zur Folge haben. Das Risiko für die Entwicklung einer Opioidgebrauchsstörung ist erhöht bei Patienten mit Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären (Eltern oder Geschwister) Vorgeschichte, bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) in der Anamnese.

Vor Beginn einer Behandlung mit Instanyl und während der Behandlung sollten mit dem Patienten Behandlungsziele und ein Plan zur Beendigung der Behandlung vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte der Patient außerdem über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, sich an ihren Arzt zu wenden, wenn diese Anzeichen auftreten.

Die Patienten müssen auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühe Nachfrage nach Folgerezepten). Dazu gehört auch die Überprüfung von gleichzeitig angewendeten Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Entzugserscheinungen

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

Schlafbezogene Atemstörungen

Opioide können schlafbezogene Atemstörungen einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schlafapnoe einher. Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Verringerung der Opioidgesamtdosis in Betracht gezogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die Natriumoxybat oder Fentanyl enthalten, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

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

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

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

Die gleichzeitige Anwendung von Instanyl mit anderen ZNS-dämpfenden Arzneimitteln (einschließlich Opioiden, Sedativa, Hypnotika, Allgemeinanästhetika, Phenothiazinen, Tranquilizern, sedierenden Antihistaminika und Alkohol), Skelettmuskelrelaxanzien sowie Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) kann zusätzlich sedierende Wirkungen hervorrufen: Hypoventilation, Hypotonie, tiefe Sedierung, Atemdepression, Koma oder Tod können auftreten. Daher erfordert die gleichzeitige Anwendung eines dieser Arzneimittel mit Instanyl eine besondere Betreuung und Beobachtung des betroffenen Patienten.

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder ähnlichen Arzneimitteln erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund der additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und die Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Nach einer Langzeitbehandlung kann Fentanyl beim Neugeborenen Entzugserscheinungen hervorrufen.

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings ist bekannt, dass Opioid-Analgetika die geistigen und/oder körperlichen Fähigkeiten, die zum Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen notwendig sind, beeinträchtigen. Patienten, die mit Instanyl behandelt werden, sollten angewiesen werden, keine Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen. Instanyl kann Schläfrigkeit, Schwindel, Sehstörungen oder andere Nebenwirkungen hervorrufen, die ihre Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Toleranz

Bei wiederholter Anwendung kann sich eine Gewöhnung (Toleranz) einstellen.

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Instanyl kann auch in therapeutischer Dosierung zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko einer Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Bei Fentanylüberdosierung wurden Fälle von Cheynes-Stokes-Atmung beobachtet, insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte.

Behandlung

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

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Klinische Sicherheit und Wirksamkeit

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

Die klinischen Studien belegen die Wirksamkeit und Sicherheit von Instanyl. Es konnte keine klare Korrelation zwischen der Höhe der Opioid-Basismedikation und den Instanyl Dosierungen nachgewiesen werden. Allerdings haben in der zweiten pivotalen Studie die Patienten, die eine niedrige Opioid-Basismedikation erhielten, mit einer niedrigeren Stärke von Instanyl tendenziell eine wirksamere Schmerzlinderung erreicht als Patienten mit einer höheren Opioid-Basismedikation. Diese Beobachtung zeigte sich am deutlichsten bei Patienten, die Instanyl 50 Mikrogramm erhielten. In klinischen Studien mit Tumorpatienten waren die am häufigsten verwendeten Wirkstärken 100 und 200 Mikrogramm, jedoch sollten Patienten auf die optimale Dosis von Instanyl zur Behandlung von Durchbruchschmerz-Episoden bei einer Krebserkrankung eingestellt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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

Untersuchung der Dosisproportionalität wurden jedoch auch höhere T_{\max} -Werte bei gesunden Probanden beobachtet.

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Linearität

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

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

Bioäquivalenz

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

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

Instanyl 100 Mikrogramm, Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis
3 Jahre.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungsgrößen: 2, 6, 8 und 10 Einzeldosisbehältnisse

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dänemark
medinfoEMEA@takeda.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

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

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Juli 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01. Juli 2019

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Instanyl 50 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung

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

Instanyl 100 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung

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

Instanyl 200 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist von einem Arzt einzuleiten und zu überwachen, der Erfahrung mit einer Opioid-Therapie bei Tumorpatienten hat. Der Arzt muss das Missbrauchspotenzial, das Risiko des nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs, das Suchtpotenzial und die Gefahr der Überdosierung von Fentanyl bedenken (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

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

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

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

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

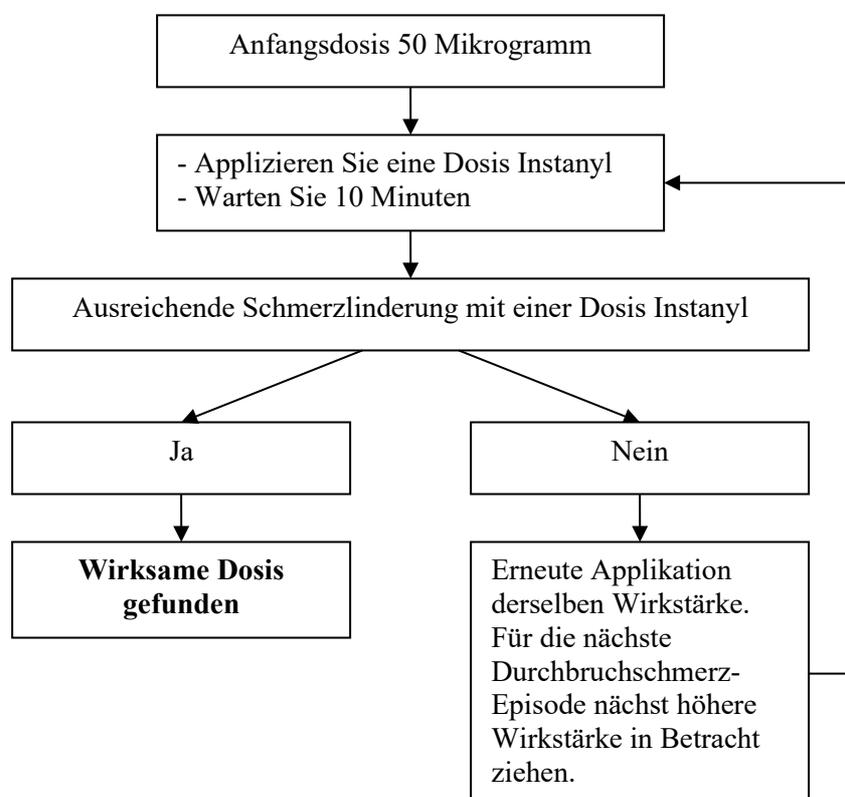
Der Patient sollte während der Dosiseinstellung und auch während der Erhaltungstherapie 4 Stunden warten, bevor eine weitere Durchbruchschmerz-Episode mit Instanyl behandelt wird. In Ausnahmefällen, in denen eine erneute Schmerz-Episode früher auftritt, können Patienten diese Episode mit Instanyl behandeln,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

Dosistitration

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

Titrationsschritte

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



Erhaltungstherapie

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

Dosisanpassung

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

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

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

Behandlungsdauer und -ziele

Vor Beginn der Behandlung mit Instanyl sollte in Übereinstimmung mit den Leitlinien für die Schmerzbehandlung mit dem Patienten eine Behandlungsstrategie vereinbart werden, die die Behandlungsdauer und die Behandlungsziele sowie einen Plan zur Beendigung der Behandlung umfasst. Während der Behandlung sollte es einen häufigen Kontakt zwischen dem Arzt und dem Patienten geben, um die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen, ein Absetzen des Arzneimittels in Erwägung zu ziehen und gegebenenfalls die Dosierungen anzupassen. Bei unzureichender Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Gewöhnung (Toleranz) und eines Fortschreitens der Grunderkrankung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Instanyl sollte nicht länger als notwendig angewendet werden.

Therapiebeendigung

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere und kachektische Patienten

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

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Instanyl ist ausschließlich zur nasalen Anwendung bestimmt.

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

Die Reinigung des Nasensprayaufsatzes ist nach jeder Anwendung erforderlich.

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

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

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

Behandlung akuter Schmerzen, welche keine Durchbruchschmerzen darstellen.

Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die Natriumoxybat enthalten.

Schwere Atemdepression oder schwere obstruktive Lungenerkrankungen.

Vorausgegangene Strahlentherapie im Gesichtsbereich.

Wiederholte Episoden von Epistaxis (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aufgrund der Risiken, einschließlich tödlicher Verläufe, im Zusammenhang mit unbeabsichtigter Anwendung, Falschanwendung und Missbrauch, müssen Patienten und ihre Betreuungspersonen angewiesen werden, Instanyl an einem sicheren und geschützten Ort aufzubewahren, der für Dritte unzugänglich ist.

Atemdepression

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

Schmerzpatienten, die eine regelmäßige Opioid-Therapie erhalten, entwickeln eine Toleranz gegenüber Atemdepression. Daher kann das Risiko einer Atemdepression bei diesen Patienten

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

Chronische Lungenerkrankungen

Bei Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen kann Fentanyl häufiger schwere Nebenwirkungen hervorrufen. Bei solchen Patienten können Opioide den Atemtrieb vermindern.

Gefahr bei gleichzeitiger Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen und ähnlichen Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Instanyl mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder ähnlichen Arzneimitteln kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Gefahr sollte die gleichzeitige Verschreibung von Instanyl mit diesen sedierenden Arzneimitteln Patienten vorbehalten bleiben, für die keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Wird eine gleichzeitige Verschreibung von Instanyl mit sedierenden Arzneimitteln beschlossen, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden, und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In dieser Hinsicht wird dringend empfohlen, die Patienten und ihre Betreuer über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

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

Erhöhter intrakranieller Druck

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

Herzerkrankungen

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

Serotonin-Syndrom

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

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

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

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

Hyperalgesie

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

Nasale Beschwerden

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

Erkältung

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

Toleranz und Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Unter der wiederholten Anwendung von Opioiden wie Fentanyl kann sich eine Toleranz und physische und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln.

Die wiederholte Anwendung von Instanyl kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Eine höhere Dosis und eine längere Behandlung mit Opioiden können das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Instanyl kann Überdosierung und/oder Tod zur Folge haben. Das Risiko für die Entwicklung einer Opioidgebrauchsstörung ist erhöht bei Patienten mit Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären (Eltern oder Geschwister) Vorgeschichte, bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) in der Anamnese.

Vor Beginn einer Behandlung mit Instanyl und während der Behandlung sollten mit dem Patienten Behandlungsziele und ein Plan zur Beendigung der Behandlung vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte der Patient außerdem über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, sich an ihren Arzt zu wenden, wenn diese Anzeichen auftreten.

Die Patienten müssen auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühe Nachfrage nach Folgerezepten). Dazu gehört auch die Überprüfung von gleichzeitig angewendeten Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

Entzugserscheinungen

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

Schlafbezogene Atemstörungen

Opioide können schlafbezogene Atemstörungen einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schlafapnoe einher. Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Verringerung der Opioidgesamtdosis in Betracht gezogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die Natriumoxybat oder Fentanyl enthalten, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

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

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

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

Die gleichzeitige Anwendung von Instanyl mit anderen ZNS-dämpfenden Arzneimitteln (einschließlich Opioiden, Sedativa, Hypnotika, Allgemeinanästhetika, Phenothiazinen, Tranquilizern, sedierenden Antihistaminika und Alkohol), Skelettmuskelrelaxanzien sowie Gabapentinoiden (Gabapentin und Pregabalin) kann zusätzlich sedierende Wirkungen hervorrufen: Hypoventilation, Hypotonie, tiefe Sedierung, Atemdepression, Koma oder Tod können auftreten. Daher erfordert die gleichzeitige Anwendung eines dieser Arzneimittel mit Instanyl eine besondere Betreuung und Beobachtung des betroffenen Patienten.

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder ähnlichen Arzneimitteln erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund der additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und die Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Nach einer Langzeitbehandlung kann Fentanyl beim Neugeborenen Entzugsserscheinungen hervorrufen.

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

Stillzeit

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

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

Fertilität

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings ist bekannt, dass Opioid-Analgetika die geistigen und/oder körperlichen Fähigkeiten, die zum Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen notwendig sind, beeinträchtigen. Patienten, die mit Instanyl behandelt werden, sollten angewiesen werden, keine Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen. Instanyl kann Schläfrigkeit, Schwindel, Sehstörungen oder andere Nebenwirkungen hervorrufen, die ihre Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Toleranz

Bei wiederholter Anwendung kann sich eine Gewöhnung (Toleranz) einstellen.

Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Instanyl kann auch in therapeutischer Dosierung zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko einer Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Bei Fentanylüberdosierung wurden Fälle von Cheynes-Stokes-Atmung beobachtet, insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte.

Behandlung

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

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Klinische Sicherheit und Wirksamkeit

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

Die klinischen Studien belegen die Wirksamkeit und Sicherheit von Instanyl. Es konnte keine klare Korrelation zwischen der Höhe der Opioid-Basismedikation und den Instanyl Dosierungen nachgewiesen werden. Allerdings haben in der zweiten pivotalen Studie die Patienten, die eine niedrige Opioid-Basismedikation erhielten, mit einer niedrigeren Stärke von Instanyl tendenziell eine wirksamere Schmerzlinderung erreicht als Patienten mit einer höheren Opioid-Basismedikation. Diese Beobachtung zeigte sich am deutlichsten bei Patienten, die Instanyl 50 Mikrogramm erhielten. In klinischen Studien mit Tumorpatienten waren die am häufigsten verwendeten Wirkstärken 100 und 200 Mikrogramm, jedoch sollten Patienten auf die optimale Dosis von Instanyl zur Behandlung von Durchbruchschmerz-Episoden bei einer Krebserkrankung eingestellt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Klinische Daten zeigen, dass Fentanyl sehr schnell durch die Nasenschleimhaut resorbiert wird. Nach Applikation von Instanyl in Einzeldosen von 50 bis 200 Mikrogramm Fentanyl pro Dosis wird bei opioidtoleranten Tumorpatienten die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von 0,35 bis 1,2 ng/ml

schnell erreicht. Die korrelierende mittlere T_{max} beträgt 12 - 15 Minuten. In einer Studie zur Untersuchung der Dosisproportionalität wurden jedoch auch höhere T_{max} -Werte bei gesunden Probanden beobachtet.

