

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Instanyl 50 microgrammi/dose spray nasale, soluzione
Instanyl 100 microgrammi/dose spray nasale, soluzione
Instanyl 200 microgrammi/dose spray nasale, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Instanyl 50 microgrammi/dose spray nasale, soluzione

Ogni mL di soluzione contiene fentanil citrato equivalente a 500 microgrammi di fentanil.
1 dose (100 microlitri) contiene 50 microgrammi di fentanil.

Instanyl 100 microgrammi/dose spray nasale, soluzione

Ogni mL di soluzione contiene fentanil citrato equivalente a 1.000 microgrammi di fentanil.
1 dose (100 microlitri) contiene 100 microgrammi di fentanil.

Instanyl 200 microgrammi/dose spray nasale, soluzione

Ogni mL di soluzione contiene fentanil citrato equivalente a 2.000 microgrammi di fentanil.
1 dose (100 microlitri) contiene 200 microgrammi di fentanil.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Spray nasale, soluzione (spray nasale)
Soluzione limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Instanyl è indicato per il trattamento del dolore episodico intenso in adulti che sono già in terapia di mantenimento con un oppioide per il dolore oncologico cronico. Il dolore episodico intenso è una esacerbazione transitoria del dolore che avviene in aggiunta al dolore cronico di base già controllato da altra terapia.

I pazienti in terapia di mantenimento con un oppioide sono quelli che stanno assumendo almeno 60 mg di morfina orale al giorno, almeno 25 microgrammi di fentanil transdermico per ora, almeno 30 mg di ossicodone al giorno, almeno 8 mg di idromorfone orale al giorno o una dose equianalgica di un altro oppioide per una settimana o più.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e mantenuto sotto la supervisione di un medico esperto nella terapia con oppioidi nei pazienti oncologici. I medici devono tenere presente il potenziale di abuso, uso errato, dipendenza e sovradosaggio di fentanil (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Nei pazienti deve essere individualmente determinata una dose che permetta di ottenere un'adeguata analgesia con reazioni avverse al medicinale tollerabili. I pazienti devono essere attentamente controllati durante il processo di titolazione della dose.

Una titolazione ad una dose più alta rende necessario il contatto con l'operatore sanitario. In assenza di un controllo adeguato del dolore, deve essere considerata la possibilità di iperalgesia, tolleranza e progressione della malattia di base (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici, la dose di Instanyl per il trattamento del dolore episodico intenso era indipendente dalla dose giornaliera di mantenimento di oppioide (vedere paragrafo 5.1).

Dose massima giornaliera: trattamento fino a quattro eventi di dolore episodico intenso, ognuno con non più di due dosi ad almeno 10 minuti di distanza.

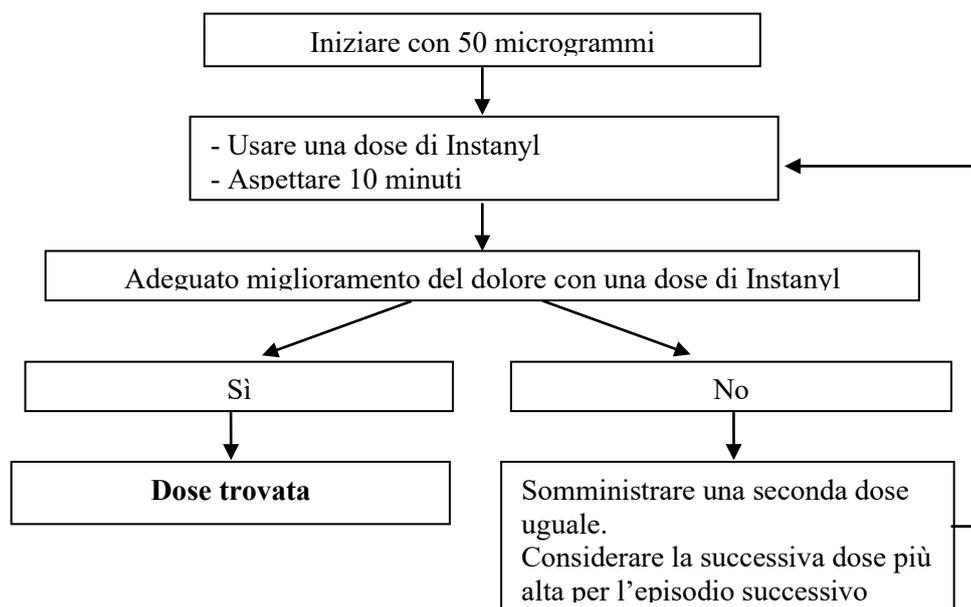
I pazienti devono aspettare 4 ore prima di trattare un altro evento di dolore episodico intenso con Instanyl sia durante la fase di titolazione che durante la terapia di mantenimento. In casi eccezionali, quando un nuovo evento si verifica prima, i pazienti possono usare Instanyl per trattarlo ma devono attendere almeno 2 ore prima di effettuare il trattamento. Un aggiustamento posologico della terapia di base con oppioidi, dopo la rivalutazione del dolore, dovrebbe essere preso in considerazione se il paziente presenta frequentemente eventi di dolore episodico intenso ad intervalli minori di 4 ore l'uno dall'altro o se presenta più di quattro eventi di dolore episodico intenso nelle 24 ore.

Titolazione della dose

Prima che nei pazienti venga determinata la dose di Instanyl, si presuppone che il loro dolore cronico di base sia controllato da una terapia cronica con oppioidi e che essi non abbiano manifestato più di quattro eventi di dolore episodico intenso al giorno.

Metodo di titolazione

La concentrazione iniziale deve essere pari a 50 microgrammi in una narice, aumentando secondo necessità seguendo la scala di concentrazioni disponibili (50, 100 e 200 microgrammi). Se non si raggiunge un'adeguata analgesia si può somministrare una seconda dose di uguale concentrazione dopo almeno 10 minuti. Ogni fase di titolazione (concentrazione della dose) deve essere valutata in diversi episodi.



Terapia di mantenimento

Una volta stabilita la dose in accordo con le fasi descritte sopra, il paziente deve essere mantenuto con questa concentrazione di Instanyl. Se il paziente ha una insufficiente riduzione del dolore, può essere somministrata una dose addizionale uguale dopo almeno 10 minuti.

Aggiustamento della dose

Generalmente, la concentrazione di mantenimento di Instanyl deve essere aumentata quando il paziente richiede più di una dose per ogni evento di dolore episodico intenso consecutivo.

Può essere richiesto l'aggiustamento della terapia con oppioidi per il trattamento cronico di base, dopo la rivalutazione del dolore, se il paziente riferisce frequentemente eventi di dolore episodico intenso ad intervalli minori di 4 ore o più di quattro eventi di dolore episodico intenso nelle 24 ore.

Se le reazioni avverse sono intollerabili o persistenti, la dose deve essere ridotta o si deve sostituire il trattamento con Instanyl con altri analgesici.

Durata e obiettivi del trattamento

Prima di iniziare il trattamento con Instanyl deve essere concordata con il paziente una strategia di trattamento che comprenda la durata e gli obiettivi dello stesso, e un piano per la conclusione del trattamento, in accordo con le linee guida per la gestione del dolore. Durante il trattamento, vi deve essere un contatto frequente tra il medico e il paziente al fine di valutare la necessità di proseguire il trattamento, considerare l'interruzione del trattamento e, se necessario, adeguare la posologia. In assenza di un adeguato controllo del dolore, deve essere considerata la possibilità di iperalgesia, tolleranza e progressione della malattia di base (vedere paragrafo 4.4). Instanyl non deve essere utilizzato più a lungo del necessario.

Interruzione della terapia

L'uso di Instanyl deve essere immediatamente interrotto se il paziente non ha più eventi di dolore episodico intenso. Il trattamento per il dolore di base persistente deve essere mantenuto come da prescrizione.

Se è necessario sospendere tutta la terapia con oppioidi, il paziente deve essere seguito attentamente dal medico, dato che è necessario effettuare una riduzione graduale della dose di oppioidi per evitare la possibilità di effetti legati ad una brusca interruzione.

Popolazioni speciali

Anziani e popolazione cachettica

Sono disponibili dati limitati sulla farmacocinetica, efficacia e sicurezza relativi all'uso di Instanyl in pazienti di età > 65 anni. I pazienti anziani possono presentare una ridotta clearance, un'emivita prolungata e una maggiore sensibilità a fentanil rispetto ai pazienti più giovani. Sono disponibili dati limitati sulla farmacocinetica relativi all'uso di fentanil in pazienti cachettici (debilitati). I pazienti cachettici possono presentare una ridotta clearance di fentanil. Quindi è necessaria cautela nel trattamento di pazienti anziani, cachettici o debilitati.

Negli studi clinici, i pazienti anziani tendevano ad aggiustare la dose ad una concentrazione efficace più bassa rispetto ai pazienti con meno di 65 anni. Deve essere usata particolare cautela in fase di determinazione della dose di Instanyl in pazienti anziani.

Compromissione epatica

Instanyl deve essere somministrato con cautela ai pazienti con compromissione epatica da moderata a severa (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Instanyl deve essere somministrato con cautela ai pazienti con compromissione renale da moderata a severa (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Instanyl nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono ancora state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Instanyl è destinato solo alla somministrazione per via nasale.

Si raccomanda che il paziente sia seduto o in piedi in posizione dritta durante la somministrazione di Instanyl.

È necessario pulire l'erogatore dello spray nasale dopo ciascun utilizzo.

Precauzioni da adottare prima di manipolare o somministrare il medicinale

Prima di usare Instanyl per la prima volta, lo spray nasale deve essere premuto finché appare una leggera nebulizzazione; solitamente sono necessarie da 3 a 4 pressioni dello spray nasale.

Se il prodotto non viene usato per un periodo superiore a sette giorni, premere una volta a vuoto lo spray nasale prima di assumere la dose.

Durante la fase di carica è prevista la fuoriuscita di prodotto dall'erogatore. Pertanto, è necessario informare il paziente che la fase di carica dovrà avvenire in un ambiente ben ventilato, indirizzando l'erogatore lontano dalla propria persona e da altre persone presenti, nonché lontano da qualsiasi oggetto o superficie che potrebbe entrare in contatto con altre persone, in particolar modo bambini.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti senza terapia di mantenimento con oppioidi poiché vi è un aumentato rischio di depressione respiratoria.

Trattamento del dolore acuto diverso dal Dolore Episodico Intenso (DEI).

Pazienti trattati con medicinali contenenti sodio oxibato.

Severa depressione respiratoria o severe condizioni di ostruzione polmonare.

Precedente radioterapia facciale.

Episodi ricorrenti di epistassi (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

A causa dei rischi, inclusi gli esiti fatali, associati all'esposizione accidentale, all'uso improprio e all'abuso, è necessario raccomandare ai pazienti e alle persone che li assistono di conservare Instanyl in un luogo sicuro e protetto, inaccessibile ad altri.

Depressione respiratoria

Con fentanil si può verificare una depressione respiratoria clinicamente significativa e i pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per l'insorgenza di tali effetti. I pazienti con dolore in terapia cronica con oppioidi sviluppano tolleranza alla depressione respiratoria e di conseguenza il rischio di una depressione respiratoria in questi pazienti potrebbe essere ridotto. L'uso concomitante di sedativi del sistema nervoso centrale può aumentare il rischio di depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.5).

Malattia polmonare cronica

In pazienti con malattie polmonari croniche ostruttive, fentanil può provocare reazioni avverse più severe. In questi pazienti, gli oppioidi possono diminuire la frequenza respiratoria.

Rischio derivante dall'uso concomitante di medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati

L'uso concomitante di Instanyl con medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati può indurre sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di tali rischi, la prescrizione concomitante con questi medicinali sedativi deve essere riservata a pazienti per i quali non sono disponibili opzioni terapeutiche alternative. Qualora si decida di prescrivere Instanyl in concomitanza con medicinali sedativi, occorre utilizzare la minima dose efficace e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile. I pazienti devono essere seguiti attentamente per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A questo riguardo, si raccomanda vivamente di informare i pazienti e le persone che li assistono di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Funzione renale o epatica compromessa

Fentanil deve essere somministrato con cautela ai pazienti con compromissione epatica o renale da moderata a severa. L'influenza della compromissione renale o epatica sulla farmacocinetica di Instanyl non è stata valutata; tuttavia, quando somministrato per via endovenosa, la clearance di fentanil si è dimostrata essere alterata a causa della compromissione epatica e renale causata da alterazioni nella clearance metabolica e nelle proteine plasmatiche.

Pressione endocranica aumentata

Fentanil deve essere usato con cautela nei pazienti con evidente aumento della pressione intracranica, compromissione di coscienza o coma.

Instanyl deve essere usato con cautela nei pazienti con tumore cerebrale o traumi cranici.

Malattie cardiache

L'utilizzo di fentanil può essere associato a bradicardia. Fentanil deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con bradiaritmie pregresse o pre-esistenti. Gli oppioidi possono causare ipotensione, soprattutto nei pazienti con ipovolemia. Pertanto, Instanyl deve essere somministrato con cautela nei pazienti con ipotensione e/o con ipovolemia.

Sindrome da serotonina

Si raccomanda cautela quando Instanyl viene somministrato congiuntamente a medicinali che agiscono sul sistema dei neurotrasmettitori serotoninergici.

Una sindrome serotoninergica, potenzialmente fatale, può svilupparsi in caso di uso concomitante con medicinali serotoninergici come gli Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (*Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors, SSRI*) e gli Inibitori della Ricaptazione della Serotonina-Norepinefrina (*Serotonin Norepinephrine Re-uptake Inhibitors, SNRI*) oltre che con medicinali che alterano il metabolismo della serotonina (compresi gli inibitori della monoamino ossidasi [*Monoamine Oxidase Inhibitors, MAO*]). Questo può accadere alle dosi raccomandate.

La sindrome serotoninergica può comprendere alterazioni dello stato mentale (per esempio agitazione, allucinazioni, coma), instabilità autonoma (per esempio tachicardia, pressione arteriosa instabile, ipertermia), anomalie neuromuscolari (per esempio iperreflessia, incoordinazione, rigidità) e/o sintomi gastrointestinali (per esempio nausea, vomito, diarrea).

Qualora si sospetti una sindrome serotoninergica, il trattamento con Instanyl deve essere interrotto.

Iperalgesia

Come con altri oppioidi, in caso di insufficiente controllo del dolore in risposta a un aumento della dose di fentanil deve essere considerata la possibilità di iperalgesia indotta da oppioidi. Può essere indicato ridurre la dose, interrompere il trattamento o rivedere il trattamento con fentanil.

Condizioni del naso

Se il paziente ha ricorrenti episodi di epistassi o disturbi nasali durante l'assunzione di Instanyl, si deve prendere in considerazione una forma di somministrazione alternativa per il trattamento del dolore episodico intenso.

Raffreddore comune

L'entità globale dell'esposizione a fentanil in soggetti affetti da raffreddore comune senza preventivo trattamento con vasocostrittore nasale è paragonabile a quello in soggetti sani. Per l'uso concomitante di vasocostrittori nasali vedere paragrafo 4.5.

Tolleranza e disturbo da uso di oppioidi (abuso e dipendenza)

Ripetute somministrazioni di oppioidi come il fentanil possono far sviluppare forme di tolleranza e dipendenza fisica e/o psicologica.

L'uso ripetuto di Instanyl può portare a disturbo da uso di oppioidi (*Opioid Use Disorder*, OUD). Una dose più elevata e una durata prolungata del trattamento con oppioidi possono aumentare il rischio di sviluppare OUD. L'abuso o l'uso errato intenzionale di Instanyl può provocare sovradosaggio e/o morte. Il rischio di sviluppare OUD è aumentato nei pazienti con anamnesi personale o familiare (genitori o fratelli/sorelle) di disturbi da uso di sostanze (inclusi i disturbi da uso di alcol), negli attuali consumatori di tabacco o in pazienti con anamnesi personale di altri disturbi di salute mentale (ad es. depressione maggiore, ansia e disturbi della personalità).

Prima di iniziare il trattamento con Instanyl e durante il trattamento, è necessario concordare con il paziente gli obiettivi e un piano di interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.2). Prima e durante il trattamento il paziente deve inoltre essere informato in merito ai rischi e ai segni di OUD. Se si manifestano questi segni, i pazienti devono essere avvisati di contattare il medico.

I pazienti dovranno essere monitorati per rilevare eventuali segni di un comportamento di ricerca dei farmaci (ad es., richieste troppo ravvicinate di una nuova fornitura). Ciò include il riesame degli oppioidi concomitanti e dei farmaci psicoattivi (come le benzodiazepine). Per i pazienti con segni e sintomi di OUD, si consiglia di prendere in considerazione il consulto con un esperto di problemi di assuefazione.

Sintomi da astinenza

I sintomi da astinenza possono essere indotti dalla somministrazione di medicinali con attività antagonista degli oppioidi, es. naloxone, o analgesici ad azione mista agonista/antagonista (es. pentazocina, butorfanolo, buprenorfina, nalbufina).

Disturbi respiratori correlati al sonno

Gli oppioidi possono causare disturbi respiratori correlati al sonno, come apnea centrale del sonno (CSA) e ipossiemia sonno-correlata. L'uso di oppioidi aumenta il rischio di CSA in maniera dose-dipendente. Bisogna valutare l'opportunità di ridurre il dosaggio totale di oppioidi nei pazienti che presentano CSA.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'uso concomitante di medicinali contenenti sodio oxibato e fentanil è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

La somministrazione congiunta di fentanil con un agente serotoninergico, come un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI), un inibitore della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) o un inibitore della monoamino ossidasi (IMAO), può aumentare il rischio di sindrome serotoninergica, una condizione potenzialmente fatale.

Instanyl non è consigliato nei pazienti che hanno ricevuto IMAO entro gli ultimi 14 giorni perché è stato riportato un severo ed imprevedibile potenziamento con analgesici oppioidi da parte degli IMAO.

Fentanil è metabolizzato principalmente attraverso il sistema isoenzimatico umano del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), quindi è possibile avere potenziali interazioni quando Instanyl viene somministrato insieme a medicinali che influiscono sull'attività del CYP3A4. La co-somministrazione di medicinali che inducono l'attività del 3A4 può ridurre l'efficacia di Instanyl. L'uso concomitante di Instanyl con forti inibitori del CYP3A4 (es. ritonavir, ketoconazolo, itraconazolo, troleandomicina, claritromicina, e nelfinavir) o moderati inibitori del CYP3A4 (es. amprenavir, aprepitant, diltiazem,

eritromicina, fluconazolo, fosamprenavir, e verapamil) può portare ad un aumento delle concentrazioni di fentanil nel plasma, causando potenzialmente reazioni avverse serie compresa la depressione respiratoria fatale.

I pazienti che ricevono Instanyl contemporaneamente ad inibitori moderati o forti del CYP3A4 devono essere monitorati attentamente per un lungo periodo di tempo. Un aumento di dosaggio deve essere apportato con cautela.

In uno studio sulle interazioni farmacocinetiche, è stato rilevato che la massima concentrazione plasmatica di fentanil somministrato per via nasale veniva ridotta del 50% circa dall'impiego concomitante di ossimetazolina, mentre il tempo per raggiungere la C_{max} (T_{max}) era raddoppiato. Ciò può ridurre l'efficacia di Instanyl. Si raccomanda di evitare l'uso concomitante di decongestionanti nasali (vedere paragrafo 5.2).

L'uso concomitante di Instanyl con altri depressivi del sistema nervoso centrale (compresi oppioidi, sedativi, ipnotici, anestetici generali, fenotiazine, tranquillanti, antistaminici sedativi e alcool), miorilassanti scheletrici e gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin) può produrre ulteriori effetti depressivi: si possono verificare ipoventilazione, ipotensione, sedazione profonda, depressione respiratoria, coma o morte. Pertanto, l'uso concomitante di uno qualsiasi dei suddetti medicinali con Instanyl richiede un'assistenza specifica e il monitoraggio del paziente.

L'uso concomitante di oppioidi con medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto additivo depressivo sul SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

Non è consigliabile l'uso concomitante con oppioidi parziali agonisti/antagonisti (es. buprenorfina, nalbufina, pentazocina). Essi hanno un'alta affinità con i recettori oppioidi con una attività intrinseca relativamente bassa e quindi antagonizzano parzialmente l'effetto analgesico di fentanil e possono indurre sintomi da astinenza nei pazienti dipendenti da oppioidi.

Negli studi clinici, non è stato valutato l'uso concomitante di Instanyl con altri medicinali (oltre alla ossimetazolina) somministrati per via nasale. Si raccomanda di considerare forme di somministrazione alternative per trattamenti contemporanei relativi a malattie concomitanti che possono essere trattate per via nasale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di fentanil in donne in gravidanza non esistono o sono limitati. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Instanyl non deve essere usato durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità e se i benefici prevalgono sui rischi.

Dopo terapie a lungo termine, fentanil può causare astinenza nel neonato.

Si raccomanda di non usare fentanil durante il travaglio o il parto (incluso il parto cesareo) perché fentanil attraversa la placenta e può causare depressione respiratoria nel neonato. Se è stato somministrato fentanil, bisogna avere subito disponibile un antidoto per il neonato.

Allattamento

Fentanil passa nel latte materno e può causare sedazione e depressione respiratoria nel neonato allattato con latte materno. Fentanil non deve essere usato nelle donne che allattano con latte materno e l'allattamento non va ripreso fino ad almeno 5 giorni dopo l'ultima somministrazione di fentanil.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità nell'uomo. In studi sugli animali, la fertilità maschile e femminile è risultata diminuita a dosi sedative (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, è noto che gli analgesici oppioidi compromettono l'abilità mentale e/o fisica necessaria per guidare o usare macchinari. I pazienti sottoposti a trattamenti con Instanyl devono essere informati di non guidare o usare macchinari. Instanyl può provocare sonnolenza, capogiro, disturbi della vista o altri effetti indesiderati che possono influenzare l'abilità di guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Gli effetti indesiderati tipici degli oppioidi sono da attendersi con Instanyl. Spesso, la maggior parte di questi cessano o diminuiscono di intensità con l'uso continuato del medicinale. Le reazioni avverse più gravi sono la depressione respiratoria (che può potenzialmente condurre all'apnea o all'arresto respiratorio), disturbi circolatori, ipotensione e shock e tutti i pazienti devono essere strettamente monitorati per queste reazioni.

Nella tabella sottoriportata sono incluse le reazioni avverse considerate almeno possibilmente correlate al trattamento occorse negli studi clinici di Instanyl.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti categorie sono utilizzate per classificare gli effetti indesiderati in base alla frequenza di insorgenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); e molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate con Instanyl e/o con altri preparati contenenti fentanil durante gli studi clinici e durante l'esperienza post-marketing:

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Non nota
Disturbi del sistema immunitario			Shock anafilattico, reazione anafilattica, ipersensibilità
Disturbi psichiatrici		Insonnia	Allucinazione, delirium, dipendenza da sostanze d'abuso (tossicodipendenza), abuso di farmaco
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza, capogiro, cefalea	Sedazione, mioclono, parestesia, disestesia, disgeusia	Convulsioni, perdita di coscienza
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigine	Cinetosi	
Patologie cardiache		Ipotensione	
Patologie vascolari	Rossore, vampata di calore		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Irritazione della gola	Depressione respiratoria, epistassi, ulcera nasale, rinorrea	Perforazione del setto nasale, dispnea
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito	Stipsi, stomatite, bocca secca	Diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi	Dolore cutaneo, prurito	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Piressia	Stanchezza, malessere, edema periferico, sindrome da astinenza*, sindrome da astinenza neonatale, tolleranza al farmaco
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura			Caduta

*sintomi di astinenza da oppioidi tra cui nausea, vomito, diarrea, ansia, brividi, tremore e sudorazione sono stati osservati in seguito ad assunzione di fentanil transmucosale.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Tolleranza

Con l'uso ripetuto può svilupparsi tolleranza.

Dipendenza da sostanze d'abuso

L'uso ripetuto di Instanyl può causare dipendenza da sostanze d'abuso, anche a dosi terapeutiche. Il rischio di dipendenza da sostanze d'abuso può variare a seconda dei fattori di rischio individuali del paziente, della posologia e della durata del trattamento con oppioidi (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Ci si attende che i segni e i sintomi da sovradosaggio di fentanil consistano in un potenziamento delle sue azioni farmacologiche, es. letargia, coma e severa depressione respiratoria. Altri segni possono essere ipotermia, ridotto tono muscolare, bradicardia e ipotensione. Segni di tossicità sono sedazione profonda, atassia, miosi, convulsioni e depressione respiratoria, che è il sintomo principale. Con il sovradosaggio di fentanil è stata osservata anche leucoencefalopatia tossica.

In caso di sovradosaggio di fentanil sono stati osservati episodi di respiro di Cheynes-Stokes, particolarmente nei pazienti con storia di scompenso cardiaco.

Trattamento

Devono essere poste in atto immediate contromisure per il trattamento della depressione respiratoria incluse la stimolazione fisica o verbale del paziente. Queste azioni possono essere seguite dalla somministrazione di uno specifico antagonista degli oppioidi come il naloxone. La depressione respiratoria da sovradosaggio può persistere più a lungo dell'effetto dell'antagonista degli oppioidi. L'emivita dell'antagonista può essere breve, quindi può essere necessaria la somministrazione ripetuta o un'infusione continua. L'abolizione dell'effetto narcotico può innescare dolore acuto e rilascio di catecolamine.

Se la situazione clinica lo giustifica, si deve instaurare e mantenere la pervietà delle vie aeree, possibilmente per via orofaringea o con una cannula endotracheale e si deve procedere alla somministrazione di ossigeno e alla respirazione assistita o controllata, a seconda delle esigenze. Deve essere mantenuta un'adeguata temperatura corporea ed un appropriato bilancio idrico.

In caso di una severa o persistente ipotensione, deve essere considerata l'ipovolemia e la condizione deve essere trattata con un'appropriata terapia parenterale con liquidi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analgesici; oppiacei. Codice ATC: N02AB03

Meccanismo d'azione

Fentanil è un analgesico oppioide che interagisce principalmente con il recettore μ come un agonista puro con una bassa affinità per i recettori oppioidi δ e κ . La principale azione terapeutica è l'analgesia. Gli effetti farmacologici secondari sono depressione respiratoria, bradicardia, ipotermia, stipsi, miosi, dipendenza fisica ed euforia.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di Instanyl (50, 100 e 200 microgrammi) sono state valutate in due studi pivotal randomizzati, in doppio cieco, cross-over, controllati verso placebo in 279 pazienti oncologici adulti (età 32-86 anni) tolleranti agli oppioidi con dolore episodico intenso (DEI). Durante la terapia oppioide di mantenimento i pazienti avevano in media da 1 a 4 episodi al giorno. I pazienti nel secondo studio pivotal avevano in precedenza partecipato allo studio di farmacocinetica di Instanyl o al primo studio pivotal.