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Linearität

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

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

Bioäquivalenz

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
Nicht einfrieren.
Aufrecht lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Erhältlich in folgenden Aufmachungen:

Instanyl 50 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung, DoseGuard

3,2 ml enthalten 1,60 mg Fentanyl entsprechend 20 Dosen mit 50 Mikrogramm
4,3 ml enthalten 2,15 mg Fentanyl entsprechend 30 Dosen mit 50 Mikrogramm
5,3 ml enthalten 2,65 mg Fentanyl entsprechend 40 Dosen mit 50 Mikrogramm

Instanyl 100 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung, DoseGuard

3,2 ml enthalten 3,20 mg Fentanyl entsprechend 20 Dosen mit 100 Mikrogramm
4,3 ml enthalten 4,30 mg Fentanyl entsprechend 30 Dosen mit 100 Mikrogramm
5,3 ml enthalten 5,30 mg Fentanyl entsprechend 40 Dosen mit 100 Mikrogramm

Instanyl 200 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung, DoseGuard

3,2 ml enthalten 6,40 mg Fentanyl entsprechend 20 Dosen mit 200 Mikrogramm
4,3 ml enthalten 8,60 mg Fentanyl entsprechend 30 Dosen mit 200 Mikrogramm
5,3 ml enthalten 10,60 mg Fentanyl entsprechend 40 Dosen mit 200 Mikrogramm

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dänemark
medinfoEMEA@takeda.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Instanyl 50 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung.
EU/1/09/531/023-025

Instanyl 100 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung.
EU/1/09/531/027-029

Instanyl 200 Mikrogramm/Dosis, Nasenspray, Lösung.
EU/1/09/531/031-033

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Juli 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01. Juli 2019

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

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

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Curida AS
Solbærvegen 5
NO-2409 Elverum
Norwegen

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

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

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

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

Das Schulungsmaterial für Patienten enthält das Folgende:

- Informationsbroschüre für Patienten
- Leitfaden für Patienten/Pflegende
- Erweiterte digitale Zugangsinformationen

Leitfaden für Patienten/Pflegende

- Anweisung, Instanyl nur anzuwenden, wenn die Patienten/Pflegepersonen geeignete Informationen über die Anwendung des Nasensprays und über Vorsichtsmaßnahmen erhalten haben.
- Erklärung der Indikation
- Erläuterung der Durchbruchschmerzen, der Schmerzwahrnehmung der Patienten und der Schmerzbehandlung.
- Erklärung von Off-Label-Anwendung, Falschanwendung, Missbrauch, Medikationsfehler, Überdosierung, Tod und Abhängigkeit/Sucht.
- Definition eines Patienten, bei dem das Risiko einer Überdosierung, einer Falschanwendung, eines Missbrauchs, einer Abhängigkeit/Sucht besteht, zur Information der Verordner/Apotheker.
- Instanyl Nasenspray nicht zur Behandlung anderer kurzzeitiger Schmerzen oder Schmerzzustände und/oder zur Behandlung von mehr als 4 Durchbruchschmerz-Episoden bei Krebs pro Tag anzuwenden (Abschnitt 3 der Gebrauchsinformation).
- Formulierungen sind nicht austauschbar.
- Notwendigkeit, sich bei Fragen an den Verordner/Apotheker zu wenden.

Wie ist Instanyl anzuwenden?

- Anwendungshinweise für das Nasenspray
- Anleitung zum Öffnen und Schließen der kindergesicherten Verpackung (für das Mehrfachdosis-Nasenspray), der kindergesicherten Kappe (für das Mehrfachdosis-Nasenspray DoseGuard) oder der Blisterpackung (für das Einzeldosis-Nasenspray).
- Für das Mehrfachdosis-Nasenspray und das Mehrfachdosis-Nasenspray DoseGuard: Informationen zum Dosis-Zählsystem.
- Für das Mehrfachdosis-Nasenspray oder das Mehrfachdosis-Nasenspray DoseGuard: alle nicht verwendeten Nasensprays oder leeren Spraybehältnisse müssen systematisch entsprechend den örtlichen Vorschriften zurückgegeben werden.
- Für das Einzeldosis-Nasenspray müssen nicht verwendete oder leere Spraybehältnisse entsprechend den örtlichen Vorschriften zurückgegeben werden.
- Ratschläge zum Auffinden digitaler Informationen und Anleitungsvideos.

Das Schulungsmaterial für Ärzte enthält das Folgende:

- Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) und die Gebrauchsinformation
- Leitfaden für Ärzte
- Verschreibungs-Checkliste
- Erweiterte digitale Zugangsinformationen

Leitfaden für Ärzte

- Die Behandlung muss von einem Arzt eingeleitet/überwacht werden, der Erfahrung im Umgang mit der Opioidtherapie bei Krebspatienten hat, insbesondere beim Übergang vom Krankenhaus nach Hause.
- Erklärung von Off-Label-Anwendung (d.h. Indikation, Alter) sowie der schwerwiegenden Risiken von Falschanwendung, Missbrauch, Medikationsfehlern, Überdosierung, Tod und Sucht.
- Notwendigkeit der Kommunikation mit Patienten/Betreuern:
 - Behandlungsmanagement und Risiken von Missbrauch und Abhängigkeit.

- Notwendigkeit einer regelmäßigen Überprüfung durch die Verordner.
- Ermutigung zur Meldung aller Probleme bei der Durchführung der Behandlung.
- Feststellung *und* Überwachung von Patienten, bei denen vor und während der Behandlung das Risiko eines Missbrauchs bzw. der missbräuchlichen Verwendung besteht, zur Erkennung der Hauptmerkmale von Opioidmissbrauch: Unterscheidungsmerkmale von opioidbedingten Nebenwirkungen und Opioidmissbrauch.
- Bedeutung der Meldung von Off-Label-Anwendung, Falschanwendung, Missbrauch, Abhängigkeit und Überdosierung
- Notwendigkeit einer auf den jeweiligen Patienten abgestimmten Behandlung, wenn Opioidmissbrauch festgestellt wird.

Verordner von Fentanyl Nasenspray müssen Patienten kritisch auswählen und über Folgendes aufklären:

- Anwendungshinweise für das Nasenspray.
- Anleitung zum Öffnen und Schließen der kindergesicherten Verpackung (für das Mehrfachdosis-Nasenspray), der kindergesicherten Kappe (für das Mehrfachdosis-Nasenspray DoseGuard) oder zum Öffnen der Blisterpackung (für das Einzeldosis-Nasenspray).
- Informationen zum Dosis-Zählsystem, die in der Kennzeichnung und im Schulungsmaterial für das Mehrfachdosis-Nasenspray enthalten sind.
- Für das Mehrfachdosis-Nasenspray und das Mehrfachdosis-Nasenspray (DoseGuard), dass alle nicht verwendeten Nasensprays oder leeren Spraybehältnisse systematisch entsprechend den örtlichen Vorschriften zurückgegeben werden müssen.
- Für das Einzeldosis-Nasenspray, dass alle nicht verwendeten Nasensprays systematisch entsprechend den örtlichen Vorschriften zurückgegeben werden müssen.
- Niemals Medikamente weitergeben oder den Zweck ihrer Verwendung abändern.
- Aktualisierte Informationen in der Packungsbeilage, einschließlich Hyperalgesie, Anwendung während der Schwangerschaft, Arzneimittelwechselwirkungen, wie mit Benzodiazepinen, iatrogenen Sucht, Entzug und Abhängigkeit.
- Verordner müssen die Checkliste für Verordner verwenden.

Verschreibungs-Checkliste

Vor der Verschreibung von Instanyl erforderliche Maßnahmen. Die folgenden Punkte müssen in ihrer Gesamtheit abgearbeitet worden sein, bevor Instanyl als Einzel- oder Mehrfachdosis-Nasenspray oder das Mehrfachdosis-Nasenspray DoseGuard verschrieben werden darf:

- Sicherstellen, dass alle Elemente der zugelassenen Indikation erfüllt sind.
- Dem Patienten bzw. der Pflegeperson Anweisungen für die Anwendung des Nasensprays geben.
- Nur für das Einzeldosis-Nasenspray: Der Patient muss über die Art der Einmalanwendung des Nasensprays informiert worden sein (jedes Nasenspray enthält nur eine Dosis, und der Kolben sollte erst gedrückt werden, wenn die Sprühspitze in die Nase eingeführt ist; es darf vor der Anwendung nicht getestet werden).
- Sicherstellen, dass der Patient die Packungsbeilage im Instanyl-Karton liest.
- Der Patient muss die mitgelieferte Instanyl-Patientenbroschüre, in der die folgenden Punkte abgedeckt werden, erhalten:
 - Krebs und Schmerzen.
 - Instanyl. Worum handelt es sich? Wie wird es verwendet?
 - Instanyl. Risiken des Missbrauchs.
- Der Patient muss Informationen zum Öffnen der kindergesicherten Blisterpackung (bei Instanyl im Einzeldosisbehältnis) oder der kindergesicherten Verpackung (bei Instanyl im Mehrfachdosisbehältnis) oder der kindergesicherten Kappe (für das Mehrfachdosis-Nasenspray DoseGuard), wie in der Patientenbroschüre „Instanyl Worum handelt es sich? Wie wird es verwendet?“ beschrieben, erhalten haben.
- Erklärung der Risiken der Anwendung von mehr als der empfohlenen Menge an Instanyl.
- Erklärung der Verwendung der Dosisüberwachungskarten.

- Information des Patienten über die Anzeichen einer Fentanyl-Überdosierung und die Notwendigkeit sofortiger medizinischer Hilfe.
- Erklärung der sicheren Aufbewahrung und der Notwendigkeit, das Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufzubewahren.
- Erklärung der ordnungsgemäßen Entsorgung des Instanyl-Nasensprays im Einzel- oder Mehrfachdosisbehältnis oder des Mehrfachdosis-Nasensprays DoseGuard.
- Erinnerung des Patienten bzw. der Pflegeperson, dass sie sich an ihren Arzt wenden sollten, wenn sie Fragen oder Bedenken in Bezug auf Anwendung von Instanyl oder die damit verbundenen Risiken von Falschanwendung und Missbrauch haben.

Das Schulungsmaterial für den Apotheker enthält das Folgende:

- Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) und die Packungsbeilage
- Leitfaden für Apotheker
- Checkliste für die Abgabe
- Erweiterte digitale Zugangsinformationen

Leitfaden für Apotheker

- Die Behandlung muss von einem Arzt eingeleitet/überwacht werden, der Erfahrung im Umgang mit der Opioidtherapie bei Krebspatienten hat, insbesondere beim Übergang vom Krankenhaus nach Hause.
- Erklärung von Off-Label-Anwendung (d.h. Indikation, Alter) sowie der schwerwiegenden Risiken von Falschanwendung, Missbrauch, Medikationsfehlern, Überdosierung, Tod und Abhängigkeit/Sucht.
- Notwendigkeit der Kommunikation mit Patienten/Betreuern:
 - Behandlungsmanagement und Risiken von Missbrauch und Abhängigkeit.
 - Notwendigkeit einer regelmäßigen Überprüfung durch die Verordner.
 - Ermutigung zur Meldung aller Probleme bei der Durchführung der Behandlung.
- Überwachung von Patienten, bei denen das Risiko des Missbrauchs und der missbräuchlichen Verwendung während der Behandlung besteht, zur Erkennung der Hauptmerkmale von Opioidmissbrauch: Unterscheidungsmerkmale von opioidbedingten Nebenwirkungen und Opioidmissbrauch.
- Bedeutung der Meldung von Off-Label-Anwendung, Falschanwendung, Missbrauch, Abhängigkeit/Sucht und Überdosierung.
- Der Arzt sollte bei Verdacht auf Opioidmissbrauch verständigt werden.
- Der Apotheker muss mit dem Schulungsmaterial vertraut sein, bevor es dem Patienten ausgehändigt wird.
- Instanyl-Nasenspray ist nicht mit anderen Fentanyl-Arzneimitteln austauschbar

Der Instanyl-Nasenspray ausgebende Apotheker muss die Patienten zu Folgendem beraten:

- Anwendungshinweise für das Nasenspray-Gerät.
- Eine Anleitung zum Öffnen und Schließen der kindergesicherten Verpackung (für das Mehrfachdosis-Nasenspray), der kindergesicherten Kappe (für das Mehrfachdosis-Nasenspray DoseGuard) oder der Blisterpackung (für das Einzeldosis-Nasenspray).
- DoseGuard Informationen zum Dosis-Zählsystem, die in der Kennzeichnung und im Schulungsmaterial für das Mehrfachdosis-Nasenspray oder für das Mehrfachdosis-Nasenspray enthalten sind.
- Zur Vorbeugung gegen Diebstahl und Missbrauch von Instanyl-Nasenspray muss der Apotheker Patienten darüber informieren, dass das Nasenspray an einem sicheren Ort aufzubewahren ist, um einen Missbrauch oder das Entwenden zu verhindern.
- Für das Mehrfachdosis-Nasenspray oder das Mehrfachdosis-Nasenspray DoseGuard, dass alle nicht verwendeten Nasensprays oder leere Spraybehältnisse systematisch entsprechend den örtlichen Vorschriften zurückgegeben werden müssen.

- Für das Einzeldosis-Nasenspray, dass alle nicht verwendeten Nasensprays systematisch entsprechend den örtlichen Vorschriften zurückgegeben werden müssen.
- Apotheker müssen die Checkliste für Apotheker verwenden.

Checkliste für die Abgabe

Erforderliche Maßnahmen vor der Abgabe von Instanyl. Die folgenden Punkte müssen in ihrer Gesamtheit abgearbeitet worden sein, bevor Instanyl als Einzel- oder Mehrfachdosis-Nasenspray oder Mehrfachdosis-Nasenspray DoseGuard abgegeben werden darf:

- Sicherstellen, dass alle Elemente der zugelassenen Indikation erfüllt sind.
- Dem Patienten bzw. der Pflegeperson Anweisungen für die Anwendung des Nasensprays geben.
- Nur für das Einzeldosis-Nasenspray: Der Patient muss über die Art der Einmalanwendung des Nasensprays informiert worden sein (jedes Nasenspray enthält nur eine Dosis, und der Kolben sollte erst gedrückt werden, wenn die Sprühspitze in die Nase eingeführt ist; es darf vor der Anwendung nicht getestet werden).
- Sicherstellen, dass der Patient die Packungsbeilage im Instanyl-Karton für Einzel- oder Mehrfachdosis oder Mehrfachdosis-Nasenspray DoseGuard liest.
- Der Patient muss die mitgelieferte Instanyl-Patientenbroschüre, in der die folgenden Punkte abgedeckt werden, erhalten:
 - Krebs und Schmerzen.
 - Instanyl. Worum handelt es sich? Wie wird es verwendet?
 - Instanyl. Risiken des Missbrauchs.
- Der Patient muss Informationen zum Öffnen der kindergesicherten Blisterpackung (bei Einzeldosis-Instanyl) oder der kindergesicherten Verpackung (bei Mehrfachdosis-Instanyl), wie in der Patientenbroschüre „Instanyl Worum handelt es sich? Wie wird es verwendet?“ beschrieben, erhalten haben.
- Erklärung der Risiken der Anwendung von mehr als der empfohlenen Menge an Instanyl.
- Erklärung der Verwendung der Dosisüberwachungskarten.
- Information des Patienten über die Anzeichen einer Fentanyl-Überdosierung und die Notwendigkeit sofortiger medizinischer Hilfe.
- Erklärung der sicheren Aufbewahrung und die Notwendigkeit, es für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Erklärung der ordnungsgemäßen Entsorgung des Instanyl-Nasensprays als Einzel- oder Mehrfachdosis oder der kindergesicherten Kappe (für das Mehrfachdosis-Nasenspray DoseGuard).