Gli studi clinici hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza di Instanyl. Non è stata stabilita alcuna netta correlazione tra la dose di oppioide di mantenimento e le dosi di Instanyl, tuttavia nel secondo

studio pivotal i pazienti che hanno ricevuto una dose di mantenimento bassa di oppioide tendevano a raggiungere una efficace riduzione del dolore con una dose di Instanyl più bassa rispetto ai pazienti che assumevano livelli più alti di dose di oppioidi di mantenimento. Questa osservazione era più evidente nei pazienti che hanno ricevuto 50 microgrammi di Instanyl.

Negli studi clinici in pazienti oncologici, le concentrazioni più frequentemente utilizzate sono state 100 e 200 microgrammi; comunque, Instanyl deve essere titolato fino alla dose ottimale nel trattamento del DEI nei pazienti oncologici (vedere paragrafo 4.2).

Rispetto al placebo, tutte e tre le concentrazioni di Instanyl hanno dimostrato una differenza significativamente maggiore dal punto di vista statistico ($p < 0,001$) dell'intensità del dolore a 10 minuti (*Pain Intensity Difference* a 10 minuti, PID₁₀). Inoltre, Instanyl era significativamente superiore al placebo nel sollievo del DEI a 10, 20, 40, e 60 minuti dopo la somministrazione. I risultati cumulativi del PID a 60 minuti (*summary of PID*, SPID₀₋₆₀) hanno dimostrato che tutte le concentrazioni di Instanyl avevano punteggio SPID₀₋₆₀ medio significativamente più alto rispetto al placebo ($p < 0,001$) dimostrando un miglior sollievo del dolore con Instanyl rispetto al placebo durante i 60 minuti.

La sicurezza e l'efficacia di Instanyl sono state valutate in pazienti che assumevano il medicinale all'insorgenza di eventi di dolore episodico intenso. Instanyl non deve essere impiegato come terapia preventiva.

L'esperienza clinica con Instanyl in pazienti con trattamento del dolore di base con oppioidi a dosi equivalenti a ≥ 500 mg/giorno di morfina o ≥ 200 microgrammi/ora di fentanil transdermico è limitata.

Negli studi clinici non si è valutato l'uso di Instanyl in dosi maggiori di 400 microgrammi.

Gli oppioidi possono influenzare gli assi ipotalamo-ipofisi-surrene o -gonadi. Alcune alterazioni osservabili comprendono un aumento della prolattina sierica e diminuzioni di cortisolo e testosterone nel plasma. Da queste alterazioni ormonali possono manifestarsi segni e sintomi clinici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Fentanil è altamente lipofilo. Fentanil evidenzia una cinetica di distribuzione a tre compartimenti. Dati su animali mostrano che dopo l'assorbimento, fentanil è rapidamente distribuito al cervello, cuore, polmoni, reni e milza con una successiva più lenta redistribuzione ai muscoli ed al tessuto adiposo. Il legame di fentanil con le proteine plasmatiche è approssimativamente dell'80%. La biodisponibilità assoluta di Instanyl è approssimativamente dell'89%.

Dati clinici evidenziano che fentanil è assorbito molto rapidamente attraverso la mucosa nasale. La somministrazione di Instanyl in dosi singole nell'intervallo da 50 a 200 microgrammi per dose di fentanil in pazienti oncologici con tolleranza agli oppioidi produce rapidamente livelli di C_{max} tra 0,35 e 1,2 ng/mL. La T_{max} mediana corrispondente è di 12-15 minuti. Tuttavia, valori più alti di T_{max} sono stati osservati in uno studio di dose-proporzionalità in volontari sani.

Distribuzione

Dopo la somministrazione endovenosa di fentanil l'emivita iniziale di distribuzione è approssimativamente di 6 minuti ed una emivita simile è stata osservata dopo somministrazione nasale di Instanyl. Nei pazienti oncologici, l'emivita di eliminazione di Instanyl è approssimativamente di 3-4 ore.

Biotrasformazione

Fentanil è metabolizzato principalmente nel fegato dal CYP3A4. Il maggior metabolita, norfentanil, è inattivo.

Eliminazione

Circa il 75% di fentanil viene escreto tramite le urine, per la maggior parte sotto forma di metaboliti inattivi, con meno del 10% sotto forma di sostanza attiva immodificata. Circa il 9% della dose è rinvenuta nelle feci soprattutto sotto forma di metaboliti.

Linearità

Instanyl mostra una cinetica lineare. La linearità della dose da 50 microgrammi a 400 microgrammi di Instanyl è stata dimostrata in soggetti sani.

È stato effettuato uno studio di interazione farmaco-farmaco con un vasocostrittore nasale (ossimetazolina). I soggetti con rinite allergica hanno ricevuto ossimetazolina spray nasale un'ora prima di Instanyl. È stata raggiunta una biodisponibilità (AUC) di fentanil paragonabile sia con che senza ossimetazolina, mentre la C_{max} di fentanil diminuiva e la T_{max} aumentava del doppio quando veniva somministrata ossimetazolina. Il risultato globale dell'esposizione a fentanil di soggetti con rinite allergica non sottoposti a trattamento preventivo con un vasocostrittore nasale è simile a quello di soggetti sani. L'uso concomitante di vasocostrittori nasali deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

Bioequivalenza

Uno studio di farmacocinetica ha dimostrato che Instanyl spray nasale monodose e multidose sono bioequivalenti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e carcinogenesi.

In uno studio di fertilità e sviluppo embrionale precoce condotto nei ratti, è stato osservato un effetto correlato al sesso maschile ad alte dosi (300 µg/kg/die, s.c.) coerente con gli effetti sedativi di fentanil osservati in studi animali. Inoltre, studi su ratti femmina hanno dimostrato fertilità ridotta ed aumento della mortalità embrionale. Studi più recenti hanno dimostrato che gli effetti sull'embrione erano dovuti alla tossicità materna e non ad effetti diretti di fentanil sull'embrione in via di sviluppo. In uno studio sullo sviluppo pre- e postnatale il tasso di sopravvivenza della prole era significativamente ridotto a dosi che diminuivano leggermente il peso materno. Questo effetto potrebbe essere dovuto sia ad una alterata attenzione materna sia ad un effetto diretto di fentanil sui neonati. Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo somatico e sul comportamento della prole. Non sono stati dimostrati effetti teratogeni.

Studi di tollerabilità locale con Instanyl nelle cavie hanno dimostrato che la somministrazione di Instanyl era ben tollerata.

Gli studi di cancerogenicità (studio alternativo a 26 settimane in topi transgenici Tg.AC con somministrazione attraverso il derma; studio a 2 anni in ratti con somministrazione sottocute) condotti con fentanil non hanno messo in evidenza alcun potenziale oncogenico. L'analisi delle sezioni di cervello dello studio di cancerogenicità condotto nei ratti ha evidenziato lesioni cerebrali negli animali ai quali erano state somministrate dosi elevate di fentanil citrato. La rilevanza di questi dati per l'uomo non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico diidrato
Sodio fosfato dibasico diidrato
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.
Non congelare.
Conservare il flacone in posizione diritta.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone (in vetro marrone Tipo 1) con pompa dosatrice e cappuccio antipolvere confezionato in una confezione con chiusura a prova di bambino.

Disponibile nelle seguenti confezioni:

Instanyl 50 microgrammi/dose spray nasale, soluzione

1,8 mL contenenti 0,90 mg di fentanil che garantiscono la somministrazione di 10 dosi di 50 microgrammi
2,9 mL contenenti 1,45 mg di fentanil che garantiscono la somministrazione di 20 dosi di 50 microgrammi
5,0 mL contenenti 2,50 mg di fentanil che garantiscono la somministrazione di 40 dosi di 50 microgrammi

Instanyl 100 microgrammi/dose spray nasale, soluzione

1,8 mL contenenti 1,80 mg di fentanil che garantiscono la somministrazione di 10 dosi di 100 microgrammi
2,9 mL contenenti 2,90 mg di fentanil che garantiscono la somministrazione di 20 dosi di 100 microgrammi
5,0 mL contenenti 5,00 mg di fentanil che garantiscono la somministrazione di 40 dosi di 100 microgrammi

Instanyl 200 microgrammi/dose spray nasale, soluzione

1,8 mL contenenti 3,60 mg di fentanil che garantiscono la somministrazione di 10 dosi di 200 microgrammi
2,9 mL contenenti 5,80 mg di fentanil che garantiscono la somministrazione di 20 dosi di 200 microgrammi
5,0 mL contenenti 10,00 mg di fentanil che garantiscono la somministrazione di 40 dosi di 200 microgrammi

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

A causa del possibile uso errato di fentanil e della possibilità che rimanga nello spray una consistente quantità di prodotto, le soluzioni spray usate parzialmente o non usate devono essere sistematicamente e adeguatamente rese nella loro confezione a prova di bambino e smaltiti secondo le disposizioni locali o restituite al farmacista.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Instanyl 50 microgrammi/dose spray nasale, soluzione
EU/1/09/531/001-003

Instanyl 100 microgrammi/dose spray nasale, soluzione
EU/1/09/531/004-006

Instanyl 200 microgrammi/dose spray nasale, soluzione
EU/1/09/531/007-009

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 Luglio 2009
Data del rinnovo più recente: 1 Luglio 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo prodotto medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Instanyl 50 microgrammi spray nasale, soluzione in contenitore monodose
Instanyl 100 microgrammi spray nasale, soluzione in contenitore monodose
Instanyl 200 microgrammi spray nasale, soluzione in contenitore monodose

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Instanyl 50 microgrammi spray nasale, soluzione in contenitore monodose

Ogni contenitore monodose contiene una dose (100 microlitri) di fentanil citrato equivalente a 50 microgrammi di fentanil.

Instanyl 100 microgrammi spray nasale, soluzione in contenitore monodose

Ogni contenitore monodose contiene una dose (100 microlitri) di fentanil citrato equivalente a 100 microgrammi di fentanil.

Instanyl 200 microgrammi spray nasale, soluzione in contenitore monodose

Ogni contenitore monodose contiene una dose (100 microlitri) di fentanil citrato equivalente a 200 microgrammi di fentanil.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Spray nasale, soluzione (spray nasale)
Soluzione limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Instanyl è indicato per il trattamento del dolore episodico intenso in adulti che sono già in terapia di mantenimento con un oppioide per il dolore oncologico cronico. Il dolore episodico intenso è una esacerbazione transitoria del dolore che avviene in aggiunta al dolore cronico di base già controllato da altra terapia.

I pazienti in terapia di mantenimento con un oppioide sono quelli che stanno assumendo almeno 60 mg di morfina orale al giorno, almeno 25 microgrammi di fentanil transdermico per ora, almeno 30 mg di ossicodone al giorno, almeno 8 mg di idromorfone orale al giorno o una dose equianalgica di un altro oppioide per una settimana o più.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e mantenuto sotto la supervisione di un medico esperto nella terapia con oppioidi nei pazienti oncologici. I medici devono tenere presente il potenziale di abuso, uso errato, dipendenza e sovradosaggio di fentanil (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Nei pazienti deve essere individualmente determinata una dose che permette di ottenere un'adeguata analgesia con reazioni avverse al medicinale tollerabili. I pazienti devono essere attentamente controllati durante il processo di titolazione della dose.

Una titolazione ad una dose più alta rende necessario il contatto con l'operatore sanitario. In assenza di un controllo adeguato del dolore, deve essere considerata la possibilità di iperalgesia, tolleranza e progressione della malattia di base (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici, la dose di Instanyl per il trattamento del dolore episodico intenso era indipendente dalla dose giornaliera di mantenimento di oppioidi (vedere paragrafo 5.1).

Dose massima giornaliera: trattamento fino a quattro eventi di dolore episodico intenso, ognuno con non più di due dosi ad almeno 10 minuti di distanza.

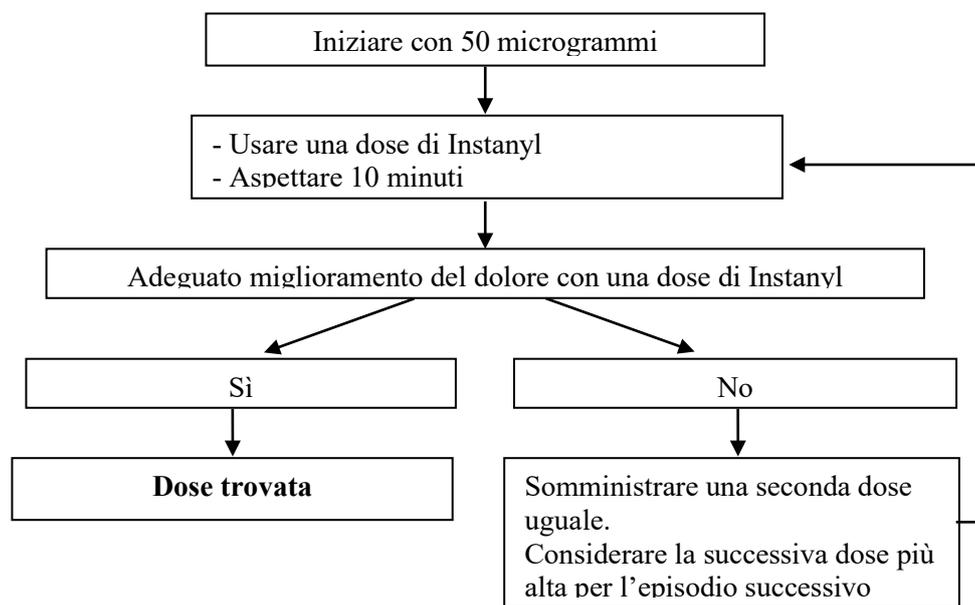
I pazienti devono aspettare 4 ore prima di trattare un altro evento di dolore episodico intenso con Instanyl sia durante la fase di titolazione che durante la terapia di mantenimento. In casi eccezionali, quando un nuovo evento si verifica prima, i pazienti possono usare Instanyl per trattarlo ma devono attendere almeno 2 ore prima di effettuare il trattamento. Un aggiustamento posologico della terapia di base con oppioidi, dopo la rivalutazione del dolore, dovrebbe essere preso in considerazione se il paziente presenta frequentemente eventi di dolore episodico intenso ad intervalli minori di 4 ore l'uno dall'altro o se presenta più di quattro eventi di dolore episodico intenso nelle 24 ore.

Titolazione della dose

Prima che nei pazienti venga determinata la dose di Instanyl, si presuppone che il loro dolore cronico di base sia controllato da una terapia cronica con oppioidi e che essi non abbiano manifestato più di quattro eventi di dolore episodico intenso al giorno.

Metodo di titolazione

La concentrazione iniziale deve essere pari a 50 microgrammi in una narice, aumentando secondo necessità seguendo la scala di concentrazioni disponibili (50, 100 e 200 microgrammi). Se non si raggiunge un'adeguata analgesia si può somministrare una seconda dose di uguale concentrazione dopo almeno 10 minuti. Ogni fase di titolazione (concentrazione della dose) deve essere valutata in diversi episodi.



Terapia di mantenimento

Una volta stabilita la dose in accordo con le fasi descritte sopra, il paziente deve essere mantenuto con questa concentrazione di Instanyl. Se il paziente ha una insufficiente riduzione del dolore, può essere somministrata una dose addizionale uguale dopo almeno 10 minuti.

Aggiustamento della dose

Generalmente, la concentrazione di mantenimento di Instanyl deve essere aumentata quando il paziente richiede più di una dose per ogni evento di dolore episodico intenso consecutivo.

Può essere richiesto l'aggiustamento della terapia con oppioidi per il trattamento cronico di base, dopo la rivalutazione del dolore, se il paziente riferisce frequentemente eventi di dolore episodico intenso ad intervalli minori di 4 ore o più di quattro eventi di dolore episodico intenso nelle 24 ore.

Se le reazioni avverse sono intollerabili o persistenti, la dose deve essere ridotta o si deve sostituire il trattamento con Instanyl con altri analgesici.

Durata e obiettivi del trattamento

Prima di iniziare il trattamento con Instanyl deve essere concordata con il paziente una strategia di trattamento che comprenda la durata e gli obiettivi dello stesso, e un piano per la conclusione del trattamento, in accordo con le linee guida per la gestione del dolore. Durante il trattamento, vi deve essere un contatto frequente tra il medico e il paziente al fine di valutare la necessità di proseguire il trattamento, considerare l'interruzione del trattamento e, se necessario, adeguare la posologia. In assenza di un adeguato controllo del dolore, deve essere considerata la possibilità di iperalgesia, tolleranza e progressione della malattia di base (vedere paragrafo 4.4). Instanyl non deve essere utilizzato più a lungo del necessario.

Interruzione della terapia

L'uso di Instanyl deve essere immediatamente interrotto se il paziente non ha più eventi di dolore episodico intenso. Il trattamento per il dolore di base persistente deve essere mantenuto come da prescrizione.

Se è necessario sospendere tutta la terapia con oppioidi, il paziente deve essere seguito attentamente dal medico, dato che è necessario effettuare una riduzione graduale della dose di oppioidi per evitare la possibilità di effetti legati ad una brusca interruzione.

Popolazioni speciali

Anziani e popolazione cachettica

Sono disponibili dati limitati sulla farmacocinetica, efficacia e sicurezza relativi all'uso di Instanyl in pazienti di età > 65 anni. I pazienti anziani possono presentare una ridotta clearance, un'emivita prolungata e una maggiore sensibilità a fentanil rispetto ai pazienti più giovani. Sono disponibili dati limitati sulla farmacocinetica relativi all'uso di fentanil in pazienti cachettici (debilitati). I pazienti cachettici possono presentare una ridotta clearance di fentanil. Quindi è necessaria cautela nel trattamento di pazienti anziani, cachettici o debilitati.

Negli studi clinici, i pazienti anziani tendevano ad aggiustare la dose ad una concentrazione efficace più bassa rispetto ai pazienti con meno di 65 anni. Deve essere usata particolare cautela in fase di determinazione della dose di Instanyl in pazienti anziani.

Compromissione epatica

Instanyl deve essere somministrato con cautela ai pazienti con compromissione epatica da moderata a severa (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Instanyl deve essere somministrato con cautela ai pazienti con compromissione renale da moderata a severa (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Instanyl nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono ancora state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Instanyl è destinato solo alla somministrazione per via nasale.

Si raccomanda che la testa del paziente sia in posizione verticale durante la somministrazione di Instanyl.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencate al paragrafo 6.1.
Pazienti senza terapia di mantenimento con oppioidi poiché vi è un aumentato rischio di depressione respiratoria.

Trattamento del dolore acuto diverso dal Dolore Episodico Intenso (DEI)

Pazienti trattati con medicinali contenenti sodio oxibato.

Severa depressione respiratoria o severe condizioni di ostruzione polmonare.

Precedente radioterapia facciale.

Episodi ricorrenti di epistassi (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

A causa dei rischi, inclusi gli esiti fatali, associati all'esposizione accidentale, all'uso improprio e all'abuso, è necessario raccomandare ai pazienti e alle persone che li assistono di conservare Instanyl in un luogo sicuro e protetto, inaccessibile ad altri.

Depressione respiratoria

Con fentanil si può verificare una depressione respiratoria clinicamente significativa e i pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per l'insorgenza di tali effetti. I pazienti con dolore in terapia cronica con oppioidi sviluppano tolleranza alla depressione respiratoria e di conseguenza il rischio di una depressione respiratoria in questi pazienti potrebbe essere ridotto. L'uso concomitante di sedativi del sistema nervoso centrale può aumentare il rischio di depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.5).

Malattia polmonare cronica

In pazienti con malattie polmonari croniche ostruttive, fentanil può provocare reazioni avverse più severe. In questi pazienti, gli oppioidi possono diminuire la frequenza respiratoria.

Rischio derivante dall'uso concomitante di medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati

L'uso concomitante di Instanyl con medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati può indurre sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di tali rischi, la prescrizione concomitante con questi medicinali sedativi deve essere riservata a pazienti per i quali non sono disponibili opzioni terapeutiche alternative. Qualora si decida di prescrivere Instanyl in concomitanza con medicinali sedativi, occorre utilizzare la minima dose efficace e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile. I pazienti devono essere seguiti attentamente per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A questo riguardo, si raccomanda vivamente di informare i pazienti e le persone che li assistono di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Funzione renale o epatica compromessa

Fentanil deve essere somministrato con cautela ai pazienti con compromissione epatica o renale da moderata a severa. L'influenza della compromissione renale o epatica sulla farmacocinetica di Instanyl non è stata valutata; tuttavia, quando somministrato per via endovenosa, la clearance di fentanil si è dimostrata essere alterata a causa della compromissione epatica e renale causata da alterazioni nella clearance metabolica e nelle proteine plasmatiche.

Pressione endocranica aumentata

Fentanil deve essere usato con cautela nei pazienti con evidente aumento della pressione intracranica, compromissione di coscienza o coma.

Instanyl deve essere usato con cautela nei pazienti con tumore cerebrale o traumi cranici.

Malattie cardiache

L'utilizzo di fentanil può essere associato a bradicardia. Fentanil deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con bradiaritmie pregresse o pre-esistenti. Gli oppioidi possono causare ipotensione, soprattutto nei pazienti con ipovolemia. Pertanto, Instanyl deve essere somministrato con cautela nei pazienti con ipotensione e/o con ipovolemia.

Sindrome da serotonina

Si raccomanda cautela quando Instanyl viene somministrato congiuntamente a medicinali che agiscono sul sistema dei neurotrasmettitori serotoninergici.

Una sindrome serotoninergica, potenzialmente fatale, può svilupparsi in caso di uso concomitante con medicinali serotoninergici come gli Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (*Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors, SSRI*) e gli Inibitori della Ricaptazione della Serotonina-Norepinefrina (*Serotonin Norepinephrine Re-uptake Inhibitors, SNRI*) oltre che con medicinali che alterano il metabolismo della serotonina (compresi gli inibitori della monoamino ossidasi [*Monoamine Oxidase Inhibitors, MAOI*]). Questo può accadere alle dosi raccomandate.

La sindrome serotoninergica può comprendere alterazioni dello stato mentale (per esempio agitazione, allucinazioni, coma), instabilità autonoma (per esempio tachicardia, pressione arteriosa instabile, ipertermia), anomalie neuromuscolari (per esempio iperriflessia, incoordinazione, rigidità) e/o sintomi gastrointestinali (per esempio nausea, vomito, diarrea).

Qualora si sospetti una sindrome serotoninergica, il trattamento con Instanyl deve essere interrotto.

Iperalgesia

Come con altri oppioidi, in caso di insufficiente controllo del dolore in risposta a un aumento della dose di fentanil deve essere considerata la possibilità di iperalgesia indotta da oppioidi. Può essere indicato ridurre la dose, interrompere il trattamento o rivedere il trattamento con fentanil.

Condizioni del naso

Se il paziente ha ricorrenti episodi di epistassi o disturbi nasali durante l'assunzione di Instanyl, si deve prendere in considerazione una forma di somministrazione alternativa per il trattamento del dolore episodico intenso.

Raffreddore comune

L'entità globale dell'esposizione a fentanil in soggetti affetti da raffreddore comune senza preventivo trattamento con vasocostrittore nasale è paragonabile a quello in soggetti sani. Per l'uso concomitante di vasocostrittori nasali vedere paragrafo 4.5.

Tolleranza e disturbo da uso di oppioidi (abuso e dipendenza)

Ripetute somministrazioni di oppioidi come il fentanil possono far sviluppare forme di tolleranza e dipendenza fisica e/o psicologica.

L'uso ripetuto di Instanyl può portare a disturbo da uso di oppioidi (*Opioid Use Disorder, OUD*). Una dose più elevata e una durata prolungata del trattamento con oppioidi possono aumentare il rischio di sviluppare OUD. L'abuso o l'uso errato intenzionale di Instanyl può provocare sovradosaggio e/o morte. Il rischio di sviluppare OUD è aumentato nei pazienti con anamnesi personale o familiare (genitori o fratelli/sorelle) di disturbi da uso di sostanze (inclusi i disturbi da uso di alcol), negli attuali consumatori di tabacco o in pazienti con anamnesi personale di altri disturbi di salute mentale (ad es. depressione maggiore, ansia e disturbi della personalità).

Prima di iniziare il trattamento con Instanyl e durante il trattamento, è necessario concordare con il paziente gli obiettivi e un piano di interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.2). Prima e durante il trattamento il paziente deve inoltre essere informato in merito ai rischi e ai segni di OUD. Se si manifestano questi segni, i pazienti devono essere avvisati di contattare il medico.

I pazienti dovranno essere monitorati per rilevare eventuali segni di un comportamento di ricerca dei farmaci (ad es., richieste troppo ravvicinate di una nuova fornitura). Ciò include il riesame degli oppioidi concomitanti e dei farmaci psicoattivi (come le benzodiazepine). Per i pazienti con segni e sintomi di OUD, si consiglia di prendere in considerazione il consulto con un esperto di problemi di assuefazione.

Sintomi da astinenza

I sintomi da astinenza possono essere indotti dalla somministrazione di medicinali con attività antagonista degli oppioidi, es. naloxone, o analgesici ad azione mista agonista/antagonista (es. pentazocina, butorfanolo, buprenorfina, nalbufina).

Disturbi respiratori correlati al sonno

Gli oppioidi possono causare disturbi respiratori correlati al sonno, come apnea centrale del sonno (CSA) e ipossiemia sonno-correlata. L'uso di oppioidi aumenta il rischio di CSA in maniera dose-dipendente. Bisogna valutare l'opportunità di ridurre il dosaggio totale di oppioidi nei pazienti che presentano CSA.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'uso concomitante di medicinali contenenti sodio oxibato e fentanil è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

La somministrazione congiunta di fentanil con un agente serotonergico, come un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI), un inibitore della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) o un inibitore della monoamino ossidasi (IMAO), può aumentare il rischio di sindrome serotonergica, una condizione potenzialmente fatale.

Instanyl non è consigliato nei pazienti che hanno ricevuto IMAO entro gli ultimi 14 giorni perché è stato riportato un severo ed imprevedibile potenziamento con analgesici oppioidi da parte degli IMAO.

Fentanil è metabolizzato principalmente attraverso il sistema isoenzimatico umano del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), quindi è possibile avere potenziali interazioni quando Instanyl viene somministrato insieme a medicinali che influiscono sull'attività del CYP3A4. La co-somministrazione di medicinali che inducono l'attività del 3A4 può ridurre l'efficacia di Instanyl. L'uso concomitante di Instanyl con forti inibitori del CYP3A4 (es. ritonavir, ketoconazolo, itraconazolo, troleandomicina, claritromicina, e nelfinavir) o moderati inibitori del CYP3A4 (es. amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazolo, fosamprenavir, e verapamil) può portare ad un aumento delle concentrazioni di fentanil nel plasma, causando potenzialmente reazioni avverse serie compresa la depressione respiratoria fatale.