Digitaler Zugang zu Schulungsmaterial

Der digitale Zugang zu allen Aktualisierungen des Schulungsmaterials wird erweitert. Schulungsmaterialien für Verschreibende (Ärzte), Apotheker und Patienten werden über eine Webseite zugänglich sein und können dort heruntergeladen werden. Auch Schulungsvideos zur Verwendung des Arzneimittels werden auf einer Webseite zugänglich sein. Einzelheiten der erweiterten digitalen Zugänglichkeit werden mit den zuständigen nationalen Behörden und der EMA nach der Genehmigung dieses RMP besprochen.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KINDERGESICHERTE ÄUSSERE VERPACKUNG (Mehrdosen)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Instanyl 50 Mikrogramm/Dosis Nasenspray, Lösung
Fentanyl

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

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

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

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur nasalen Anwendung.

Anleitung zum Öffnen und Schließen der kindergesicherten Verpackung:

- Nehmen Sie die Packung in die Hand.



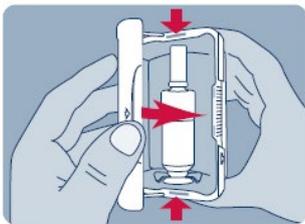
- Entfernen Sie die Verschlussicherung beim ersten Öffnen der Packung.
- Legen Sie Daumen und Mittelfinger auf die seitlichen Laschen.



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



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



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

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

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

Nasenspray nach jedem Gebrauch in die kindergesicherte Verpackung zurücklegen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur Behandlung chronischer Tumorschmerzen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Opiode.
Versehentliche Anwendung kann tödlich sein.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

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

Siehe Packungsbeilage für Informationen zur Entsorgung.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Instanyl 50

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT / FLASCHE (Mehrdosen)

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

Instanyl 50 Mikrogramm/Dosis Nasenspray
Fentanyl

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

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

6. WEITERE ANGABEN

Vershentliche Anwendung kann tödlich sein.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KINDERGESICHERTE ÄUSSERE VERPACKUNG (Mehrdosen)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Instanyl 100 Mikrogramm/Dosis Nasenspray, Lösung
Fentanyl

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

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

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

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur nasalen Anwendung.

Anleitung zum Öffnen und Schließen der kindergesicherten Verpackung:

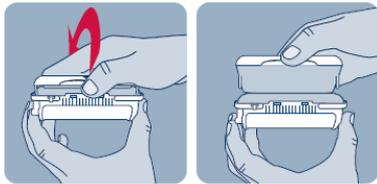
- Nehmen Sie die Packung in die Hand.



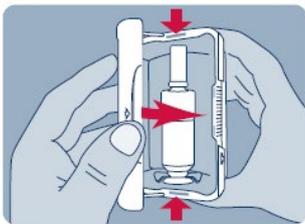
- Entfernen Sie die Verschlussicherung beim ersten Öffnen der Packung.
- Legen Sie Daumen und Mittelfinger auf die seitlichen Laschen.



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



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



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

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

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

Nasenspray nach jedem Gebrauch in die kindergesicherte Verpackung zurücklegen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur Behandlung chronischer Tumorschmerzen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Opiode.
Versehentliche Anwendung kann tödlich sein.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

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

Siehe Packungsbeilage für Informationen zur Entsorgung.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Instanyl 100

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT / FLASCHE (Mehrdosen)

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

Instanyl 100 Mikrogramm/Dosis Nasenspray
Fentanyl

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

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

6. WEITERE ANGABEN

Vershentliche Anwendung kann tödlich sein.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KINDERGESICHERTE ÄUSSERE VERPACKUNG (Mehrdosen)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Instanyl 200 Mikrogramm/Dosis Nasenspray, Lösung
Fentanyl

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

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

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

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur nasalen Anwendung.

Anleitung zum Öffnen und Schließen der kindergesicherten Verpackung:

- Nehmen Sie die Packung in die Hand.



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

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur Behandlung chronischer Tumorschmerzen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Opiode.
Versehentliche Anwendung kann tödlich sein.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

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

Siehe Packungsbeilage für Informationen zur Entsorgung.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Instanyl 200

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT / FLASCHE (Mehrdosen)

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

Instanyl 200 Mikrogramm/Dosis Nasenspray
Fentanyl

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

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

6. WEITERE ANGABEN

Vershentliche Anwendung kann tödlich sein.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERE VERPACKUNG – UMKARTON (Einzeldosis)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Instanyl 50 Mikrogramm Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis
Fentanyl

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Nasenspray, Lösung

2 Einzeldosisbehältnisse
6 Einzeldosisbehältnisse
8 Einzeldosisbehältnisse
10 Einzeldosisbehältnisse

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur nasalen Anwendung.
Das Spraybehältnis enthält nur eine Dosis. Vor dem Gebrauch nicht testen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur Behandlung chronischer Tumorschmerzen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Opioiden.
Versehentliche Anwendung kann schwere Schädigungen verursachen und tödlich sein.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

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

Siehe Packungsbeilage für Informationen zur Entsorgung.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Instanyl 50, Einzeldosis

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

KINDERGESICHERTE BLISTERPACKUNG (INTERMEDIÄRBEHÄLTNIS) (Einzeldosis)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Instanyl 50 Mikrogramm Nasenspray
Fentanyl

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Pharma A/S

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Nasale Anwendung
1 Dosis
Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
Versehentliche Anwendung kann tödlich sein.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT / EINEZLDOSIS NASENSPRAY

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

Instanyl 50 µg Nasenspray
Fentanyl
Nasale Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 Dosis

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERE VERPACKUNG – UMKARTON (Einzeldosis)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Instanyl 100 Mikrogramm Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis
Fentanyl

2. WIRKSTOFF(E)

1 Dosis (100 Mikroliter) enthält Fentanylcitrat entsprechend 100 Mikrogramm (μg) Fentanyl

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Nasenspray, Lösung

2 Einzeldosisbehältnisse

6 Einzeldosisbehältnisse

8 Einzeldosisbehältnisse

10 Einzeldosisbehältnisse

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur nasalen Anwendung.

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

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur Behandlung chronischer Tumorschmerzen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Opioiden.
Versehentliche Anwendung kann schwere Schädigungen verursachen und tödlich sein.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

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

Siehe Packungsbeilage für Informationen zur Entsorgung.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Instanyl 100, Einzeldosis

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

KINDERGESICHERTE BLISTERPACKUNG (INTERMEDIÄRBEHÄLTNIS) (Einzeldosis)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Instanyl 100 Mikrogramm Nasenspray
Fentanyl

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Pharma A/S

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Nasale Anwendung
1 Dosis
Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
Versehentliche Anwendung kann tödlich sein.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT / EINZELDOSIS NASENSPRAY

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

Instanyl 100 µg Nasenspray
Fentanyl
Nasale Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 Dosis

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERE VERPACKUNG – UMKARTON (Einzeldosis)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Instanyl 200 Mikrogramm Nasenspray, Lösung im Einzeldosisbehältnis
Fentanyl

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Nasenspray, Lösung

2 Einzeldosisbehältnisse

6 Einzeldosisbehältnisse

8 Einzeldosisbehältnisse

10 Einzeldosisbehältnisse

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten

Zur nasalen Anwendung.

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

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur Behandlung chronischer Tumorschmerzen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Opioiden.
Versehentliche Anwendung kann schwere Schädigungen verursachen und tödlich sein.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

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

Siehe Packungsbeilage für Informationen zur Entsorgung.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Instanyl 200, Einzeldosis

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

KINDERGESICHERTE BLISTERPACKUNG (INTERMEDIÄRBEHÄLTNIS) (Einzeldosis)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Instanyl 200 Mikrogramm Nasenspray
Fentanyl

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Pharma A/S

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Nasale Anwendung
1 Dosis
Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
Versehentliche Anwendung kann tödlich sein.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT / EINZELDOSIS NASENSPRAY

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

Instanyl 200 µg Nasenspray
Fentanyl
Nasale Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 Dosis

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERE VERPACKUNG – UMKARTON: (DoseGuard)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Instanyl 50 Mikrogramm/Dosis Nasenspray, Lösung
Fentanyl

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

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

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

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur nasalen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

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

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur Behandlung chronischer Tumorschmerzen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Opioide.
Versehentliche Anwendung kann schwere Schädigungen verursachen und tödlich sein.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.
Nicht einfrieren.
Aufrecht lagern.

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

Siehe Packungsbeilage für Informationen zur Entsorgung.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Instanyl 50

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT / NASENSPRAY (DoseGuard)

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

Instanyl 50 Mikrogramm/Dosis Nasenspray
Fentanyl
Nasale Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

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

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
Nach Gebrauch das Nasenspray stets mit der kindergesicherten Kappe verschließen.
Versehentliche Anwendung kann tödlich sein.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERE VERPACKUNG – UMKARTON: (DoseGuard)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Instanyl 100 Mikrogramm/Dosis Nasenspray, Lösung
Fentanyl

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

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

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

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur nasalen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

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

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur Behandlung chronischer Tumorschmerzen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Opioide.
Versehentliche Anwendung kann schwere Schädigungen verursachen und tödlich sein.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.
Nicht einfrieren.
Aufrecht lagern.

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

Siehe Packungsbeilage für Informationen zur Entsorgung.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Instanyl 100

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT / NASENSPRAY (DoseGuard)

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

Instanyl 100 Mikrogramm/Dosis Nasenspray
Fentanyl
Nasale Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

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

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
Nach Gebrauch das Nasenspray stets mit der kindergesicherten Kappe verschließen.
Versehentliche Anwendung kann tödlich sein.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERE VERPACKUNG – UMKARTON: (DoseGuard)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Instanyl 200 Mikrogramm/Dosis Nasenspray, Lösung
Fentanyl

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

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

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

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur nasalen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

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

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur Behandlung chronischer Tumorschmerzen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Opioide.
Versehentliche Anwendung kann schwere Schädigungen verursachen und tödlich sein.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.
Nicht einfrieren.
Aufrecht lagern.

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

Siehe Packungsbeilage für Informationen zur Entsorgung.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Instanyl 200

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT / NASENSPRAY (DoseGuard)

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

Instanyl 200 Mikrogramm/Dosis Nasenspray
Fentanyl
Nasale Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

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

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
Nach Gebrauch das Nasenspray stets mit der kindergesicherten Kappe verschließen.
Versehentliche Anwendung kann tödlich sein.

B. PACKUNGSBEILAGE

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

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Instanyl und wofür wird es angewendet?

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

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

Instanyl darf nicht angewendet werden,

- Wenn Sie allergisch gegen Fentanyl oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- Wenn Sie zur Behandlung Ihrer Dauerschmerzen nicht regelmäßig ein verordnetes Opioid (z. B. Codein, Fentanyl, Hydromorphon, Morphin, Oxycodon, Pethidin) jeden Tag nach einem festen Dosierplan über mindestens eine Woche eingenommen haben. Wenn Sie diese Arzneimittel nicht erhalten haben, dürfen Sie Instanyl nicht anwenden, da dies ansonsten das Risiko für eine gefährlich verlangsamte und/oder flache Atmung oder sogar einen Atemstillstand erhöhen kann.
- Wenn Sie ein Arzneimittel einnehmen, das Natriumoxybat enthält.
- Wenn Sie unter kurzzeitigem Schmerz (aber keinem Durchbruchschmerz) leiden.
- Wenn Sie unter starken Atembeschwerden oder einer schwerwiegenden obstruktiven Lungenerkrankung leiden.
- Wenn Sie im Vorfeld eine Strahlentherapie im Gesichtsbereich erhalten haben.
- wenn Sie unter wiederholtem Auftreten von Nasenbluten leiden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bewahren Sie dieses Arzneimittel an einem sicheren und geschützten Ort auf, zu dem andere Personen keinen Zugang haben (siehe Abschnitt 5 für weitere Informationen).

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

- Wenn Sie an einer langandauernden obstruktiven Lungenerkrankung leiden, könnte Instanyl Ihre Atmung beeinträchtigen.
- Wenn Sie Herzbeschwerden haben, besonders bei verlangsamtem Herzschlag, niedrigem Blutdruck oder geringem Blutvolumen.
- Wenn Sie unter einer Beeinträchtigung Ihrer Leber- oder Nierenfunktion leiden.
- Wenn Sie unter einer Beeinträchtigung der Hirnfunktion leiden, z. B. durch einen Hirntumor, eine Kopfverletzung oder erhöhtem Hirndruck.
- Wenn Sie bereits bei einer früheren Anwendung von Opioiden eine Nebenniereninsuffizienz oder einen Mangel an Geschlechtshormonen (Androgenmangel) entwickelt haben.
- Wenn Sie Beruhigungsmittel wie Benzodiazepine oder ähnliche Arzneimittel einnehmen (lesen Sie bitte auch den Abschnitt „Anwendung von Instanyl zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- Wenn Sie Antidepressiva oder Antipsychotika einnehmen (lesen Sie bitte auch den Abschnitt „Anwendung von Instanyl zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- Wenn Sie sogenannte partielle Opioid-Agonisten/-Antagonisten, z. B. Buprenorphin, Nalbuphin und Pentazocin (Arzneimittel zur Schmerzbehandlung) anwenden, da es zu Entzugserscheinungen kommen kann. Weitere Informationen hierzu finden Sie im Abschnitt „Anwendung von Instanyl zusammen mit anderen Arzneimitteln“.
- Wenn Sie andere Nasensprays anwenden, z. B. bei Erkältung oder Allergien.

Schlafbezogene Atemstörungen

Instanyl kann schlafbezogene Atemstörungen wie Schlafapnoe (Atemaussetzer während des Schlafs) und schlafbezogene Hypoxämie (niedriger Sauerstoffgehalt des Blutes) verursachen. Zu den Symptomen können Atemaussetzer während des Schlafes, nächtliches Erwachen wegen Kurzatmigkeit, Durchschlafstörungen oder übermäßige Schläfrigkeit während des Tages gehören. Wenn Sie selbst oder eine andere Person diese Symptome beobachten, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Ihr Arzt wird eine Verminderung der Dosis in Betracht ziehen.