I pazienti che ricevono Instanyl contemporaneamente ad inibitori moderati o forti del CYP3A4 devono essere monitorati attentamente per un lungo periodo di tempo. Un aumento di dosaggio deve essere apportato con cautela.

In uno studio sulle interazioni farmacocinetiche, è stato rilevato che la massima concentrazione plasmatica di fentanil somministrato per via nasale veniva ridotta del 50% circa dall'impiego concomitante di ossimetazolina, mentre il tempo per raggiungere la C_{max} (T_{max}) era raddoppiato. Ciò può ridurre l'efficacia di Instanyl. Si raccomanda di evitare l'uso concomitante di decongestionanti nasali (vedere paragrafo 5.2).

L'uso concomitante di Instanyl con altri depressivi del sistema nervoso centrale (compresi oppioidi, sedativi, ipnotici, anestetici generali, fenotiazine, tranquillanti, antistaminici sedativi e alcool), miorilassanti scheletrici e gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin) può produrre ulteriori effetti depressivi: si possono verificare ipoventilazione, ipotensione, sedazione profonda, depressione respiratoria, coma o morte. Pertanto, l'uso concomitante di uno qualsiasi dei suddetti medicinali con Instanyl richiede un'assistenza specifica e il monitoraggio del paziente.

L'uso concomitante di oppioidi con medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto additivo depressivo sul SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

Non è consigliabile l'uso concomitante con oppioidi parziali agonisti/antagonisti (es. buprenorfina, nalbufina, pentazocina). Essi hanno un'alta affinità con i recettori oppioidi con una attività intrinseca relativamente bassa e quindi antagonizzano parzialmente l'effetto analgesico di fentanil e possono indurre sintomi da astinenza nei pazienti dipendenti da oppioidi.

Negli studi clinici, non è stato valutato l'uso concomitante di Instanyl con altri medicinali (oltre alla ossimetazolina) somministrati per via nasale. Si raccomanda di considerare forme di somministrazione alternative per trattamenti contemporanei relativi a malattie concomitanti che possono essere trattate per via nasale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di fentanil in donne in gravidanza non esistono o sono limitati. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Instanyl non deve essere usato durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità e se i benefici prevalgono sui rischi.

Dopo terapie a lungo termine, fentanil può causare astinenza nel neonato.

Si raccomanda di non usare fentanil durante il travaglio o il parto (incluso il parto cesareo) perché fentanil attraversa la placenta e può causare depressione respiratoria nel neonato. Se è stato somministrato fentanil, bisogna avere subito disponibile un antidoto per il neonato.

Allattamento

Fentanil passa nel latte materno e può causare sedazione e depressione respiratoria nel neonato allattato con latte materno. Fentanil non deve essere usato nelle donne che allattano con latte materno e l'allattamento non va ripreso fino ad almeno 5 giorni dopo l'ultima somministrazione di fentanil.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità nell'uomo. In studi sugli animali, la fertilità maschile e femminile è risultata diminuita a dosi sedative (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, è noto che gli analgesici oppioidi compromettono l'abilità mentale e/o fisica necessaria per guidare o usare macchinari. I pazienti sottoposti a trattamenti con Instanyl devono essere informati di non guidare o usare macchinari. Instanyl può provocare sonnolenza, capogiro, disturbi della vista o altri effetti indesiderati che possono influenzare l'abilità di guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Gli effetti indesiderati tipici degli oppioidi sono da attendersi con Instanyl. Spesso, la maggior parte di questi cessano o diminuiscono di intensità con l'uso continuato del medicinale. Le reazioni avverse più gravi sono la depressione respiratoria (che può potenzialmente condurre all'apnea o all'arresto respiratorio), disturbi circolatori, ipotensione e shock e tutti i pazienti devono essere strettamente monitorati per queste reazioni.

Nella tabella sottoriportata sono incluse le reazioni avverse considerate almeno possibilmente correlate al trattamento occorse negli studi clinici di Instanyl.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti categorie sono utilizzate per classificare gli effetti indesiderati in base alla frequenza di insorgenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); e molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate con Instanyl e/o con altri preparati contenenti fentanil durante gli studi clinici e durante l'esperienza post-marketing:

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Non nota
Disturbi del sistema immunitario			Shock anafilattico, reazione anafilattica, ipersensibilità
Disturbi psichiatrici		Insonnia	Allucinazione, delirium, dipendenza da sostanze d'abuso (tossicodipendenza), abuso di farmaco
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza, capogiro, cefalea	Sedazione, mioclono, parestesia, disestesia, disgeusia	Convulsioni, perdita di coscienza
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigine	Cinetosi	
Patologie cardiache		Ipotensione	
Patologie vascolari	Rossore, vampata di calore		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Irritazione della gola	Depressione respiratoria, epistassi, ulcera nasale, rinorrea	Perforazione del setto nasale, dispnea
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito	Stipsi, stomatite, bocca secca	Diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi	Dolore cutaneo, prurito	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Piressia	Stanchezza, malessere, edema periferico, sindrome da astinenza*, sindrome da astinenza neonatale, tolleranza al farmaco
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura			Caduta

*sintomi di astinenza da oppioidi tra cui nausea, vomito, diarrea, ansia, brividi, tremore e sudorazione sono stati osservati in seguito ad assunzione di fentanil transmucosale.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Tolleranza

Con l'uso ripetuto può svilupparsi tolleranza.

Dipendenza da sostanze d'abuso

L'uso ripetuto di Instanyl può causare dipendenza da sostanze d'abuso, anche a dosi terapeutiche. Il rischio di dipendenza da sostanze d'abuso può variare a seconda dei fattori di rischio individuali del paziente, della posologia e della durata del trattamento con oppioidi (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Ci si attende che i segni e i sintomi da sovradosaggio di fentanil consistano in un potenziamento delle sue azioni farmacologiche, es. letargia, coma e severa depressione respiratoria. Altri segni possono essere ipotermia, ridotto tono muscolare, bradicardia e ipotensione. Segni di tossicità sono sedazione profonda, atassia, miosi, convulsioni e depressione respiratoria che è il sintomo principale. Con il sovradosaggio di fentanil è stata osservata anche leucoencefalopatia tossica.

In caso di sovradosaggio di fentanil sono stati osservati episodi di respiro di Cheynes-Stokes, particolarmente nei pazienti con storia di scompenso cardiaco.

Trattamento

Devono essere poste in atto immediate contromisure per il trattamento della depressione respiratoria incluse la stimolazione fisica o verbale del paziente. Queste azioni possono essere seguite dalla somministrazione di uno specifico antagonista degli oppioidi come il naloxone. La depressione respiratoria da sovradosaggio può persistere più a lungo dell'effetto dell'antagonista degli oppioidi. L'emivita dell'antagonista può essere breve, quindi può essere necessaria la somministrazione ripetuta o un'infusione continua. L'abolizione dell'effetto narcotico può innescare dolore acuto e rilascio di catecolamine.

Se la situazione clinica lo giustifica, si deve instaurare e mantenere la pervietà delle vie aeree, possibilmente per via orofaringea o con una cannula endotracheale e si deve procedere alla somministrazione di ossigeno e alla respirazione assistita o controllata, a seconda delle esigenze. Deve essere mantenuta un'adeguata temperatura corporea ed un appropriato bilancio idrico.

In caso di una severa o persistente ipotensione, deve essere considerata l'ipovolemia e la condizione deve essere trattata con un'appropriata terapia parenterale con liquidi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analgesici; oppiacei. Codice ATC: N02AB03

Meccanismo d'azione

Fentanil è un analgesico oppioide che interagisce principalmente con il recettore μ come un agonista puro con una bassa affinità per i recettori oppioidi δ e κ . La principale azione terapeutica è l'analgesia. Gli effetti farmacologici secondari sono depressione respiratoria, bradicardia, ipotermia, stipsi, miosi, dipendenza fisica ed euforia.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di Instanyl (50, 100 e 200 microgrammi) sono state valutate in due studi pivotal randomizzati, in doppio cieco, cross-over, controllati verso placebo in 279 pazienti oncologici adulti (età 32-86 anni) tolleranti agli oppioidi con dolore episodico intenso (DEI). Durante la terapia

oppioidi di mantenimento i pazienti avevano in media da 1 a 4 episodi al giorno. I pazienti nel secondo studio pivotal avevano in precedenza partecipato allo studio di farmacocinetica di Instanyl o al primo studio pivotal.

Gli studi clinici hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza di Instanyl. Non è stata stabilita alcuna netta correlazione tra la dose di oppioidi di mantenimento e le dosi di Instanyl, tuttavia nel secondo studio pivotal i pazienti che hanno ricevuto una dose di mantenimento bassa di oppioidi tendevano a raggiungere una efficace riduzione del dolore con una dose di Instanyl più bassa rispetto ai pazienti che assumevano livelli più alti di dose di oppioidi di mantenimento. Questa osservazione era più evidente nei pazienti che hanno ricevuto 50 microgrammi di Instanyl.

Negli studi clinici in pazienti oncologici, le concentrazioni più frequentemente utilizzate sono state 100 e 200 microgrammi; comunque, Instanyl deve essere titolato fino alla dose ottimale nel trattamento del DEI nei pazienti oncologici (vedere paragrafo 4.2).

Rispetto al placebo, tutte e tre le concentrazioni di Instanyl hanno dimostrato una differenza significativamente maggiore dal punto di vista statistico ($p < 0,001$) dell'intensità del dolore a 10 minuti (Pain Intensity Difference a 10 minuti, PID₁₀). Inoltre, Instanyl era significativamente superiore al placebo nel sollievo del DEI a 10, 20, 40, e 60 minuti dopo la somministrazione. I risultati cumulativi del PID a 60 minuti (summary of PID, SPID₀₋₆₀) hanno dimostrato che tutte le concentrazioni di Instanyl avevano punteggio SPID₀₋₆₀ medio significativamente più alto rispetto al placebo ($p < 0,001$) dimostrando un miglior sollievo del dolore con Instanyl rispetto al placebo durante i 60 minuti.

La sicurezza e l'efficacia di Instanyl sono state valutate in pazienti che assumevano il medicinale all'insorgenza di eventi di dolore episodico intenso. Instanyl non deve essere impiegato come terapia preventiva.

L'esperienza clinica con Instanyl in pazienti con trattamento del dolore di base con oppioidi a dosi equivalenti a ≥ 500 mg/giorno di morfina o ≥ 200 microgrammi/ora di fentanil transdermico è limitata.

Negli studi clinici non si è valutato l'uso di Instanyl in dosi maggiori di 400 microgrammi.

Gli oppioidi possono influenzare gli assi ipotalamo-ipofisi-surrene o -gonadi. Alcune alterazioni osservabili comprendono un aumento della prolattina sierica e diminuzioni di cortisolo e testosterone nel plasma. Da queste alterazioni ormonali possono manifestarsi segni e sintomi clinici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Fentanil è altamente lipofilo. Fentanil evidenzia una cinetica di distribuzione a tre compartimenti. Dati su animali mostrano che dopo l'assorbimento, fentanil è rapidamente distribuito al cervello, cuore, polmoni, reni e milza con una successiva più lenta redistribuzione ai muscoli ed al tessuto adiposo. Il legame di fentanil con le proteine plasmatiche è approssimativamente dell'80%. La biodisponibilità assoluta di Instanyl è approssimativamente dell'89%.

Dati clinici evidenziano che fentanil è assorbito molto rapidamente attraverso la mucosa nasale. La somministrazione di Instanyl in dosi singole nell'intervallo da 50 a 200 microgrammi per dose di fentanil in pazienti oncologici con tolleranza agli oppioidi produce rapidamente livelli di C_{max} tra 0,35 e 1,2 ng/mL. La T_{max} mediana corrispondente è di 12-15 minuti. Tuttavia, valori più alti di T_{max} sono stati osservati in uno studio di dose-proporzionalità in volontari sani.

Distribuzione

Dopo la somministrazione endovenosa di fentanil l'emivita iniziale di distribuzione è approssimativamente di 6 minuti ed una emivita simile è stata osservata dopo somministrazione nasale di Instanyl. Nei pazienti oncologici, l'emivita di eliminazione di Instanyl è approssimativamente di 3-4 ore.

Biotrasformazione

Fentanil è metabolizzato principalmente nel fegato dal CYP3A4. Il maggior metabolita, norfentanil, è inattivo.

Eliminazione

Circa il 75% di fentanil viene escreto tramite le urine, per la maggior parte sotto forma di metaboliti inattivi, con meno del 10% sotto forma di sostanza attiva immodificata. Circa il 9% della dose è rinvenuta nelle feci soprattutto sotto forma di metaboliti.

Linearità

Instanyl mostra una cinetica lineare. La linearità della dose da 50 microgrammi a 400 microgrammi di Instanyl è stata dimostrata in soggetti sani.

È stato effettuato uno studio di interazione farmaco-farmaco con un vasocostrittore nasale (ossimetazolina). I soggetti con rinite allergica hanno ricevuto ossimetazolina spray nasale un'ora prima di Instanyl. È stata raggiunta una biodisponibilità (AUC) di fentanil paragonabile sia con che senza ossimetazolina, mentre la C_{max} di fentanil diminuiva e la T_{max} aumentava del doppio quando veniva somministrata ossimetazolina. Il risultato globale dell'esposizione a fentanil di soggetti con rinite allergica non sottoposti a trattamento preventivo con un vasocostrittore nasale è simile a quello di soggetti sani. L'uso concomitante di vasocostrittori nasali deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

Bioequivalenza

Uno studio di farmacocinetica ha dimostrato che Instanyl spray nasale monodose e multidose sono bioequivalenti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e carcinogenesi.