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

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

- An Schmerzen oder erhöhter Schmerzempfindlichkeit (Hyperalgesie) leiden, die nicht auf eine von Ihrem Arzt verordnete höhere Dosis Ihres Arzneimittels ansprechen.
- Eine Kombination der folgenden Symptome bemerken: Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Ermüdung, Schwäche, Schwindelgefühl und niedriger Blutdruck. Zusammen könnten diese Symptome auf eine Nebenniereninsuffizienz hinweisen, eine potenziell lebensbedrohliche Störung, bei der die Nebennieren nicht mehr ausreichend Hormone produzieren.

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

Langzeitanwendung und Gewöhnung

Dieses Arzneimittel enthält Fentanyl, ein Schmerzmittel aus der Gruppe der Opioide. Die wiederholte Anwendung von Opioidschmerzmitteln kann dazu führen, dass das Arzneimittel weniger wirksam ist (d. h., Sie gewöhnen sich daran; dies wird als Arzneimitteltoleranz bezeichnet). Bei der Anwendung von Instanyl können Sie auch schmerzempfindlicher werden. Dies wird als Hyperalgesie bezeichnet. Eine Erhöhung der Instanyl-Dosis kann helfen, die Schmerzen eine Zeit lang zu reduzieren, sie kann Ihnen aber auch schaden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie feststellen, dass Ihr Arzneimittel weniger wirksam wird. Ihr Arzt wird entscheiden,

ob es für Sie besser ist, die Dosis zu erhöhen oder Ihre Anwendung von Instanyl schrittweise zu verringern.

Abhängigkeit und Sucht

Die wiederholte Anwendung von Instanyl kann auch zu Abhängigkeit, Missbrauch und Sucht führen, was wiederum zu einer lebensbedrohlichen Überdosierung führen kann. Das Risiko für solche Nebenwirkungen kann mit höherer Dosis und längerer Anwendungsdauer zunehmen. Abhängigkeit oder Sucht können dazu führen, dass Sie das Gefühl haben, nicht mehr die Kontrolle darüber zu besitzen, wie viel Arzneimittel Sie anwenden müssen oder wie oft. Möglicherweise haben Sie das Gefühl, dass Sie Ihr Arzneimittel weiterhin anwenden müssen, auch wenn es nicht hilft, Ihre Schmerzen zu lindern.

Das Risiko, abhängig oder süchtig zu werden, ist von Person zu Person unterschiedlich. Sie können ein höheres Risiko haben, von Instanyl abhängig oder danach süchtig zu werden, wenn

- Sie oder jemand in Ihrer Familie schon einmal Alkohol, verschreibungspflichtige Arzneimittel oder illegale Drogen missbraucht hat oder davon abhängig war („Sucht“).
- Sie Raucher sind.
- Sie schon einmal psychische Probleme (Depression, Angst oder eine Persönlichkeitsstörung) hatten oder wegen anderer psychischer Erkrankungen von einem Psychiater behandelt wurden.

Wenn Sie während der Anwendung von Instanyl eines der folgenden Anzeichen bemerken, könnte dies ein Hinweis darauf sein, dass Sie abhängig oder süchtig geworden sind.

- Sie müssen das Arzneimittel länger anwenden, als von Ihrem Arzt empfohlen wurde.
- Sie müssen mehr als die empfohlene Dosis anwenden.
- Sie wenden das Arzneimittel aus anderen Gründen an, als den Gründen, wegen denen es Ihnen verschrieben wurde, z. B., „um ruhig zu bleiben“ oder „um schlafen zu können“.
- Sie haben wiederholt erfolglos versucht, die Anwendung des Arzneimittels zu beenden oder zu kontrollieren.
- Wenn Sie die Anwendung des Arzneimittels stoppen, fühlen Sie sich unwohl (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Angstzustände, Schüttelfrost, Zittern und Schwitzen) und Sie fühlen sich besser, wenn Sie das Arzneimittel wieder anwenden („Entzugssymptome“).

Wenn Sie eines dieser Anzeichen bemerken, besprechen Sie mit Ihrem Arzt den besten Behandlungsweg für Sie, einschließlich der Frage, wann Sie aufhören sollten es anzuwenden und wie Sie dies sicher tun können.

Kinder und Jugendliche

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

Anwendung von Instanyl zusammen mit anderen Arzneimitteln

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

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

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

- andere Arzneimittel gegen Schmerzen und einige Schmerzmittel gegen Nervenschmerzen (wie Gabapentin und Pregabalin).

- alle Arzneimittel, die Sie in der Regel schläfrig machen (einen beruhigenden Effekt haben), wie Schlaftabletten, sedierende Arzneimittel wie Benzodiazepine oder ähnliche Arzneimittel, Arzneimittel gegen Angstzustände, Antihistaminika oder Beruhigungsmittel, Skelettmuskelrelaxanzien sowie Gabapentinen (Gabapentin und Pregabalin). Die gleichzeitige Einnahme bzw. Anwendung solcher anderen Arzneimittel mit Instanyl kann Schläfrigkeit und eine starke Sedierung verursachen und Ihre Atmungsfähigkeit beeinträchtigen (Atemdepression), was zu Koma führen und lebensbedrohlich sein kann. Deshalb sollte eine gleichzeitige Einnahme bzw. Anwendung nur in Betracht gezogen werden, wenn es keine anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt.
Wenn Ihr Arzt Instanyl jedoch zusammen mit beruhigenden Arzneimitteln einsetzt, sollten Dosis und Dauer der gleichzeitigen Behandlung von Ihrem Arzt begrenzt werden. Informieren Sie Ihren Arzt über alle beruhigenden Arzneimittel, die Sie einnehmen, und halten Sie sich genau an die Dosierungsempfehlungen Ihres Arztes. Es kann hilfreich sein, Freunde oder Verwandte zu informieren, damit diese auf die oben genannten Anzeichen und Symptome aufmerksam werden. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie entsprechende Symptome bemerken.
- alle Arzneimittel, die die Art und Weise, wie Ihr Körper Instanyl abbaut, beeinflussen könnten, wie z. B.:
 - Ritonavir, Nelfinavir, Amprenavir und Fosamprenavir (Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion);
 - CYP3A4-Hemmer wie Ketoconazol, Itraconazol oder Fluconazol (angewendet zur Behandlung von Pilzkrankheiten);
 - Troleandomycin, Clarithromycin oder Erythromycin (Arzneimittel zur Behandlung von bakteriellen Infektionen);
 - Aprepitant (angewendet zur Behandlung schwerer Übelkeit);
 - Diltiazem und Verapamil (Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck oder Herzerkrankungen).
- so genannte Monoaminoxidase-Hemmer (MAOH) (angewendet bei schweren Depressionen), auch dann, wenn Sie mit diesen innerhalb der vorangegangenen 2 Wochen behandelt wurden.
- das Risiko für Nebenwirkungen steigt, wenn Sie Arzneimittel, wie bestimmte Antidepressiva oder Antipsychotika einnehmen. Instanyl kann Wechselwirkungen mit diesen Arzneimitteln eingehen, und es kann zu Veränderungen der psychischen Verfassung (z. B. Erregtheit, Halluzinationen, Koma) und anderen Wirkungen wie eine Körpertemperatur über 38 °C, eine Beschleunigung des Herzschlags, einen instabilen Blutdruck sowie gesteigerte Reflexe, Muskelsteife, Koordinationsmangel und / oder gastrointestinale Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) kommen. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, ob Instanyl für Sie geeignet ist.
- so genannte partielle Opioid-Agonisten / Antagonisten, z. B. Buprenorphin, Nalbuphin und Pentazocin (Arzneimittel zur Schmerzbehandlung). Es kann während der Einnahme dieser Arzneimittel zu Entzugserscheinungen (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Angstzustände, Schüttelfrost, Zittern und Schwitzen) kommen.
- andere über die Nase anzuwendende Arzneimittel, insbesondere Oxymetazolin, Xylometazolin und ähnliche Arzneimittel, die zur Befreiung einer verstopften Nase angewendet werden.

Anwendung von Instanyl zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol

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

Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

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

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

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

3. Wie ist Instanyl anzuwenden?

Vor Beginn der Behandlung und regelmäßig während der Behandlung wird Ihr Arzt außerdem mit Ihnen besprechen, was Sie von der Anwendung von Instanyl erwarten können, wann und wie lange Sie es anwenden müssen, wann Sie Ihren Arzt kontaktieren sollten und wann sie aufhören müssen, es anzuwenden (siehe auch Abschnitt 2).

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

Die Dosierung von Instanyl ist unabhängig von Ihrer Dauerschmerztherapie.

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

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

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

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

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

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

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

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

Instanyl ist zur nasalen Anwendung bestimmt.

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

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

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

Symptome einer Überdosierung sind:

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

In schwerwiegenden Fällen kann eine Überdosierung von Instanyl zu Koma, Sedierung, Krämpfen oder schweren Atembeschwerden (sehr langsame oder flache Atmung) führen. Eine Überdosierung kann auch zu einer Erkrankung des Gehirns führen, die als toxische Leukenzephalopathie bezeichnet wird.

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

Hinweis für Pflegende

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

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

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

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

Wenn Sie die Anwendung von Instanyl vergessen haben

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

Wenn Sie die Anwendung von Instanyl abbrechen

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

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

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

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

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

- Bei Ihnen plötzliche, schwere allergische Reaktionen mit Atembeschwerden, Schwellungen, Benommenheit, schnellem Herzschlag, Schwitzen oder Bewusstlosigkeit auftreten.
- Sie starke Atembeschwerden haben.
- Ein rasselndes Geräusch auftritt, wenn Sie einatmen.
- Sie krampfartige Schmerzen haben.
- Sie unter starkem Schwindel leiden.

Diese Nebenwirkungen können sehr schwerwiegend sein.

Andere mögliche Nebenwirkungen nach Anwendung von Instanyl:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

Schläfrigkeit, Schwindel (auch mit Gleichgewichtsstörungen), Kopfschmerzen, Reizung des Rachenraums, Übelkeit, Erbrechen, Gesichtsröte, Hitzegefühl, starkes Schwitzen.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

Schlaflosigkeit, Benommenheit, krampfartige Muskelkontraktionen, unnormale, teilweise unangenehme Hautempfindungen, Veränderung des Geschmackssinns, Reisekrankheit, niedriger Blutdruck, schwere Atemprobleme, Nasenbluten, Nasenschleimhautgeschwür, laufende Nase, Verstopfung, Entzündung der Mundschleimhaut, Mundtrockenheit, Schmerzen der Haut, Juckreiz, Fieber.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Allergische Reaktionen, Stürze, Durchfall, Konvulsionen (Krämpfe), Bewusstseinsverlust, Anschwellen der Arme oder Beine, Sehen oder Hören von nicht vorhandenen Dingen (Halluzinationen), Delirium (die Symptome können eine Kombination aus gesteigerter körperlicher Erregbarkeit [Agitiertheit], Unruhe, Orientierungsstörung, Verwirrtheit, Furcht, Sehen oder Hören von nicht vorhandenen Dingen, Schlafstörung und Alpträumen umfassen), Arzneimittelgewöhnung, Arzneimittelabhängigkeit (Sucht), Arzneimittelmisbrauch (siehe Abschnitt 2), Ermüdung, Unwohlsein, Entzugserscheinungen (können sich durch das Auftreten der folgenden Nebenwirkungen äußern: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Angstzustände, Schüttelfrost, Zittern und Schwitzen), Kurzatmigkeit.

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

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

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

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das [in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Instanyl aufzubewahren?

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

Bewahren Sie dieses Arzneimittel an einem sicheren und geschützten Ort auf, zu dem andere Personen keinen Zugang haben. Es kann bei Personen, denen es nicht verschrieben wurde, schwere Schäden verursachen und tödlich wirken, wenn sie es versehentlich oder absichtlich anwenden oder einnehmen.

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

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

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Instanyl enthält:

Der Wirkstoff ist Fentanyl. Der Gehalt ist:

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

1 Sprühstoß (100 Mikroliter) enthält 50 Mikrogramm Fentanyl.

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

1 Sprühstoß (100 Mikroliter) enthält 100 Mikrogramm Fentanyl.

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

1 Sprühstoß (100 Mikroliter) enthält 200 Mikrogramm Fentanyl.

Die sonstigen Bestandteile sind:

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

Wie Instanyl aussieht und Inhalt der Packung

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

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

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Die Etikettierung der 50 Mikrogramm/Dosis ist orange.

Die Etikettierung der 100 Mikrogramm/Dosis ist violett.

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

Pharmazeutischer Unternehmer

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dänemark

Hersteller

Curida AS
Solbærvegen 5
NO-2409 Elverum
Norwegen

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

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 Ελλάς 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 Ελλάς 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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

ANWENDUNG DES INSTANYL-NASENSPRAYS

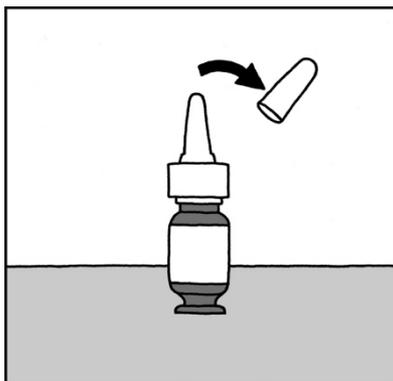
Bitte lesen Sie die folgenden Anweisungen sorgfältig durch, um die Anwendung von Instanyl-Nasenspray zu erlernen:

Instanyl-Nasenspray für die Anwendung vorbereiten:

- Vor der ersten Anwendung des Nasensprays:
 - Es müssen 3 oder 4 Pumpstöße abgegeben werden, bis ein feiner Sprühnebel erscheint und das Nasenspray einsatzbereit ist.
- **Während der Vorbereitung wird eine kleine Menge des Arzneimittels ausgestoßen. Beachten Sie deshalb:**
 - **Führen Sie die Vorbereitung in einem gut belüfteten Raum durch.**
 - **Sprühen Sie das Nasenspray weder in Ihre Richtung noch in Richtung anderer Personen.**
 - **Sprühen Sie nicht in die Richtung von Oberflächen oder Gegenständen, die mit anderen Menschen, insbesondere Kindern, in Kontakt kommen könnten.**
- Wenn Instanyl länger als 7 Tage nicht angewendet wurde, muss die Pumpe erneut durch einen Pumpstoß einsatzbereit gemacht werden, bevor die nächste Dosis angewendet werden kann.

Instanyl-Nasenspray sollte folgendermaßen angewendet werden:

1. Falls Ihre Nase verstopft ist oder Sie eine Erkältung haben schnäuzen Sie sich.
2. Sitzen oder stehen Sie in aufrechter Haltung.
3. Entfernen Sie die Schutzkappe des Nasensprays.



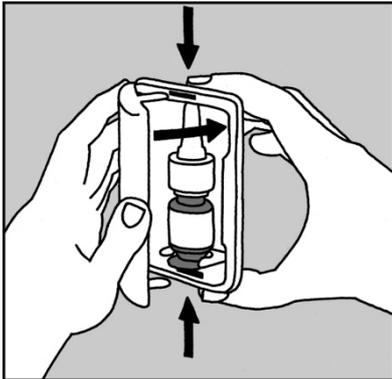
4. Halten Sie das Nasenspray aufrecht.
5. Neigen Sie Ihren Kopf leicht nach vorn.
6. Schließen Sie ein Nasenloch, indem Sie einen Finger gegen eine Seite Ihrer Nase halten und führen Sie die Spraydüse in das andere Nasenloch ein (ungefähr 1 cm tief). Es spielt keine Rolle, welches Nasenloch Sie verwenden. Falls Sie nach 10 Minuten eine zweite Dosis benötigen, um Ihre Schmerzen ausreichend zu lindern, sollten Sie für diese Dosis das andere Nasenloch nehmen.



7. Drücken Sie die Pumpe mit zwei Fingern zügig und vollständig einmal nach unten und atmen Sie gleichzeitig durch die Nase ein. Achten Sie darauf, dass die Pumpe ganz nach unten gedrückt wird. Es kann sein, dass Sie den Sprühstoß nicht in Ihrer Nase spüren. Sie haben ihn aber erhalten, als Sie das Nasenspray betätigt haben.
8. Reinigen Sie den Nasensprayaufsatz nach jeder Anwendung mit einem sauberen Tuch und entsorgen Sie das Tuch anschließend.

Wenn Sie nach 10 Minuten eine zweite Dosis Instanyl benötigen, um Ihre Schmerzen zu lindern, wiederholen Sie die Schritte 1 bis 8 im anderen Nasenloch.

Legen Sie Instanyl nach jedem Gebrauch in die kindergesicherte Verpackung zurück. **Für Kinder unzugänglich aufbewahren.**



Um nachverfolgen zu können, wie viele Dosen angewendet wurden und wie viele Dosen noch im Nasenspray-Behälter übrig sind, verwenden Sie die Dosiszählerkarte, die im Lieferumfang des Instanyl-Nasensprays enthalten ist. Stellen Sie sicher, dass die Information nach jeder Anwendung des Instanyl-Nasensprays auf der Karte eingetragen wird.

Wenn das Instanyl-Nasenspray blockiert ist oder der Sprühstoß nicht richtig abgegeben wird:

- Wenn es blockiert ist, richten Sie das Nasenspray von sich (und anderen Personen) weg und drücken die Pumpe fest nach unten. Dadurch sollten Blockierungen entfernt werden.
- Wenn das Nasenspray immer noch nicht richtig funktioniert, wenden Sie sich an Ihren Apotheker. **Nicht versuchen, das Nasenspray selber zu reparieren oder auseinanderzubauen.** Ansonsten wird möglicherweise die falsche Dosis abgegeben.

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

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Instanyl und wofür wird es angewendet?

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

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

Instanyl darf nicht angewendet werden,

- Wenn Sie allergisch gegen Fentanyl oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- Wenn Sie zur Behandlung Ihrer Dauerschmerzen nicht regelmäßig ein verordnetes Opioid (z. B. Codein, Fentanyl, Hydromorphon, Morphin, Oxycodon, Pethidin) jeden Tag nach einem festen Dosierplan über mindestens eine Woche eingenommen haben. Wenn Sie diese Arzneimittel nicht erhalten haben, dürfen Sie Instanyl nicht anwenden, da dies ansonsten das Risiko für eine gefährlich verlangsamte und/oder flache Atmung oder sogar einen Atemstillstand erhöhen kann.
- Wenn Sie ein Arzneimittel einnehmen, das Natriumoxybat enthält.
- Wenn Sie unter kurzzeitigem Schmerz (aber keinem Durchbruchschmerz) leiden.
- Wenn Sie unter starken Atembeschwerden oder einer schwerwiegenden obstruktiven Lungenerkrankung leiden.
- Wenn Sie im Vorfeld eine Strahlentherapie im Gesichtsbereich erhalten haben.
- Wenn Sie unter wiederholtem Auftreten von Nasenbluten leiden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bewahren Sie dieses Arzneimittel an einem sicheren und geschützten Ort auf, zu dem andere Personen keinen Zugang haben (siehe Abschnitt 5 für weitere Informationen).

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

- Wenn Sie an einer langandauernden obstruktiven Lungenerkrankung leiden, könnte Instanyl Ihre Atmung beeinträchtigen.
- Wenn Sie Herzbeschwerden haben, besonders bei verlangsamtem Herzschlag, niedrigem Blutdruck oder geringem Blutvolumen.
- Wenn Sie unter einer Beeinträchtigung Ihrer Leber- oder Nierenfunktion leiden.
- Wenn Sie unter einer Beeinträchtigung der Hirnfunktion leiden, z. B. durch einen Hirntumor, eine Kopfverletzung oder erhöhtem Hirndruck.
- Wenn Sie bereits bei einer früheren Anwendung von Opioiden eine Nebenniereninsuffizienz oder einen Mangel an Geschlechtshormonen (Androgenmangel) entwickelt haben.
- Wenn Sie Beruhigungsmittel wie Benzodiazepine oder ähnliche Arzneimittel einnehmen (lesen Sie bitte auch den Abschnitt „Anwendung von Instanyl zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- Wenn Sie Antidepressiva oder Antipsychotika einnehmen (lesen Sie bitte auch den Abschnitt „Anwendung von Instanyl zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- Wenn Sie sogenannte partielle Opioid-Agonisten/-Antagonisten, z. B. Buprenorphin, Nalbuphin und Pentazocin (Arzneimittel zur Schmerzbehandlung) anwenden, da es zu Entzugserscheinungen kommen kann. Weitere Informationen hierzu finden Sie im Abschnitt „Anwendung von Instanyl zusammen mit anderen Arzneimitteln“.
- Wenn Sie andere Nasensprays anwenden, z. B. bei Erkältung oder Allergien.

Schlafbezogene Atemstörungen

Instanyl kann schlafbezogene Atemstörungen wie Schlafapnoe (Atemaussetzer während des Schlafs) und schlafbezogene Hypoxämie (niedriger Sauerstoffgehalt des Blutes) verursachen. Zu den Symptomen können Atemaussetzer während des Schlafes, nächtliches Erwachen wegen Kurzatmigkeit, Durchschlafstörungen oder übermäßige Schläfrigkeit während des Tages gehören. Wenn Sie selbst oder eine andere Person diese Symptome beobachten, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Ihr Arzt wird eine Verminderung der Dosis in Betracht ziehen.

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

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

- An Schmerzen oder erhöhter Schmerzempfindlichkeit (Hyperalgesie) leiden, die nicht auf eine von Ihrem Arzt verordnete höhere Dosis Ihres Arzneimittels ansprechen.
- Eine Kombination der folgenden Symptome bemerken: Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Ermüdung, Schwäche, Schwindelgefühl und niedriger Blutdruck. Zusammen könnten diese Symptome auf eine Nebenniereninsuffizienz hinweisen, eine potenziell lebensbedrohliche Störung, bei der die Nebennieren nicht mehr ausreichend Hormone produzieren.

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

Langzeitanwendung und Gewöhnung

Dieses Arzneimittel enthält Fentanyl, ein Schmerzmittel aus der Gruppe der Opioide. Die wiederholte Anwendung von Opioidschmerzmitteln kann dazu führen, dass das Arzneimittel weniger wirksam ist (d. h., Sie gewöhnen sich daran; dies wird als Arzneimitteltoleranz bezeichnet). Bei der Anwendung von Instanyl können Sie auch schmerzempfindlicher werden. Dies wird als Hyperalgesie bezeichnet. Eine Erhöhung der Instanyl-Dosis kann helfen, die Schmerzen eine Zeit lang zu reduzieren, sie kann Ihnen aber auch schaden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie feststellen, dass Ihr Arzneimittel weniger wirksam wird. Ihr Arzt wird entscheiden,

ob es für Sie besser ist, die Dosis zu erhöhen oder Ihre Anwendung von Instanyl schrittweise zu verringern.

Abhängigkeit und Sucht

Die wiederholte Anwendung von Instanyl kann auch zu Abhängigkeit, Missbrauch und Sucht führen, was wiederum zu einer lebensbedrohlichen Überdosierung führen kann. Das Risiko für solche Nebenwirkungen kann mit höherer Dosis und längerer Anwendungsdauer zunehmen. Abhängigkeit oder Sucht können dazu führen, dass Sie das Gefühl haben, nicht mehr die Kontrolle darüber zu besitzen, wie viel Arzneimittel Sie anwenden müssen oder wie oft. Möglicherweise haben Sie das Gefühl, dass Sie Ihr Arzneimittel weiterhin anwenden müssen, auch wenn es nicht hilft, Ihre Schmerzen zu lindern.

Das Risiko, abhängig oder süchtig zu werden, ist von Person zu Person unterschiedlich. Sie können ein höheres Risiko haben, von Instanyl abhängig oder danach süchtig zu werden, wenn

- Sie oder jemand in Ihrer Familie schon einmal Alkohol, verschreibungspflichtige Arzneimittel oder illegale Drogen missbraucht hat oder davon abhängig war („Sucht“).
- Sie Raucher sind.
- Sie schon einmal psychische Probleme (Depression, Angst oder eine Persönlichkeitsstörung) hatten oder wegen anderer psychischer Erkrankungen von einem Psychiater behandelt wurden.

Wenn Sie während der Anwendung von Instanyl eines der folgenden Anzeichen bemerken, könnte dies ein Hinweis darauf sein, dass Sie abhängig oder süchtig geworden sind.

- Sie müssen das Arzneimittel länger anwenden, als von Ihrem Arzt empfohlen wurde.
- Sie müssen mehr als die empfohlene Dosis anwenden.
- Sie wenden das Arzneimittel aus anderen Gründen an, als den Gründen wegen denen es Ihnen verschrieben wurde, z. B., „um ruhig zu bleiben“ oder „um schlafen zu können“.
- Sie haben wiederholt erfolglos versucht, die Anwendung des Arzneimittels zu beenden oder zu kontrollieren.
- Wenn Sie die Anwendung des Arzneimittels stoppen, fühlen Sie sich unwohl (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Angstzustände, Schüttelfrost, Zittern und Schwitzen) und Sie fühlen sich besser, wenn Sie das Arzneimittel wieder anwenden („Entzugssymptome“).

Wenn Sie eines dieser Anzeichen bemerken, besprechen Sie mit Ihrem Arzt den besten Behandlungsweg für Sie, einschließlich der Frage, wann Sie aufhören sollten es anzuwenden und wie Sie dies sicher tun können.

Kinder und Jugendliche

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

Anwendung von Instanyl zusammen mit anderen Arzneimitteln

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

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

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

- andere Arzneimittel gegen Schmerzen und einige Schmerzmittel gegen Nervenschmerzen (wie Gabapentin und Pregabalin).

- alle Arzneimittel, die Sie in der Regel schläfrig machen (einen beruhigenden Effekt haben), wie Schlaftabletten, sedierende Arzneimittel wie Benzodiazepine oder ähnliche Arzneimittel, Arzneimittel gegen Angstzustände, Antihistaminika oder Beruhigungsmittel, Skelettmuskelrelaxanzien sowie Gabapentinoide (Gabapentin und Pregabalin). Die gleichzeitige Einnahme bzw. Anwendung solcher anderen Arzneimittel mit Instanyl kann Schläfrigkeit und eine starke Sedierung verursachen und Ihre Atmungsfähigkeit beeinträchtigen (Atemdepression), was zu Koma führen und lebensbedrohlich sein kann. Deshalb sollte eine gleichzeitige Einnahme bzw. Anwendung nur in Betracht gezogen werden, wenn es keine anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt.
Wenn Ihr Arzt Instanyl jedoch zusammen mit beruhigenden Arzneimitteln einsetzt, sollten Dosis und Dauer der gleichzeitigen Behandlung von Ihrem Arzt begrenzt werden. Informieren Sie Ihren Arzt über alle beruhigenden Arzneimittel, die Sie einnehmen, und halten Sie sich genau an die Dosierungsempfehlungen Ihres Arztes. Es kann hilfreich sein, Freunde oder Verwandte zu informieren, damit diese auf die oben genannten Anzeichen und Symptome aufmerksam werden. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie entsprechende Symptome bemerken.
- alle Arzneimittel, die die Art und Weise, wie Ihr Körper Instanyl abbaut, beeinflussen könnten, wie z. B.:
 - Ritonavir, Nelfinavir, Amprenavir und Fosamprenavir (Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion);
 - CYP3A4-Hemmer wie Ketoconazol, Itraconazol oder Fluconazol (angewendet zur Behandlung von Pilzkrankungen);
 - Troleandomycin, Clarithromycin oder Erythromycin (Arzneimittel zur Behandlung von bakteriellen Infektionen);
 - Aprepitant (angewendet zur Behandlung schwerer Übelkeit);
 - Diltiazem und Verapamil (Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck oder Herzerkrankungen).
- so genannte Monoaminoxidase-Hemmer (MAOH) (angewendet bei schweren Depressionen), auch dann, wenn Sie mit diesen innerhalb der vorangegangenen 2 Wochen behandelt wurden.
- das Risiko für Nebenwirkungen steigt, wenn Sie Arzneimittel, wie bestimmte Antidepressiva oder Antipsychotika einnehmen. Instanyl kann Wechselwirkungen mit diesen Arzneimitteln eingehen und es kann zu Veränderungen der psychischen Verfassung (z. B. Erregtheit, Halluzinationen, Koma) und anderen Wirkungen wie eine Körpertemperatur über 38 °C, eine Beschleunigung des Herzschlags, einen instabilen Blutdruck sowie gesteigerte Reflexe, Muskelsteife, Koordinationsmangel und/oder gastrointestinale Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) kommen. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, ob Instanyl für Sie geeignet ist.
- so genannte partielle Opioid-Agonisten / Antagonisten, z. B. Buprenorphin, Nalbuphin und Pentazocin (Arzneimittel zur Schmerzbehandlung). Es kann während der Einnahme dieser Arzneimittel zu Entzugserscheinungen (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Angstzustände, Schüttelfrost, Zittern und Schwitzen) kommen.
- andere über die Nase anzuwendende Arzneimittel, insbesondere Oxymetazolin, Xylometazolin und ähnliche Arzneimittel, die zur Befreiung einer verstopften Nase angewendet werden.