In uno studio di fertilità e sviluppo embrionale precoce condotto nei ratti, è stato osservato un effetto correlato al sesso maschile ad alte dosi (300 µg/kg/die, s.c.) coerente con gli effetti sedativi di fentanil osservati in studi animali. Inoltre, studi su ratti femmina hanno dimostrato fertilità ridotta ed aumento della mortalità embrionale. Studi più recenti hanno dimostrato che gli effetti sull'embrione erano dovuti alla tossicità materna e non ad effetti diretti di fentanil sull'embrione in via di sviluppo. In uno studio sullo sviluppo pre- e postnatale il tasso di sopravvivenza della prole era significativamente ridotto a dosi che diminuivano leggermente il peso materno. Questo effetto potrebbe essere dovuto sia ad una alterata attenzione materna sia ad un effetto diretto di fentanil sui neonati. Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo somatico e sul comportamento della prole. Non sono stati dimostrati effetti teratogeni.

Studi di tollerabilità locale con Instanyl nelle cavie hanno dimostrato che la somministrazione di Instanyl era ben tollerata.

Gli studi di cancerogenicità (studio alternativo a 26 settimane in topi transgenici Tg.AC con somministrazione attraverso il derma; studio a 2 anni in ratti con somministrazione sottocute) condotti con fentanil non hanno messo in evidenza alcun potenziale oncogenico. L'analisi delle sezioni di cervello dello studio di cancerogenicità condotto nei ratti ha evidenziato lesioni cerebrali negli animali ai quali erano state somministrate dosi elevate di fentanil citrato. La rilevanza di questi dati per l'uomo non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico diidrato
Sodio fosfato dibasico diidrato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Instanyl 50 microgrammi spray nasale, soluzione in contenitore monodose
23 mesi

Instanyl 100 microgrammi spray nasale, soluzione in contenitore monodose
3 anni

Instanyl 200 microgrammi spray nasale, soluzione in contenitore monodose
42 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.
Tenere il blister nella scatola esterna. Conservare in posizione diritta.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore monodose costituito da una fiala (in vetro trasparente tipo I) integrata in un contenitore spray di polipropilene, confezionato in un blister a prova di bambino.

Confezioni: 2, 6, 8 e 10 contenitori monodose.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Ogni contenitore monodose contiene una sola dose. Il contenitore monodose non deve essere testato prima dell'uso.

A causa del possibile uso errato di fentanil i contenitori spray nasali monodose non usati devono essere sistematicamente e adeguatamente resi nel loro blister a prova di bambino e smaltiti secondo le disposizioni locali o restituiti al farmacista.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Instanyl 50 microgrammi spray nasale, soluzione in contenitore monodose
EU/1/09/531/010-013

Instanyl 100 microgrammi spray nasale, soluzione in contenitore monodose
EU/1/09/531/014-017

Instanyl 200 microgrammi spray nasale, soluzione in contenitore monodose
EU/1/09/531/018-021

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 Luglio 2009

Data del rinnovo più recente: 1 Luglio 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo prodotto medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Instanyl 50 microgrammi/dose spray nasale, soluzione
Instanyl 100 microgrammi/dose spray nasale, soluzione
Instanyl 200 microgrammi/dose spray nasale, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Instanyl 50 microgrammi/dose spray nasale, soluzione

Ogni ml di soluzione contiene fentanil citrato equivalente a 500 microgrammi di fentanil.
1 dose (100 microlitri) contiene 50 microgrammi di fentanil.

Instanyl 100 microgrammi/dose spray nasale, soluzione

Ogni ml di soluzione contiene fentanil citrato equivalente a 1.000 microgrammi di fentanil.
1 dose (100 microlitri) contiene 100 microgrammi di fentanil.

Instanyl 200 microgrammi/dose spray nasale, soluzione

Ogni ml di soluzione contiene fentanil citrato equivalente a 2.000 microgrammi di fentanil.
1 dose (100 microlitri) contiene 200 microgrammi di fentanil.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Spray nasale, soluzione (spray nasale) DoseGuard
Soluzione limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Instanyl è indicato per il trattamento del dolore episodico intenso in adulti che sono già in terapia di mantenimento con un oppioide per il dolore oncologico cronico. Il dolore episodico intenso è una esacerbazione transitoria del dolore che avviene in aggiunta al dolore cronico di base già controllato da altra terapia.

I pazienti in terapia di mantenimento con un oppioide sono quelli che stanno assumendo almeno 60 mg di morfina orale al giorno, almeno 25 microgrammi di fentanil transdermico per ora, almeno 30 mg di ossicodone al giorno, almeno 8 mg di idromorfone orale al giorno o una dose equianalgica di un altro oppioide per una settimana o più.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e mantenuto sotto la supervisione di un medico esperto nella terapia con oppioidi nei pazienti oncologici. I medici devono tenere presente il potenziale di abuso, uso errato, dipendenza e sovradosaggio di fentanil (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Nei pazienti deve essere individualmente determinata una dose che permette di ottenere un'adeguata analgesia con reazioni avverse al medicinale tollerabili. I pazienti devono essere attentamente controllati durante il processo di titolazione della dose.

Una titolazione ad una dose più alta rende necessario il contatto con l'operatore sanitario. In assenza di un controllo adeguato del dolore, deve essere considerata la possibilità di iperalgesia, tolleranza e progressione della malattia di base (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici, la dose di Instanyl per il trattamento del dolore episodico intenso era indipendente dalla dose giornaliera di mantenimento di oppioidi (vedere paragrafo 5.1).

Dose massima giornaliera: Trattamento fino a quattro eventi di dolore episodico intenso, ognuno con non più di due dosi ad almeno 10 minuti di distanza.

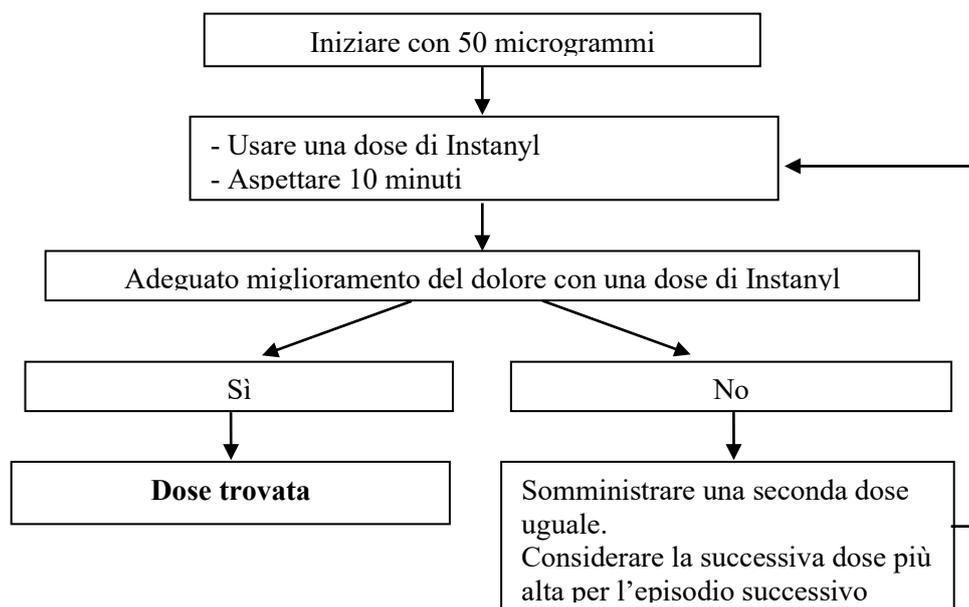
I pazienti devono aspettare 4 ore prima di trattare un altro evento di dolore episodico intenso con Instanyl sia durante la fase di titolazione che durante la terapia di mantenimento. In casi eccezionali, quando un nuovo evento si verifica prima, i pazienti possono usare Instanyl per trattarlo ma devono attendere almeno 2 ore prima di effettuare il trattamento. Un aggiustamento posologico della terapia di base con oppioidi, dopo la rivalutazione del dolore, dovrebbe essere preso in considerazione se il paziente presenta frequentemente eventi di dolore episodico intenso ad intervalli minori di 4 ore l'uno dall'altro o se presenta più di quattro eventi di dolore episodico intenso nelle 24 ore.

Titolazione della dose

Prima che nei pazienti venga determinata la dose di Instanyl, si presuppone che il loro dolore cronico di base sia controllato da una terapia cronica con oppioidi e che essi non abbiano manifestato più di quattro eventi di dolore episodico intenso al giorno.

Metodo di titolazione

La concentrazione iniziale deve essere pari a 50 microgrammi in una narice, aumentando secondo necessità seguendo la scala di concentrazioni disponibili (50, 100 e 200 microgrammi). Se non si raggiunge un'adeguata analgesia si può somministrare una seconda dose di uguale concentrazione dopo almeno 10 minuti. Ogni fase di titolazione (concentrazione della dose) deve essere valutata in diversi episodi.



Terapia di mantenimento

Una volta stabilita la dose in accordo con le fasi descritte sopra, il paziente deve essere mantenuto con questa concentrazione di Instanyl. Se il paziente ha una insufficiente riduzione del dolore, può essere somministrata una dose addizionale uguale dopo almeno 10 minuti.

Aggiustamento della dose

Generalmente, la concentrazione di mantenimento di Instanyl deve essere aumentata quando il paziente richiede più di una dose per ogni evento di dolore episodico intenso consecutivo.

Può essere richiesto l'aggiustamento della terapia con oppioidi per il trattamento cronico di base, dopo la rivalutazione del dolore, se il paziente riferisce frequentemente eventi di dolore episodico intenso ad intervalli minori di 4 ore o più di quattro eventi di dolore episodico intenso nelle 24 ore.

Se le reazioni avverse sono intollerabili o persistenti, la dose deve essere ridotta o si deve sostituire il trattamento con Instanyl con altri analgesici.

Durata e obiettivi del trattamento

Prima di iniziare il trattamento con Instanyl deve essere concordata con il paziente una strategia di trattamento che comprenda la durata e gli obiettivi dello stesso, e un piano per la conclusione del trattamento, in accordo con le linee guida per la gestione del dolore. Durante il trattamento, vi deve essere un contatto frequente tra il medico e il paziente al fine di valutare la necessità di proseguire il trattamento, considerare l'interruzione del trattamento e, se necessario, adeguare la posologia. In assenza di un adeguato controllo del dolore, deve essere considerata la possibilità di iperalgesia, tolleranza e progressione della malattia di base (vedere paragrafo 4.4). Instanyl non deve essere utilizzato più a lungo del necessario.

Interruzione della terapia

L'uso di Instanyl deve essere immediatamente interrotto se il paziente non ha più eventi di dolore episodico intenso. Il trattamento per il dolore di base persistente deve essere mantenuto come da prescrizione.

Se è necessario sospendere tutta la terapia con oppioidi, il paziente deve essere seguito attentamente dal medico, dato che è necessario effettuare una riduzione graduale della dose di oppioidi per evitare la possibilità di effetti legati ad una brusca interruzione.

Popolazioni speciali

Anziani e popolazione cachettica

Sono disponibili dati limitati sulla farmacocinetica, efficacia e sicurezza relativi all'uso di Instanyl in pazienti di età > 65 anni. I pazienti anziani possono presentare una ridotta clearance, un'emivita prolungata e una maggiore sensibilità a fentanil rispetto ai pazienti più giovani. Sono disponibili dati limitati sulla farmacocinetica relativi all'uso di fentanil in pazienti cachettici (debilitati). I pazienti cachettici possono presentare una ridotta clearance di fentanil. Quindi è necessaria cautela nel trattamento di pazienti anziani, cachettici o debilitati.

Negli studi clinici, i pazienti anziani tendevano ad aggiustare la dose ad una concentrazione efficace più bassa rispetto ai pazienti con meno di 65 anni. Deve essere usata particolare cautela in fase di determinazione della dose di Instanyl in pazienti anziani.

Compromissione epatica

Instanyl deve essere somministrato con cautela ai pazienti con compromissione epatica da moderata a severa (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Instanyl deve essere somministrato con cautela ai pazienti con compromissione renale da moderata a severa (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Instanyl nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono ancora state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Instanyl è destinato solo alla somministrazione per via nasale.

Si raccomanda che il paziente sia seduto o in piedi in posizione dritta durante la somministrazione di Instanyl.

È necessario pulire l'erogatore dello spray nasale dopo ciascun utilizzo.

Instanyl è dotato di un contadosi elettronico incorporato e di un meccanismo che blocca l'erogazione tra una dose e l'altra per minimizzare il rischio di sovradosaggio accidentale, abuso o uso errato e come garanzia di protezione da tali rischi per il paziente. In caso di somministrazione di due dosi di Instanyl nell'arco di 60 minuti, l'erogatore si blocca, impedendo la somministrazione di altre dosi per un periodo di 2 ore a partire dalla prima dose assunta.

Precauzioni da adottare prima di manipolare o somministrare il medicinale

Prima di usare Instanyl per la prima volta, lo spray nasale deve essere caricato premendo il contenitore per 5 volte consecutive, che saranno indicate sul display da "P5", "P4", "P3", "P2" e "P1".

Se il prodotto non viene usato per un periodo superiore a sette giorni, premere una volta a vuoto lo spray nasale prima di assumere la dose, che sarà indicata sul display da "P".