Bei Anwendung von Instanyl zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol

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

Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

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

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

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

3. Wie ist Instanyl anzuwenden?

Vor Beginn der Behandlung und regelmäßig während der Behandlung wird Ihr Arzt außerdem mit Ihnen besprechen, was Sie von der Anwendung von Instanyl erwarten können, wann und wie lange Sie es anwenden müssen, wann Sie Ihren Arzt kontaktieren sollten und wann sie aufhören müssen, es anzuwenden (siehe auch Abschnitt 2).

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

Die Dosierung von Instanyl ist unabhängig von Ihrer Dauerschmerztherapie.

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

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

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

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

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

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

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

Instanyl ist zur nasalen Anwendung bestimmt.

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

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

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

Symptome einer Überdosierung sind:

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

In schwerwiegenden Fällen kann eine Überdosierung zu Koma, Sedierung, Krämpfen oder schweren Atembeschwerden (sehr langsame oder flache Atmung) führen. Eine Überdosierung kann auch zu einer Erkrankung des Gehirns führen, die als toxische Leukenzephalopathie bezeichnet wird.

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

Hinweis für Pflegende

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

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

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

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

Wenn Sie die Anwendung von Instanyl vergessen haben

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

Wenn Sie die Anwendung von Instanyl abbrechen

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

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

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

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

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

- Bei Ihnen plötzliche, schwere allergische Reaktionen mit Atembeschwerden, Schwellungen, Benommenheit, schnellem Herzschlag, Schwitzen oder Bewusstlosigkeit auftreten.
- Sie starke Atembeschwerden haben.
- Ein rasselndes Geräusch auftritt, wenn Sie einatmen.

- Sie krampfartige Schmerzen haben.
- Sie unter starkem Schwindel leiden.

Diese Nebenwirkungen können sehr schwerwiegend sein.

Andere mögliche Nebenwirkungen nach Anwendung von Instanyl:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

Schläfrigkeit, Schwindel (auch mit Gleichgewichtsstörungen), Kopfschmerzen, Reizung des Rachenraums, Übelkeit, Erbrechen, Gesichtsröte, Hitzegefühl, starkes Schwitzen.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

Schlaflosigkeit, Benommenheit, krampfartige Muskelkontraktionen, unnormale, teilweise unangenehme Hautempfindungen, Veränderung des Geschmackssinns, Reisekrankheit, niedriger Blutdruck, schwere Atemprobleme, Nasenbluten, Nasenschleimhautgeschwür, laufende Nase, Verstopfung, Entzündung der Mundschleimhaut, Mundtrockenheit, Schmerzen der Haut, Juckreiz, Fieber.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Allergische Reaktionen, Stürze, Durchfall, Konvulsionen (Krämpfe), Bewusstseinsverlust, Anschwellen der Arme oder Beine, Sehen oder Hören von nicht vorhandenen Dingen (Halluzinationen), Delirium (die Symptome können eine Kombination aus gesteigerter körperlicher Erregbarkeit [Agitiertheit], Unruhe, Orientierungsstörung, Verwirrtheit, Furcht, Sehen oder Hören von nicht vorhandenen Dingen, Schlafstörung und Alpträumen umfassen), Arzneimittelgewöhnung, Arzneimittelabhängigkeit (Sucht), Arzneimittelmisbrauch (siehe Abschnitt 2), Ermüdung, Unwohlsein, Entzugserscheinungen (können sich durch das Auftreten der folgenden Nebenwirkungen äußern: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Angstzustände, Schüttelfrost, Zittern und Schwitzen), Kurzatmigkeit.

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

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

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

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das [in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Instanyl aufzubewahren?

Der schmerzlindernde Wirkstoff in Instanyl ist sehr stark und kann für Kinder lebensbedrohlich sein. Instanyl muss für Kinder unzugänglich aufbewahrt werden.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel an einem sicheren und geschützten Ort auf, zu dem andere Personen keinen Zugang haben. Es kann bei Personen, denen es nicht verschrieben wurde, schwere Schäden verursachen und tödlich wirken, wenn sie es versehentlich oder absichtlich anwenden oder einnehmen.

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

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

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Instanyl enthält:

Der Wirkstoff ist Fentanyl. Der Gehalt ist:

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

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

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

Die sonstigen Bestandteile sind:

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

Wie Instanyl aussieht und Inhalt der Packung:

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

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Die Etikettierung der 50 Mikrogramm Stärke ist orange.

Die Etikettierung der 100 Mikrogramm Stärke ist violett.

Die Etikettierung der 200 Mikrogramm Stärke ist grün-blau.

Pharmazeutischer Unternehmer

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Dänemark

Hersteller

Curida AS

Solbærvegen 5

2409 Elverum

Norwegen

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

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

Hrvatska

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

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
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 Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
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: +358 20 746 5000
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

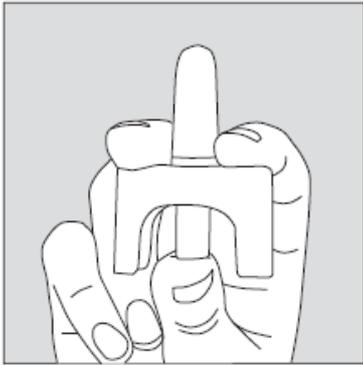
Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

ANWEISUNGEN ZUR ANWENDUNG DES INSTANYL EINZELDOSIS-NASENSPRAYS

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

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



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



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

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

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Instanyl und wofür wird es angewendet?

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

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

Instanyl darf nicht angewendet werden,

- Wenn Sie allergisch gegen Fentanyl oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- Wenn Sie zur Behandlung Ihrer Dauerschmerzen nicht regelmäßig ein verordnetes Opioid (z. B. Codein, Fentanyl, Hydromorphon, Morphin, Oxycodon, Pethidin) jeden Tag nach einem festen Dosierplan über mindestens eine Woche eingenommen haben. Wenn Sie diese Arzneimittel nicht erhalten haben, dürfen Sie Instanyl nicht anwenden, da dies ansonsten das Risiko für eine gefährlich verlangsamte und/oder flache Atmung oder sogar einen Atemstillstand erhöhen kann.
- Wenn Sie ein Arzneimittel einnehmen, das Natriumoxybat enthält.
- Wenn Sie unter kurzzeitigem Schmerz (aber keinem Durchbruchschmerz) leiden.
- Wenn Sie unter starken Atembeschwerden oder einer schwerwiegenden obstruktiven Lungenerkrankung leiden.
- Wenn Sie im Vorfeld eine Strahlentherapie im Gesichtsbereich erhalten haben.
- wenn Sie unter wiederholtem Auftreten von Nasenbluten leiden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bewahren Sie dieses Arzneimittel an einem sicheren und geschützten Ort auf, zu dem andere Personen keinen Zugang haben (siehe Abschnitt 5 für weitere Informationen).

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

- Wenn Sie an einer langandauernden obstruktiven Lungenerkrankung leiden, könnte Instanyl Ihre Atmung beeinträchtigen.
- Wenn Sie Herzbeschwerden haben, besonders bei verlangsamtem Herzschlag, niedrigem Blutdruck oder geringem Blutvolumen.
- Wenn Sie unter einer Beeinträchtigung Ihrer Leber- oder Nierenfunktion leiden.
- Wenn Sie unter einer Beeinträchtigung der Hirnfunktion leiden, z. B. durch einen Hirntumor, eine Kopfverletzung oder erhöhtem Hirndruck.
- Wenn Sie bereits bei einer früheren Anwendung von Opioiden eine Nebenniereninsuffizienz oder einen Mangel an Geschlechtshormonen (Androgenmangel) entwickelt haben.
- Wenn Sie Beruhigungsmittel wie Benzodiazepine oder ähnliche Arzneimittel einnehmen (lesen Sie bitte auch den Abschnitt „Anwendung von Instanyl zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- Wenn Sie Antidepressiva oder Antipsychotika einnehmen (lesen Sie bitte auch den Abschnitt „Anwendung von Instanyl zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- Wenn Sie sogenannte partielle Opioid-Agonisten/-Antagonisten, z. B. Buprenorphin, Nalbuphin und Pentazocin (Arzneimittel zur Schmerzbehandlung) anwenden, da es zu Entzugserscheinungen kommen kann. Weitere Informationen hierzu finden Sie im Abschnitt „Anwendung von Instanyl zusammen mit anderen Arzneimitteln“.
- Wenn Sie andere Nasensprays anwenden, z. B. bei Erkältung oder Allergien.

Schlafbezogene Atemstörungen

Instanyl kann schlafbezogene Atemstörungen wie Schlafapnoe (Atemaussetzer während des Schlafs) und schlafbezogene Hypoxämie (niedriger Sauerstoffgehalt des Blutes) verursachen. Zu den Symptomen können Atemaussetzer während des Schlafes, nächtliches Erwachen wegen Kurzatmigkeit, Durchschlafstörungen oder übermäßige Schläfrigkeit während des Tages gehören. Wenn Sie selbst oder eine andere Person diese Symptome beobachten, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Ihr Arzt wird eine Verminderung der Dosis in Betracht ziehen.

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

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

- An Schmerzen oder erhöhter Schmerzempfindlichkeit (Hyperalgesie) leiden, die nicht auf eine von Ihrem Arzt verordnete höhere Dosis Ihres Arzneimittels ansprechen.
- Eine Kombination der folgenden Symptome bemerken: Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Ermüdung, Schwäche, Schwindelgefühl und niedriger Blutdruck. Zusammen könnten diese Symptome auf eine Nebenniereninsuffizienz hinweisen, eine potenziell lebensbedrohliche Störung, bei der die Nebennieren nicht mehr ausreichend Hormone produzieren.

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

Langzeitanwendung und Gewöhnung

Dieses Arzneimittel enthält Fentanyl, ein Schmerzmittel aus der Gruppe der Opioide. Die wiederholte Anwendung von Opioidschmerzmitteln kann dazu führen, dass das Arzneimittel weniger wirksam ist (d. h., Sie gewöhnen sich daran; dies wird als Arzneimitteltoleranz bezeichnet). Bei der Anwendung von Instanyl können Sie auch schmerzempfindlicher werden. Dies wird als Hyperalgesie bezeichnet. Eine Erhöhung der Instanyl-Dosis kann helfen, die Schmerzen eine Zeit lang zu reduzieren, sie kann Ihnen aber auch schaden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie feststellen, dass Ihr Arzneimittel weniger wirksam wird. Ihr Arzt wird entscheiden,

ob es für Sie besser ist, die Dosis zu erhöhen oder Ihre Anwendung von Instanyl schrittweise zu verringern.

Abhängigkeit und Sucht

Die wiederholte Anwendung von Instanyl kann auch zu Abhängigkeit, Missbrauch und Sucht führen, was wiederum zu einer lebensbedrohlichen Überdosierung führen kann. Das Risiko für solche Nebenwirkungen kann mit höherer Dosis und längerer Anwendungsdauer zunehmen. Abhängigkeit oder Sucht können dazu führen, dass Sie das Gefühl haben, nicht mehr die Kontrolle darüber zu besitzen, wie viel Arzneimittel Sie anwenden müssen oder wie oft. Möglicherweise haben Sie das Gefühl, dass Sie Ihr Arzneimittel weiterhin anwenden müssen, auch wenn es nicht hilft, Ihre Schmerzen zu lindern.

Das Risiko, abhängig oder süchtig zu werden, ist von Person zu Person unterschiedlich. Sie können ein höheres Risiko haben, von Instanyl abhängig oder danach süchtig zu werden, wenn

- Sie oder jemand in Ihrer Familie schon einmal Alkohol, verschreibungspflichtige Arzneimittel oder illegale Drogen missbraucht hat oder davon abhängig war („Sucht“).
- Sie Raucher sind.
- Sie schon einmal psychische Probleme (Depression, Angst oder eine Persönlichkeitsstörung) hatten oder wegen anderer psychischer Erkrankungen von einem Psychiater behandelt wurden.

Wenn Sie während der Anwendung von Instanyl eines der folgenden Anzeichen bemerken, könnte dies ein Hinweis darauf sein, dass Sie abhängig oder süchtig geworden sind.

- Sie müssen das Arzneimittel länger anwenden, als von Ihrem Arzt empfohlen wurde.
- Sie müssen mehr als die empfohlene Dosis anwenden.
- Sie wenden das Arzneimittel aus anderen Gründen an, als den Gründen wegen denen es Ihnen verschrieben wurde, z. B., „um ruhig zu bleiben“ oder „um schlafen zu können“.
- Sie haben wiederholt erfolglos versucht, die Anwendung des Arzneimittels zu beenden oder zu kontrollieren.
- Wenn Sie die Anwendung des Arzneimittels stoppen, fühlen Sie sich unwohl (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Angstzustände, Schüttelfrost, Zittern und Schwitzen) und Sie fühlen sich besser, wenn Sie das Arzneimittel wieder anwenden („Entzugssymptome“).

Wenn Sie eines dieser Anzeichen bemerken, besprechen Sie mit Ihrem Arzt den besten Behandlungsweg für Sie, einschließlich der Frage, wann Sie aufhören sollten es anzuwenden und wie Sie dies sicher tun können.

Kinder und Jugendliche

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

Anwendung von Instanyl zusammen mit anderen Arzneimitteln

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

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

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

- andere Arzneimittel gegen Schmerzen und einige Schmerzmittel gegen Nervenschmerzen (wie Gabapentin und Pregabalin).