Durante la fase di carica è prevista la fuoriuscita di prodotto dall'erogatore. Pertanto, è necessario informare il paziente che la fase di carica dovrà avvenire in un ambiente ben ventilato, indirizzando l'erogatore lontano dalla propria persona e da altre persone presenti, nonché lontano da qualsiasi oggetto o superficie che potrebbe entrare in contatto con altre persone, in particolar modo bambini.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti senza terapia di mantenimento con oppioidi poiché vi è un aumentato rischio di depressione respiratoria.

Trattamento del dolore acuto diverso dal Dolore Episodico Intenso (DEI).

Pazienti trattati con medicinali contenenti sodio oxiabato. Severa depressione respiratoria o severe condizioni di ostruzione polmonare.

Precedente radioterapia facciale.

Episodi ricorrenti di epistassi (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

A causa dei rischi, inclusi gli esiti fatali, associati all'esposizione accidentale, all'uso improprio e all'abuso, è necessario raccomandare ai pazienti e alle persone che li assistono di conservare Instanyl in un luogo sicuro e protetto, inaccessibile ad altri.

Depressione respiratoria

Con fentanil si può verificare una depressione respiratoria clinicamente significativa e i pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per l'insorgenza di tali effetti. I pazienti con dolore in terapia cronica con oppioidi sviluppano tolleranza alla depressione respiratoria e di conseguenza il rischio di una depressione respiratoria in questi pazienti potrebbe essere ridotto. L'uso concomitante di sedativi del sistema nervoso centrale può aumentare il rischio di depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.5).

Malattia polmonare cronica

In pazienti con malattie polmonari croniche ostruttive, fentanil può provocare reazioni avverse più severe. In questi pazienti, gli oppioidi possono diminuire la frequenza respiratoria.

Rischio derivante dall'uso concomitante di medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati

L'uso concomitante di Instanyl con medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati può indurre sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di tali rischi, la prescrizione concomitante con questi medicinali sedativi deve essere riservata a pazienti per i quali non sono disponibili opzioni terapeutiche alternative. Qualora si decida di prescrivere Instanyl in concomitanza con medicinali sedativi, occorre utilizzare la minima dose efficace e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile. I pazienti devono essere seguiti attentamente per segni e sintomi di

depressione respiratoria e sedazione. A questo riguardo, si raccomanda vivamente di informare i pazienti e le persone che li assistono di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Funzione renale o epatica compromessa

Fentanil deve essere somministrato con cautela ai pazienti con compromissione epatica o renale da moderata a severa. L'influenza della compromissione renale o epatica sulla farmacocinetica di Instanyl non è stata valutata; tuttavia, quando somministrato per via endovenosa, la clearance di fentanil si è dimostrata essere alterata a causa della compromissione epatica e renale causata da alterazioni nella clearance metabolica e nelle proteine plasmatiche.

Pressione endocranica aumentata

Fentanil deve essere usato con cautela nei pazienti con evidente aumento della pressione intracranica, compromissione di coscienza o coma.

Instanyl deve essere usato con cautela nei pazienti con tumore cerebrale o traumi cranici.

Malattie cardiache

L'utilizzo di fentanil può essere associato a bradicardia. Fentanil deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con bradiaritmie pregresse o pre-esistenti. Gli oppioidi possono causare ipotensione, soprattutto nei pazienti con ipovolemia. Pertanto, Instanyl deve essere somministrato con cautela nei pazienti con ipotensione e/o con ipovolemia.

Sindrome da serotonina

Si raccomanda cautela quando Instanyl viene somministrato congiuntamente a medicinali che agiscono sul sistema dei neurotrasmettitori serotoninergici.

Una sindrome serotoninergica, potenzialmente fatale, può svilupparsi in caso di uso concomitante con medicinali serotoninergici come gli Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (*Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors, SSRI*) e gli Inibitori della Ricaptazione della Serotonina-Norepinefrina (*Serotonin Norepinephrine Re-uptake Inhibitors, SNRI*) oltre che con medicinali che alterano il metabolismo della serotonina (compresi gli inibitori della monoamino ossidasi [*Monoamine Oxidase Inhibitors, MAOI*]). Questo può accadere alle dosi raccomandate.

La sindrome serotoninergica può comprendere alterazioni dello stato mentale (per esempio agitazione, allucinazioni, coma), instabilità autonoma (per esempio tachicardia, pressione arteriosa instabile, ipertermia), anomalie neuromuscolari (per esempio iperreflessia, incoordinazione, rigidità) e/o sintomi gastrointestinali (per esempio nausea, vomito, diarrea).

Qualora si sospetti una sindrome serotoninergica, il trattamento con Instanyl deve essere interrotto.

Iperalgesia

Come con altri oppioidi, in caso di insufficiente controllo del dolore in risposta a un aumento della dose di fentanil deve essere considerata la possibilità di iperalgesia indotta da oppioidi. Può essere indicato ridurre la dose, interrompere il trattamento o rivedere il trattamento con fentanil.

Condizioni del naso

Se il paziente ha ricorrenti episodi di epistassi o disturbi nasali durante l'assunzione di Instanyl, si deve prendere in considerazione una forma di somministrazione alternativa per il trattamento del dolore episodico intenso.

Raffreddore comune

L'entità globale dell'esposizione a fentanil in soggetti affetti da raffreddore comune senza preventivo trattamento con vasocostrittore nasale è paragonabile a quello in soggetti sani. Per l'uso concomitante di vasocostrittori nasali vedere paragrafo 4.5.

Tolleranza e disturbo da uso di oppioidi (abuso e dipendenza)

Ripetute somministrazioni di oppioidi come il fentanil possono far sviluppare forme di tolleranza e dipendenza fisica e/o psicologica.

L'uso ripetuto di Instanyl può portare a disturbo da uso di oppioidi (*Opioid Use Disorder*, OUD). Una dose più elevata e una durata prolungata del trattamento con oppioidi possono aumentare il rischio di sviluppare OUD. L'abuso o l'uso errato intenzionale di Instanyl può provocare sovradosaggio e/o morte. Il rischio di sviluppare OUD è aumentato nei pazienti con anamnesi personale o familiare (genitori o fratelli/sorelle) di disturbi da uso di sostanze (inclusi i disturbi da uso di alcol), negli attuali consumatori di tabacco o in pazienti con anamnesi personale di altri disturbi di salute mentale (ad es. depressione maggiore, ansia e disturbi della personalità).

Prima di iniziare il trattamento con Instanyl e durante il trattamento, è necessario concordare con il paziente gli obiettivi e un piano di interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.2). Prima e durante il trattamento il paziente deve inoltre essere informato in merito ai rischi e ai segni di OUD. Se si manifestano questi segni, i pazienti devono essere avvisati di contattare il medico.

I pazienti dovranno essere monitorati per rilevare eventuali segni di un comportamento di ricerca dei farmaci (ad es., richieste troppo ravvicinate di una nuova fornitura). Ciò include il riesame degli oppioidi concomitanti e dei farmaci psicoattivi (come le benzodiazepine). Per i pazienti con segni e sintomi di OUD, si consiglia di prendere in considerazione il consulto con un esperto di problemi di assuefazione.

Sintomi da astinenza

I sintomi da astinenza possono essere indotti dalla somministrazione di medicinali con attività antagonista degli oppioidi, es. naloxone, o analgesici ad azione mista agonista/antagonista (es. pentazocina, butorfanolo, buprenorfina, nalbufina).

Disturbi respiratori correlati al sonno

Gli oppioidi possono causare disturbi respiratori correlati al sonno, come apnea centrale del sonno (CSA) e ipossiemia sonno-correlata. L'uso di oppioidi aumenta il rischio di CSA in maniera dose-dipendente. Bisogna valutare l'opportunità di ridurre il dosaggio totale di oppioidi nei pazienti che presentano CSA.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'uso concomitante di medicinali contenenti sodio oxibato e fentanil è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

La somministrazione congiunta di fentanil con un agente serotonergico, come un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI), un inibitore della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) o un inibitore della monoamino ossidasi (IMAO), può aumentare il rischio di sindrome serotonergica, una condizione potenzialmente fatale.

Instanyl non è consigliato nei pazienti che hanno ricevuto IMAO entro gli ultimi 14 giorni perché è stato riportato un severo ed imprevedibile potenziamento con analgesici oppioidi da parte degli IMAO.

Fentanil è metabolizzato principalmente attraverso il sistema isoenzimatico umano del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), quindi è possibile avere potenziali interazioni quando Instanyl viene somministrato insieme a medicinali che influiscono sull'attività del CYP3A4. La co-somministrazione di medicinali che inducono l'attività del 3A4 può ridurre l'efficacia di Instanyl. L'uso concomitante di Instanyl con forti inibitori del CYP3A4 (es. ritonavir, ketoconazolo, itraconazolo, troleandomicina, claritromicina, e nelfinavir) o moderati inibitori del CYP3A4 (es. amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazolo, fosamprenavir, e verapamil) può portare ad un aumento delle concentrazioni di fentanil nel plasma, causando potenzialmente reazioni avverse serie compresa la depressione respiratoria fatale.

I pazienti che ricevono Instanyl contemporaneamente ad inibitori moderati o forti del CYP3A4 devono essere monitorati attentamente per un lungo periodo di tempo. Un aumento di dosaggio deve essere apportato con cautela.

In uno studio sulle interazioni farmacocinetiche, è stato rilevato che la massima concentrazione plasmatica di fentanil somministrato per via nasale veniva ridotta del 50% circa dall'impiego concomitante di ossimetazolina, mentre il tempo per raggiungere la C_{max} (T_{max}) era raddoppiato. Ciò può ridurre l'efficacia di Instanyl. Si raccomanda di evitare l'uso concomitante di decongestionanti nasali (vedere paragrafo 5.2).

L'uso concomitante di Instanyl con altri depressivi del sistema nervoso centrale (compresi oppioidi, sedativi, ipnotici, anestetici generali, fenotiazine, tranquillanti, antistaminici sedativi e alcool), miorilassanti scheletrici e gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin) può produrre ulteriori effetti depressivi: si possono verificare ipoventilazione, ipotensione, sedazione profonda, depressione respiratoria, coma o morte. Pertanto, l'uso concomitante di uno qualsiasi dei suddetti medicinali con Instanyl richiede un'assistenza specifica e il monitoraggio del paziente.

L'uso concomitante di oppioidi con medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto additivo depressivo sul SNC. La dose e la durata dell'uso concomitante devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

Non è consigliabile l'uso concomitante con oppioidi parziali agonisti/antagonisti (es. buprenorfina, nalbufina, pentazocina). Essi hanno un'alta affinità con i recettori oppioidi con una attività intrinseca relativamente bassa e quindi antagonizzano parzialmente l'effetto analgesico di fentanil e possono indurre sintomi da astinenza nei pazienti dipendenti da oppioidi.

Negli studi clinici, non è stato valutato l'uso concomitante di Instanyl con altri medicinali (oltre alla ossimetazolina) somministrati per via nasale. Si raccomanda di considerare forme di somministrazione alternative per trattamenti contemporanei relativi a malattie concomitanti che possono essere trattate per via nasale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di fentanil in donne in gravidanza non esistono o sono limitati. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Instanyl non deve essere usato durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità e se i benefici prevalgono sui rischi.

Dopo terapie a lungo termine, fentanil può causare astinenza nel neonato.

Si raccomanda di non usare fentanil durante il travaglio o il parto (incluso il parto cesareo) perché fentanil attraversa la placenta e può causare depressione respiratoria nel neonato. Se è stato somministrato fentanil, bisogna avere subito disponibile un antidoto per il neonato.

Allattamento

Fentanil passa nel latte materno e può causare sedazione e depressione respiratoria nel neonato allattato con latte materno. Fentanil non deve essere usato nelle donne che allattano con latte materno e l'allattamento non va ripreso fino ad almeno 5 giorni dopo l'ultima somministrazione di fentanil.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità nell'uomo. In studi sugli animali, la fertilità maschile e femminile è risultata diminuita a dosi sedative (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, è noto che gli analgesici oppioidi compromettono l'abilità mentale e/o fisica necessaria per guidare o usare macchinari. I pazienti sottoposti a trattamenti con Instanyl devono essere informati di non guidare o usare macchinari. Instanyl può provocare sonnolenza, capogiro, disturbi della vista o altri effetti indesiderati che possono influenzare l'abilità di guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Gli effetti indesiderati tipici degli oppioidi sono da attendersi con Instanyl. Spesso, la maggior parte di questi cessano o diminuiscono di intensità con l'uso continuato del medicinale. Le reazioni avverse più gravi sono la depressione respiratoria (che può potenzialmente condurre all'apnea o all'arresto respiratorio), disturbi circolatori, ipotensione e shock e tutti i pazienti devono essere strettamente monitorati per queste reazioni.

Nella tabella sottoriportata sono incluse le reazioni avverse considerate almeno possibilmente correlate al trattamento occorse negli studi clinici di Instanyl.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti categorie sono utilizzate per classificare gli effetti indesiderati in base alla frequenza di insorgenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); e molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate con Instanyl e/o con altri preparati contenenti fentanil durante gli studi clinici e durante l'esperienza post-marketing:

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Non nota
Disturbi del sistema immunitario			Shock anafilattico, reazione anafilattica, ipersensibilità
Disturbi psichiatrici		Insonnia	Allucinazione, delirium, dipendenza da sostanze d'abuso (tossicodipendenza), abuso di farmaco
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza, capogiro, cefalea	Sedazione, mioclono, parestesia, disestesia, disgeusia	Convulsioni, perdita di coscienza
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigine	Cinetosi	
Patologie cardiache		Ipotensione	
Patologie vascolari	Rossore, vampata di calore		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Irritazione della gola	Depressione respiratoria, epistassi, ulcera nasale, rinorrea	Perforazione del setto nasale, dispnea
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito	Stipsi, stomatite, bocca secca	Diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Iperidrosi	Dolore cutaneo, prurito	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Piressia	Stanchezza, malessere, edema periferico, sindrome da astinenza*, sindrome da astinenza neonatale, tolleranza al farmaco
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura			Caduta

*sintomi di astinenza da oppioidi tra cui nausea, vomito, diarrea, ansia, brividi, tremore e sudorazione sono stati osservati in seguito ad assunzione di fentanil transmucosale.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Tolleranza

Con l'uso ripetuto può svilupparsi tolleranza.