- alle Arzneimittel, die Sie in der Regel schläfrig machen (einen beruhigenden Effekt haben), wie Schlaftabletten, sedierende Arzneimittel wie Benzodiazepine oder ähnliche Arzneimittel, Arzneimittel gegen Angstzustände, Antihistaminika oder Beruhigungsmittel, Skelettmuskelrelaxanzien sowie Gabapentinoide (Gabapentin und Pregabalin). Die gleichzeitige Einnahme solcher anderen Arzneimittel mit Instanyl kann Schläfrigkeit und eine starke Sedierung verursachen und Ihre Atmungsfähigkeit beeinträchtigen (Atemdepression), was zu Koma führen und lebensbedrohlich sein kann. Deshalb sollte eine gleichzeitige Einnahme bzw. Anwendung nur in Betracht gezogen werden, wenn es keine anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt.
Wenn Ihr Arzt Instanyl jedoch zusammen mit beruhigenden Arzneimitteln einsetzt, sollten Dosis und Dauer der gleichzeitigen Behandlung von Ihrem Arzt begrenzt werden. Informieren Sie Ihren Arzt über alle beruhigenden Arzneimittel, die Sie einnehmen, und halten Sie sich genau an die Dosierungsempfehlungen Ihres Arztes. Es kann hilfreich sein, Freunde oder Verwandte zu informieren, damit diese auf die oben genannten Anzeichen und Symptome aufmerksam werden. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie entsprechende Symptome bemerken.
- alle Arzneimittel, die die Art und Weise, wie Ihr Körper Instanyl abbaut, beeinflussen könnten, wie z. B.:
 - Ritonavir, Nelfinavir, Amprenavir und Fosamprenavir (Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion);
 - CYP3A4-Hemmer wie Ketoconazol, Itraconazol oder Fluconazol (angewendet zur Behandlung von Pilzkrankungen);
 - Troleandomycin, Clarithromycin oder Erythromycin (Arzneimittel zur Behandlung von bakteriellen Infektionen);
 - Aprepitant (angewendet zur Behandlung schwerer Übelkeit);
 - Diltiazem und Verapamil (Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck oder Herzerkrankungen).
- so genannte Monoaminoxidase-Hemmer (MAOH) (angewendet bei schweren Depressionen), auch dann, wenn Sie mit diesen innerhalb der vorangegangenen 2 Wochen behandelt wurden.
- das Risiko für Nebenwirkungen steigt, wenn Sie Arzneimittel, wie bestimmte Antidepressiva oder Antipsychotika einnehmen. Instanyl kann Wechselwirkungen mit diesen Arzneimitteln eingehen, und es kann zu Veränderungen der psychischen Verfassung (z. B. Erregtheit, Halluzinationen, Koma) und anderen Wirkungen wie eine Körpertemperatur über 38 °C, eine Beschleunigung des Herzschlags, einen instabilen Blutdruck sowie gesteigerte Reflexe, Muskelsteife, Koordinationsmangel und / oder gastrointestinale Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) kommen. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, ob Instanyl für Sie geeignet ist.
- so genannte partielle Opioid-Agonisten / Antagonisten, z. B. Buprenorphin, Nalbuphin und Pentazocin (Arzneimittel zur Schmerzbehandlung). Es kann während der Einnahme dieser Arzneimittel zu Entzugserscheinungen (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Angstzustände, Schüttelfrost, Zittern und Schwitzen) kommen.
- andere über die Nase anzuwendende Arzneimittel, insbesondere Oxymetazolin, Xylometazolin und ähnliche Arzneimittel, die zur Befreiung einer verstopften Nase angewendet werden.

Anwendung von Instanyl zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol

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

Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

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

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

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

3. Wie ist Instanyl anzuwenden?

Vor Beginn der Behandlung und regelmäßig während der Behandlung wird Ihr Arzt außerdem mit Ihnen besprechen, was Sie von der Anwendung von Instanyl erwarten können, wann und wie lange Sie es anwenden müssen, wann Sie Ihren Arzt kontaktieren sollten und wann sie aufhören müssen, es anzuwenden (siehe auch Abschnitt 2).

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

Die Dosierung von Instanyl ist unabhängig von Ihrer Dauerschmerztherapie.

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

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

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

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

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

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

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

Instanyl beinhaltet einen elektronischen Dosiszähler und eine Sperrfrist zwischen den Dosen, um das Risiko einer versehentlichen Überdosierung zu minimieren und Ihnen den angemessenen Gebrauch zu erleichtern. Durch den Dosiszähler können Sie und Ihr Arzt Ihren Gebrauch überwachen und anpassen. Nach der Verabreichung von zwei Dosen innerhalb von 60 Minuten bleibt Instanyl für 2 Stunden ab der ersten Dosis gesperrt. Erst danach kann eine weitere Dosis verabreicht werden.

Instanyl ist zur nasalen Anwendung bestimmt.

Bitte lesen Sie die Anweisungen zur Anwendung auf der Rückseite dieser Gebrauchsinformation, um die Anwendung von Instanyl zu erlernen.

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

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

Symptome einer Überdosierung sind:

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

In schwerwiegenden Fällen kann eine Überdosierung von Instanyl zu Koma, Sedierung, Krämpfen oder schweren Atembeschwerden (sehr langsame oder flache Atmung) führen. Eine Überdosierung kann auch zu einer Erkrankung des Gehirns führen, die als toxische Leukenzephalopathie bezeichnet wird.

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

Hinweis für Pflegende

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

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

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

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

Wenn Sie die Anwendung von Instanyl vergessen haben

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

Wenn Sie die Anwendung von Instanyl abbrechen

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

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

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

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

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

- Bei Ihnen plötzliche, schwere allergische Reaktionen mit Atembeschwerden, Schwellungen, Benommenheit, schnellem Herzschlag, Schwitzen oder Bewusstlosigkeit auftreten,
- Sie starke Atembeschwerden haben,
- Ein rasselndes Geräusch auftritt, wenn Sie einatmen,
- Sie krampfartige Schmerzen haben,
- Sie unter starkem Schwindel leiden.

Diese Nebenwirkungen können sehr schwerwiegend sein.

Andere mögliche Nebenwirkungen nach Anwendung von Instanyl:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

Schläfrigkeit, Schwindel (auch mit Gleichgewichtsstörungen), Kopfschmerzen, Reizung des Rachenraums, Übelkeit, Erbrechen, Gesichtsröte, Hitzegefühl, starkes Schwitzen.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

Schlaflosigkeit, Benommenheit, krampfartige Muskelkontraktionen, unnormale, teilweise unangenehme Hautempfindungen, Veränderung des Geschmackssinns, Reisekrankheit, niedriger Blutdruck, schwere Atemprobleme, Nasenbluten, Nasenschleimhautgeschwür, laufende Nase, Verstopfung, Entzündung der Mundschleimhaut, Mundtrockenheit, Schmerzen der Haut, Juckreiz, Fieber.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Allergische Reaktionen, Stürze, Durchfall, Krämpfe, Bewusstseinsverlust, Anschwellen der Arme oder Beine, Sehen oder Hören von nicht vorhandenen Dingen (Halluzinationen), Delirium (die Symptome können eine Kombination aus gesteigerter körperlicher Erregbarkeit [Agitiertheit], Unruhe, Orientierungsstörung, Verwirrtheit, Furcht, Sehen oder Hören von nicht vorhandenen Dingen, Schlafstörung und Alpträumen umfassen), Arzneimittelgewöhnung, Arzneimittelabhängigkeit (Sucht), Arzneimittelmissbrauch (siehe Abschnitt 2), Ermüdung, Unwohlsein, Entzugserscheinungen (können sich durch das Auftreten der folgenden Nebenwirkungen äußern: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Angstzustände, Schüttelfrost, Zittern und Schwitzen), Kurzatmigkeit.

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

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

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

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das [in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Instanyl aufzubewahren?

Der schmerzlindernde Wirkstoff in Instanyl ist sehr stark und kann für Kinder lebensbedrohlich sein. Instanyl muss für Kinder unzugänglich aufbewahrt werden. Nach Gebrauch das Nasenspray stets mit der kindergesicherten Kappe verschließen.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel an einem sicheren und geschützten Ort auf, zu dem andere Personen keinen Zugang haben. Es kann bei Personen, denen es nicht verschrieben wurde, schwere Schäden verursachen und tödlich wirken, wenn sie es versehentlich oder absichtlich anwenden oder einnehmen.

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

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

Instanyl kann nach Ablauf des Verfalldatums oder wenn es nicht mehr benötigt wird, noch genügend Arzneimittel enthalten, um anderen Menschen, insbesondere Kindern, zu schaden.



Dieses Gerät ist gemäß der EU-Richtlinie für Elektro- und Elektronik-Geräte-Abfall (Waste Electric and Electronic Equipment (WEEE)) gekennzeichnet. Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Jedes benutzte und unbenutzte Nasenspray muss an die Apotheke zurückgegeben oder gemäß den örtlichen Vorschriften entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Instanyl enthält:

Der Wirkstoff ist Fentanyl. Der Gehalt ist:

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

1 Sprühstoß (100 Mikroliter) enthält 50 Mikrogramm Fentanyl.

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

1 Sprühstoß (100 Mikroliter) enthält 100 Mikrogramm Fentanyl.

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

1 Sprühstoß (100 Mikroliter) enthält 200 Mikrogramm Fentanyl.

Die sonstigen Bestandteile sind:

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

Wie Instanyl aussieht und Inhalt der Packung

Instanyl DoseGuard ist ein Nasenspray, Lösung. Die Lösung ist klar und farblos. Sie ist in einem Nasenspraybehälter mit Dosierpumpe, elektronischem Display, Dosiszähler, integriertem Sperrmechanismus und kindergesicherter Verschlusskappe enthalten.

Das Nasenspray wird in drei verschiedenen Packungsgrößen angeboten: 3,2 ml (entsprechend 20 Dosen), 4,3 ml (entsprechend 30 Dosen) und 5,3 ml (entsprechend 40 Dosen).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Die Etikettierung der 50 Mikrogramm/Dosis ist orange.

Die Etikettierung der 100 Mikrogramm/Dosis ist violett.

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

Pharmazeutischer Unternehmer

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dänemark

Hersteller

Curida AS
Solbærvegen 5
NO-2409 Elverum
Norwegen

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

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 Ελλάς 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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

ANWEISUNGEN ZUR ANWENDUNG VON INSTANYL

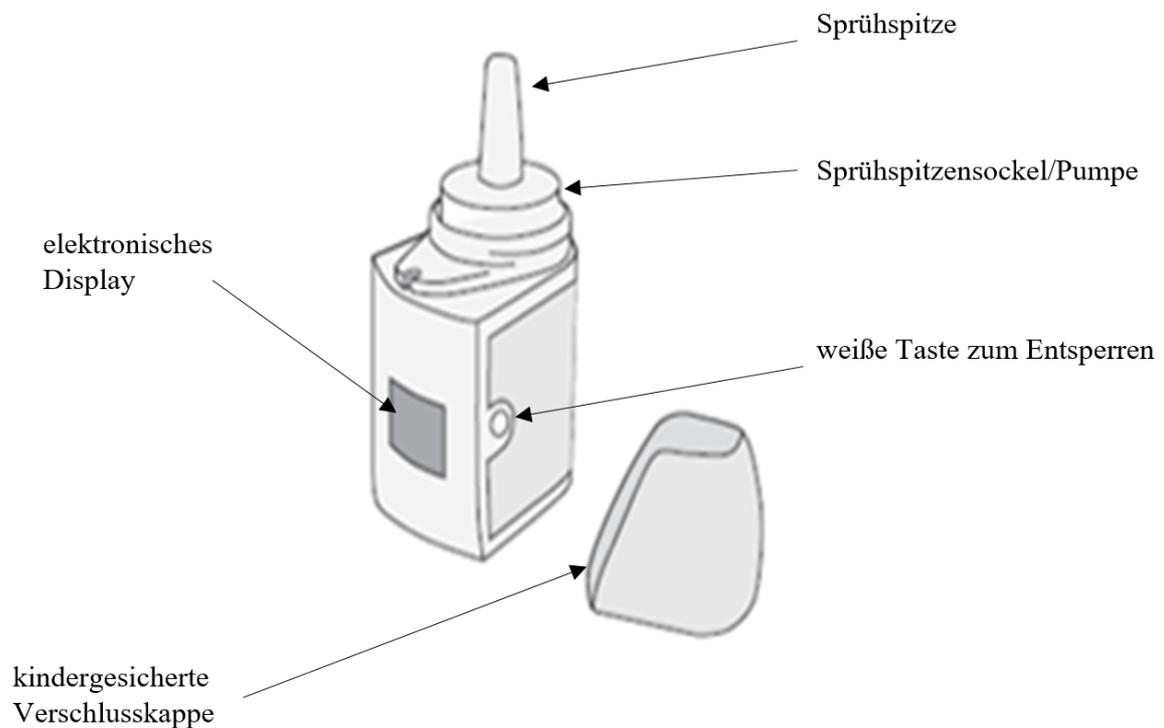
Bitte lesen Sie die folgenden Anweisungen sorgfältig durch, um die Anwendung von Instanyl-Nasenspray zu erlernen.

Wichtige Informationen vor dem Gebrauch:

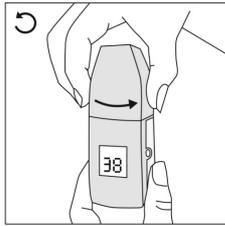
- Nehmen Sie keine Veränderungen am Gerät vor.
- Verhindern Sie das Eindringen von Flüssigkeiten in das Gerät.

Das Instanyl-Nasenspray verfügt über:

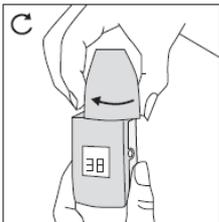
- Eine eingebaute Sperrfunktion zur Kontrolle der Häufigkeit der Anwendung des Nasensprays.
- Eine kindergesicherte Verschlusskappe, mit der das Nasenspray nach der Anwendung verschlossen werden muss.
- Ein elektronisches Display, das:
 - die Anzahl der Sprühstöße anzeigt, die vor der Anwendung abzugeben sind (Vorbereitung),
 - die Anzahl der verbliebenen Dosen anzeigt,
 - anzeigt, ob das Nasenspray gesperrt oder betriebsbereit ist.



Entfernen und Anbringen der kindergesicherten Verschlusskappe



Entfernen Sie die kindergesicherte Verschlusskappe. Drücken Sie die Kappe hierzu von zwei Seiten, drehen Sie diese gleichzeitig gegen den Uhrzeigersinn und heben Sie die Kappe ab.



Setzen Sie die Kappe zum Verschließen wieder auf die Sprühspitze und drehen Sie sie im Uhrzeigersinn. Die kindersichere Kappe rastet beim Wiederanbringen ein.

Immer die kindergesicherte Verschlusskappe nach dem Gebrauch wieder auf das Nasenspray aufsetzen.

Vorbereitung des Instanyl-Nasensprays



Bevor das Nasenspray zum ersten Mal angewendet wird, muss es vorbereitet werden, bis das Display die Anzahl der Dosen anzeigt. Anweisungen zum Vorbereiten des Geräts sind unten aufgeführt („Vorbereitungsschritte“).

Hinweis: Zum Pumpen je 1 Finger links und rechts vom Sprühkopf auf den Sprühspitzensockel legen, den Daumen unter das Gerät halten und dann zusammendrücken.

Warnung: Während der Vorbereitung wird etwas Arzneimittel ausgestoßen. Beachten Sie deshalb:

- Die Vorbereitung muss in einem gut belüfteten Raum erfolgen.
- Sprühen Sie das Nasenspray nicht in Ihre Richtung oder in Richtung anderer Personen.
- Sprühen Sie das Nasenspray nicht in die Richtung von Oberflächen oder Gegenständen, die mit anderen Menschen, insbesondere Kindern, in Kontakt kommen könnten.
- Atmen Sie das bei der Vorbereitung ausgestoßene Arzneimittel nicht ein.

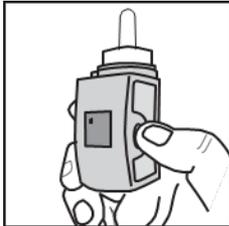
Vorbereitungsschritte



1. Drücken Sie die weiße Taste an der Seite des Nasensprays, lassen Sie sie wieder los. Das Display leuchtet auf und zeigt „P5“ an.



2. Halten Sie das Nasenspray aufrecht und sprühen Sie einmal in die Luft. Das Display zeigt nun „P4“ an und es erscheint ein Schlosssymbol.



3. Wenn das Schlosssymbol zu blinken beginnt, die weiße Taste an der Seite wieder drücken und loslassen; daraufhin erlischt das Schlosssymbol im Display.



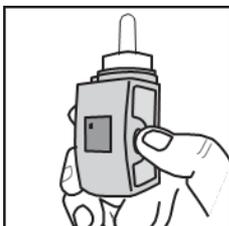
4. Halten Sie das Nasenspray aufrecht und sprühen Sie erneut in die Luft. Das Display zeigt nun „P3“ an und das Schlosssymbol erscheint erneut.



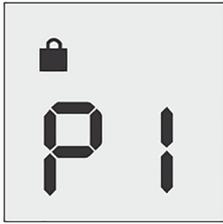
5. Wenn das Schlosssymbol zu blinken beginnt, die weiße Taste an der Seite erneut drücken und loslassen; daraufhin erlischt das Schlosssymbol im Display.



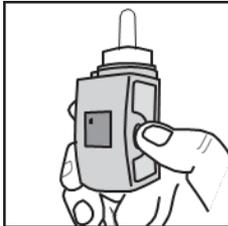
6. Halten Sie das Nasenspray aufrecht und pumpen Sie das Nasenspray erneut in die Luft. Das Display zeigt nun „P2“ und das Schlosssymbol an.



7. Wenn das Schlosssymbol zu blinken beginnt, die weiße Taste an der Seite erneut drücken und loslassen; daraufhin erlischt das Schlosssymbol im Display.



8. Halten Sie das Nasenspray aufrecht und pumpen Sie das Nasenspray erneut in die Luft. Das Display zeigt nun „P1“ und das Schlosssymbol an.



9. Wenn das Schlosssymbol zu blinken beginnt, die weiße Taste an der Seite erneut drücken und loslassen; daraufhin erlischt das Schlosssymbol im Display.



10. Halten Sie das Nasenspray aufrecht und pumpen Sie das Nasenspray erneut in die Luft. Auf dem Display erscheinen nun die Anzahl der verfügbaren Dosen (z. B. 20, 30 oder 40 Dosen) und das blinkende Schlosssymbol.

Die Nasenspray ist nun betriebsbereit.

Hinweis: Abhängig von der Verordnung kann das Display zu Beginn 20, 30 oder 40 anzeigen.

Wiedervorbereitung des Instanyl-Nasensprays (nach 7 oder mehr Tagen)

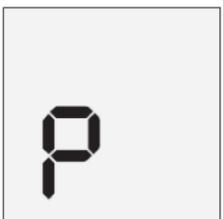


Wenn Sie Instanyl 7 Tage oder länger nicht angewendet haben, muss das Nasenspray vor der nächsten Anwendung durch einmaliges Pumpen wieder vorbereitet werden. Dies wird durch ein „P“ auf dem Display angezeigt.

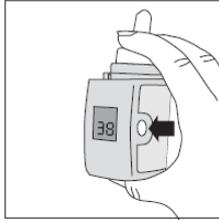


Schritte zur Wiedervorbereitung:

1. Nehmen Sie die Kappe ab.
2. Die weiße Taste an der Seite erneut drücken und loslassen; daraufhin erlischt das Schlosssymbol im Display.



3. Auf dem Display erscheint ein „P“ ohne das Schlosssymbol, wodurch angezeigt wird, dass das Gerät vorbereitet werden kann.



4. Halten Sie das Nasenspray aufrecht und sprühen Sie das Nasenspray einmal in die Luft.

Warnung: Während der Vorbereitung wird etwas Arzneimittel ausgestoßen. Beachten Sie deshalb:

- **Die Vorbereitung muss in einem gut belüfteten Raum erfolgen.**
- **Sprühen Sie das Nasenspray nicht in Ihre Richtung oder in Richtung anderer Personen.**
- **Sprühen Sie das Nasenspray nicht in die Richtung von Oberflächen oder Gegenständen, die mit anderen Menschen, insbesondere Kindern, in Kontakt kommen könnten.**



5. Nach der Vorbereitung wird die Anzahl der verbleibenden Dosen im Display angezeigt und das Nasenspray ist wieder einsatzbereit.

Wie ist Instanyl anzuwenden?

Das Nasenspray kann nur angewendet werden, wenn auf dem Display kein Schlosssymbol angezeigt wird.



1. Falls Ihre Nase verstopft ist oder Sie eine Erkältung haben, schnäuzen Sie sich.
2. Waschen Sie Ihre Hände.
3. Sitzen oder stehen Sie in aufrechter Haltung.
4. Halten Sie das Nasenspray aufrecht.
5. Die weiße Taste an der Seite des Nasensprays drücken und loslassen (das blinkende Schlosssymbol erlischt).
6. Neigen Sie Ihren Kopf leicht nach vorn.
7. Schließen Sie ein Nasenloch, indem Sie einen Finger gegen eine Seite Ihrer Nase drücken und führen Sie die Spraydüse in das andere Nasenloch ein.
8. Betätigen Sie das Nasenspray, indem Sie mit zwei Fingern gleichzeitig die Sprühpumpe vollständig reindrücken, während Sie durch die Nase einatmen.
Hinweis: Wenn die Pumpe vollständig heruntergedrückt wurde, hören Sie ein „Klicken“, das anzeigt, dass Sie die Dosis erhalten haben.
9. Das Display reduziert die angezeigte Zahl um die Ziffer 1 und das Schlosssymbol wird kurz angezeigt.
10. Falls Sie **nach 10 Minuten** eine zweite Dosis benötigen, um Ihre Schmerzen ausreichend zu lindern, wiederholen Sie Schritt 1 bis 8. Sie sollten **für diese Dosis das andere Nasenloch nehmen**.
11. Reinigen Sie die Sprühspitze des Nasensprays nach jeder Anwendung mit einem sauberen Papiertaschentuch, welches Sie anschließend entsorgen.
12. Die kindersichere Kappe zum Verschließen wieder auf die Sprühspitze aufsetzen und im Uhrzeigersinn drehen.

Denken Sie daran, vor jedem Sprühstoß die weiße Taste an der Seite des Nasensprays zu drücken und wieder loszulassen.

Setzen Sie nach jedem Gebrauch die kindergesicherte Verschlusskappe auf und verschließen Sie das Nasenspray damit.

Achten Sie darauf, dass das Nasenspray immer aufrecht gehalten wird.



Sie können pro Durchbruchschmerz-Episode bis zu zwei Sprühstöße anwenden.

Nach der zweiten Dosis, die 10 Minuten nach der ersten Dosis angewendet werden kann, wird das Nasenspray gesperrt. Das Schlosssymbol erscheint zusammen mit einer Countdown-Uhr auf dem Display. Die Uhr zeigt die verbliebene Dauer der Sperrfrist an (jede schwarze Markierung entspricht 10 Minuten), bis Sie das Nasenspray wieder anwenden können.

Wenn die Zeit abgelaufen ist, beginnt das Schlosssymbol zu blinken. Das Nasenspray ist nun für die nächste Behandlung einer Durchbruchschmerz-Episode bereit.

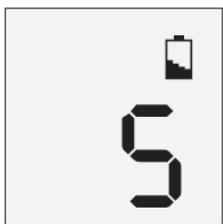
Mit der Behandlung der nächsten Durchbruchschmerz-Episode sollten Sie 4 Stunden warten.

Sie können Instanyl für die Behandlung von bis zu 4 Durchbruchschmerz-Episoden pro Tag anwenden. Wenn bei Ihnen mehr als 4 Durchbruchschmerz-Episoden am Tag auftreten, sollten Sie Ihren Arzt kontaktieren, da dann Ihre Dauerschmerztherapie möglicherweise angepasst werden sollte.

Wenn das Nasenspray aufgebraucht ist, werden auf dem Display die Zahl „0“ und das Schlosssymbol angezeigt.

Entsorgung

Entsorgen Sie das Instanyl-Nasenspray nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Jedes benutzte und unbenutzte Nasenspray muss an die Apotheke zurückgegeben oder entsprechend den örtlichen Vorschriften entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker nach weiteren Hinweisen zur Entsorgung.



Batterie schwach

Falls auf dem Display ein Batteriesymbol erscheint, bedeutet das, dass die Batterie nahezu vollständig entladen ist. Die auf dem Display angezeigte Anzahl der verbliebenen Dosen wechselt auf „5“. Das ist die voraussichtliche Anzahl der noch anwendbaren Dosen des Nasensprays, bis die Batterie soweit entladen ist, dass sich das Display ausschaltet.

Wenn das Batteriesymbol im Display erscheint, sollten Sie sich wegen eines neuen Nasensprays mit Ihrem Arzt oder Apotheker in Verbindung setzen.

Erklärung der Symbole im elektronischen Display



Sprühen Sie vor der ersten Anwendung des Nasensprays 5 Mal in die Luft (Vorbereitung, siehe Abschnitt „Vorbereitung des Instanyl-Nasensprays“). Das Display zählt nach jedem Sprühstoß rückwärts (P5, P4, P3, P2 und P1). Das Nasenspray ist zur Anwendung bereit, wenn auf dem Display die Anzahl der verfügbaren Dosen (z. B. 20, 30 oder 40 Dosen) erscheint.

Beachten Sie bei der Vorbereitung die oben aufgeführten Sicherheitshinweise (siehe Abschnitt oben „Vorbereitungsschritte“).



Das Arzneimittel wurde sieben Tage oder länger nicht angewendet und muss vor dem Gebrauch durch einmaliges Pumpen in die Luft in einem gut belüfteten Bereich wieder vorbereitet werden (siehe unten).

Das „P“-Symbol im Display erlischt, sobald einmalig in die Luft gesprüht wurde.

Beachten Sie bei der Wiedervorbereitung die oben aufgeführten Sicherheitshinweise (siehe Abschnitt oben „Schritte zur Wiedervorbereitung“).



SCHLOSSSYMBOL

Das Nasenspray ist gesperrt und kann nicht angewendet werden. Wenn die Sperrfrist verstrichen ist, beginnt das Schlosssymbol zu blinken. Nachdem die weiße Taste an der Seite des Nasensprays gedrückt wurde, erlischt das Schlosssymbol im Display; das Nasenspray kann nun wieder angewendet werden, wenn eine Durchbruchschmerzepisode auftritt.



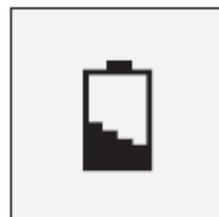
COUNTDOWN-UHR

Zeigt an, wie lange die Sperrfrist noch andauert. Die Countdown-Uhr zählt rückwärts. Jede schwarze Markierung entspricht 10 Minuten. Die maximale Sperrfrist beträgt 2 Stunden. Es wird empfohlen, dass Sie 4 Stunden warten, bevor Sie die nächsten Durchbruchschmerzen behandeln.

Die COUNTDOWN-UHR erscheint zusammen mit dem SCHLOSSSYMBOL.



Die Anzahl der noch verfügbaren Dosen des Nasensprays wird angezeigt. Nach jeder Anwendung reduziert sich die auf dem Display angezeigte Zahl um die Ziffer 1. Abhängig von der Packungsgröße des Nasensprays kann das Display zu Beginn 20, 30 oder 40 anzeigen.



Batterie-Symbol

Die Batterie ist nahezu vollständig entladen. Die auf dem Display angezeigte Anzahl der verbleibenden Dosen wechselt auf „5“. Das ist die voraussichtliche Anzahl, der noch anwendbaren Dosen des Nasensprays, bis die Batterie soweit entladen ist, dass sich das Display ausschaltet. Die Batterie kann nicht ersetzt werden und Sie müssen sich mit Ihrem Arzt oder Apotheker in Verbindung setzen, damit Sie ein neues Nasenspray erhalten.

Wenn Sie bemerken, dass das Nasenspray nicht wie in der „Gebrauchsanweisung“ beschrieben funktioniert, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

ANHANG IV

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Fentanyl (transmukosale Anwendung) zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

In Anbetracht von Literaturberichten, Spontanberichten und der früheren Maßnahmen, die für andere Opioidprodukte (z. B. fentanylhaltige transdermale Pflaster, Injektionslösung) ergriffen wurden, ist der PRAC der Ansicht, dass den verschreibenden Ärzten und Patienten zusätzliche Informationen über Opioidgebrauchsstörungen mitgeteilt werden sollten. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Fentanyl-haltigen Arzneimitteln (transmukosale Anwendung), entsprechend geändert werden sollten.

In Anbetracht von Literaturberichten, Spontanberichten und der früheren Maßnahmen, die für andere Opioidprodukte (z. B. fentanylhaltige transdermale Pflaster, Injektionslösung) ergriffen wurden, ist der PRAC der Ansicht, dass weitere Informationen über die Lagerung an einem sicheren und geschützten Ort in den Produktinformationen enthalten sein sollten. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Fentanyl-haltigen Arzneimitteln (transmukosale Anwendung), entsprechend geändert werden sollten.

Angesichts der verfügbaren Daten über toxische Leukoenzephalopathie im Zusammenhang mit einer Fentanyl-Überdosierung, die sowohl in der Fachliteratur als auch in Spontanberichten dokumentiert sind und die Fälle einschließen, bei denen zumindest ein begründeter Verdacht auf einen kausalen Zusammenhang mit einer Überdosierung von Fentanyl besteht, kam der Berichtersteller des PRAC zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Fentanyl-haltigen Arzneimitteln (transmukosale Anwendung) entsprechend geändert werden sollten.

Nach Prüfung der PRAC-Empfehlung stimmt der CHMP den allgemeinen Schlussfolgerungen des PRAC und den Gründen für die Empfehlung zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Fentanyl (transmukosale Anwendung) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Fentanyl enthält/enthalten (transmukosale Anwendung), vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.