Dipendenza da sostanze d'abuso

L'uso ripetuto di Instanyl può causare dipendenza da sostanze d'abuso, anche a dosi terapeutiche. Il rischio di dipendenza da sostanze d'abuso può variare a seconda dei fattori di rischio individuali del paziente, della posologia e della durata del trattamento con oppioidi (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Ci si attende che i segni e i sintomi da sovradosaggio di fentanil consistano in un potenziamento delle sue azioni farmacologiche, es. letargia, coma e severa depressione respiratoria. Altri segni possono essere ipotermia, ridotto tono muscolare, bradicardia e ipotensione. Segni di tossicità sono sedazione profonda, atassia, miosi, convulsioni e depressione respiratoria che è il sintomo principale. Con il sovradosaggio di fentanil è stata osservata anche leucoencefalopatia tossica.

In caso di sovradosaggio di fentanil sono stati osservati episodi di respiro di Cheynes-Stokes, particolarmente nei pazienti con storia di scompenso cardiaco.

Trattamento

Devono essere poste in atto immediate contromisure per il trattamento della depressione respiratoria incluse la stimolazione fisica o verbale del paziente. Queste azioni possono essere seguite dalla somministrazione di uno specifico antagonista degli oppioidi come il naloxone. La depressione respiratoria da sovradosaggio può persistere più a lungo dell'effetto dell'antagonista degli oppioidi. L'emivita dell'antagonista può essere breve, quindi può essere necessaria la somministrazione ripetuta o un'infusione continua. L'abolizione dell'effetto narcotico può innescare dolore acuto e rilascio di catecolamine.

Se la situazione clinica lo giustifica, si deve instaurare e mantenere la pervietà delle vie aeree, possibilmente per via orofaringea o con una cannula endotracheale e si deve procedere alla somministrazione di ossigeno e alla respirazione assistita o controllata, a seconda delle esigenze. Deve essere mantenuta un'adeguata temperatura corporea ed un appropriato bilancio idrico.

In caso di una severa o persistente ipotensione, deve essere considerata l'ipovolemia e la condizione deve essere trattata con un'appropriata terapia parenterale con liquidi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analgesici; oppiacei. Codice ATC: N02AB03

Meccanismo d'azione

Fentanil è un analgesico oppioide che interagisce principalmente con il recettore μ come un agonista puro con una bassa affinità per i recettori oppioidi δ e κ . La principale azione terapeutica è l'analgesia. Gli effetti farmacologici secondari sono depressione respiratoria, bradicardia, ipotermia, stipsi, miosi, dipendenza fisica ed euforia.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di Instanyl (50, 100 e 200 microgrammi) sono state valutate in due studi pivotal randomizzati, in doppio cieco, cross-over, controllati verso placebo in 279 pazienti oncologici adulti (età 32-86 anni) tolleranti agli oppioidi con dolore episodico intenso (DEI). Durante la terapia oppioide di mantenimento i pazienti avevano in media da 1 a 4 episodi al giorno. I pazienti nel secondo studio pivotal avevano in precedenza partecipato allo studio di farmacocinetica di Instanyl o al primo studio pivotal.

Gli studi clinici hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza di Instanyl. Non è stata stabilita alcuna netta correlazione tra la dose di oppioide di mantenimento e le dosi di Instanyl, tuttavia nel secondo studio pivotal i pazienti che hanno ricevuto una dose di mantenimento bassa di oppioide tendevano a raggiungere una efficace riduzione del dolore con una dose di Instanyl più bassa rispetto ai pazienti che assumevano livelli più alti di dose di oppioidi di mantenimento. Questa osservazione era più evidente nei pazienti che hanno ricevuto 50 microgrammi di Instanyl.

Negli studi clinici in pazienti oncologici, le concentrazioni più frequentemente utilizzate sono state 100 e 200 microgrammi; comunque, Instanyl deve essere titolato fino alla dose ottimale nel trattamento del DEI nei pazienti oncologici (vedere paragrafo 4.2).

Rispetto al placebo, tutte e tre le concentrazioni di Instanyl hanno dimostrato una differenza significativamente maggiore dal punto di vista statistico ($p < 0,001$) dell'intensità del dolore a 10 minuti (Pain Intensity Difference a 10 minuti, PID₁₀). Inoltre, Instanyl era significativamente superiore al placebo nel sollievo del DEI a 10, 20, 40, e 60 minuti dopo la somministrazione. I risultati cumulativi del PID a 60 minuti (summary of PID, SPID₀₋₆₀) hanno dimostrato che tutte le concentrazioni di Instanyl avevano punteggio SPID₀₋₆₀ medio significativamente più alto rispetto al placebo ($p < 0,001$) dimostrando un miglior sollievo del dolore con Instanyl rispetto al placebo durante i 60 minuti.

La sicurezza e l'efficacia di Instanyl sono state valutate in pazienti che assumevano il medicinale all'insorgenza di eventi di dolore episodico intenso. Instanyl non deve essere impiegato come terapia preventiva.

L'esperienza clinica con Instanyl in pazienti con trattamento del dolore di base con oppioidi a dosi equivalenti a ≥ 500 mg/giorno di morfina o ≥ 200 microgrammi/ora di fentanil transdermico è limitata.

Negli studi clinici non si è valutato l'uso di Instanyl in dosi maggiori di 400 microgrammi. Gli oppioidi possono influenzare gli assi ipotalamo-ipofisi-surrene o -gonadi. Alcune alterazioni osservabili comprendono un aumento della prolattina sierica e diminuzioni di cortisolo e testosterone nel plasma. Da queste alterazioni ormonali possono manifestarsi segni e sintomi clinici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Fentanil è altamente lipofilo. Fentanil evidenzia una cinetica di distribuzione a tre compartimenti. Dati su animali mostrano che dopo l'assorbimento, fentanil è rapidamente distribuito al cervello, cuore, polmoni, reni e milza con una successiva più lenta redistribuzione ai muscoli ed al tessuto adiposo. Il legame di fentanil con le proteine plasmatiche è approssimativamente dell'80%. La biodisponibilità assoluta di Instanyl è approssimativamente dell'89%.

Dati clinici evidenziano che fentanil è assorbito molto rapidamente attraverso la mucosa nasale. La somministrazione di Instanyl in dosi singole nell'intervallo da 50 a 200 microgrammi per dose di fentanil in pazienti oncologici con tolleranza agli oppioidi produce rapidamente livelli di C_{max} tra 0,35 e 1,2 ng/mL. La T_{max} mediana corrispondente è di 12-15 minuti. Tuttavia, valori più alti di T_{max} sono stati osservati in uno studio di dose-proporzionalità in volontari sani.

Distribuzione

Dopo la somministrazione endovenosa di fentanil l'emivita iniziale di distribuzione è approssimativamente di 6 minuti ed una emivita simile è stata osservata dopo somministrazione nasale di Instanyl. Nei pazienti oncologici, l'emivita di eliminazione di Instanyl è approssimativamente di 3-4 ore.

Biotrasformazione

Fentanil è metabolizzato principalmente nel fegato dal CYP3A4. Il maggior metabolita, norfentanil, è inattivo.

Eliminazione

Circa il 75% di fentanil viene escreto tramite le urine, per la maggior parte sotto forma di metaboliti inattivi, con meno del 10% sotto forma di sostanza attiva imm modificata. Circa il 9% della dose è rinvenuta nelle feci soprattutto sotto forma di metaboliti.

Linearità

Instanyl mostra una cinetica lineare. La linearità della dose da 50 microgrammi a 400 microgrammi di Instanyl è stata dimostrata in soggetti sani.

È stato effettuato uno studio di interazione farmaco-farmaco con un vasocostrittore nasale (ossimetazolina). I soggetti con rinite allergica hanno ricevuto ossimetazolina spray nasale un'ora prima di Instanyl. È stata raggiunta una biodisponibilità (AUC) di fentanil paragonabile sia con che senza ossimetazolina, mentre la C_{max} di fentanil diminuiva e la T_{max} aumentava del doppio quando veniva somministrata ossimetazolina. Il risultato globale dell'esposizione a fentanil di soggetti con rinite allergica non sottoposti a trattamento preventivo con un vasocostrittore nasale è simile a quello di soggetti sani. L'uso concomitante di vasocostrittori nasali deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

Bioequivalenza

Uno studio di farmacocinetica ha dimostrato che Instanyl spray nasale monodose e multidose sono bioequivalenti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e carcinogenesi.

In uno studio di fertilità e sviluppo embrionale precoce condotto nei ratti, è stato osservato un effetto correlato al sesso maschile ad alte dosi (300 µg/kg/die, s.c.) coerente con gli effetti sedativi di fentanil osservati in studi animali. Inoltre, studi su ratti femmina hanno dimostrato fertilità ridotta ed aumento della mortalità embrionale. Studi più recenti hanno dimostrato che gli effetti sull'embrione erano dovuti alla tossicità materna e non ad effetti diretti di fentanil sull'embrione in via di sviluppo. In uno studio sullo sviluppo pre- e postnatale il tasso di sopravvivenza della prole era significativamente ridotto a dosi che diminuivano leggermente il peso materno. Questo effetto potrebbe essere dovuto sia ad una alterata attenzione materna sia ad un effetto diretto di fentanil sui neonati. Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo somatico e sul comportamento della prole. Non sono stati dimostrati effetti teratogeni.

Studi di tollerabilità locale con Instanyl nelle cavie hanno dimostrato che la somministrazione di Instanyl era ben tollerata.

Gli studi di cancerogenicità (studio alternativo a 26 settimane in topi transgenici Tg.AC con somministrazione attraverso il derma a 2 anni in ratti con somministrazione sottocute) condotti con fentanil non hanno messo in evidenza alcun potenziale oncogenico. L'analisi delle sezioni di cervello dello studio di cancerogenicità condotto nei ratti ha evidenziato lesioni cerebrali negli animali ai quali erano state somministrate dosi elevate di fentanil citrato. La rilevanza di questi dati per l'uomo non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico diidrato
Sodio fosfato dibasico diidrato
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.
Non congelare.
Tenere conservato in posizione verticale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore spray nasale di polipropilene costituito da un flacone di vetro (in vetro marrone Tipo 1) con pompa dosatrice. Il contenitore dello spray nasale è dotato di display elettronico, di un contatore di dosi, di un meccanismo di blocco e di un cappuccio a prova di bambino.

Disponibile nelle seguenti confezioni:

Instanyl 50 microgrammi/dose spray nasale, soluzione DoseGuard

3,2 mL contenenti 1,60 mg di fentanil che garantiscono la somministrazione di 20 dosi di 50 microgrammi
4,3 mL contenenti 2,15 mg di fentanil che garantiscono la somministrazione di 30 dosi di 50 microgrammi
5,3 mL contenenti 2,65 mg di fentanil che garantiscono la somministrazione di 40 dosi di 50 microgrammi

Instanyl 100 microgrammi/dose spray nasale, soluzione DoseGuard

3,2 mL contenenti 3,20 mg di fentanil che garantiscono la somministrazione di 20 dosi di 100 microgrammi
4,3 mL contenenti 4,30 mg di fentanil che garantiscono la somministrazione di 30 dosi di 100 microgrammi
5,3 mL contenenti 5,30 mg di fentanil che garantiscono la somministrazione di 40 dosi di 100 microgrammi

Instanyl 200 microgrammi/dose spray nasale, soluzione DoseGuard

3,2 mL contenenti 6,40 mg di fentanil che garantiscono la somministrazione di 20 dosi di 200 microgrammi
4,3 mL contenenti 8,60 mg di fentanil che garantiscono la somministrazione di 30 dosi di 200 microgrammi
5,3 mL contenenti 10,60 mg di fentanil che garantiscono la somministrazione di 40 dosi di 200 microgrammi

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

A causa del possibile uso errato di fentanil e della possibilità che rimanga nello spray una consistente quantità di prodotto, eventuali contenitori per spray nasale usati parzialmente o non usati devono essere sistematicamente resi e smaltiti correttamente secondo le disposizioni locali o restituiti al farmacista.

Le batterie all'interno del contenitore per spray nasale non possono essere sostituite.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Instanyl 50 microgrammi/dose spray nasale, soluzione
EU/1/09/531/023-025

Instanyl 100 microgrammi/dose spray nasale, soluzione
EU/1/09/531/027-029

Instanyl 200 microgrammi/dose spray nasale, soluzione
EU/1/09/531/031-033

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 Luglio 2009
Data del rinnovo più recente: 1 Luglio 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo prodotto medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA ED INDIRIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Curida AS
Solbærvegen 5
NO-2409 Elverum
Norvegia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica speciale e limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
 - ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio del prodotto multidoso e monodoso in ciascun Stato Membro il Titolare AIC deve concordare il materiale educativo finale con la Competente Autorità Nazionale.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, a tutti i medici, farmacisti e pazienti, che possano prescrivere/dispensare/utilizzare Instanyl venga fornito il materiale educativo riguardante l'uso corretto e sicuro del prodotto.

Il materiale educativo per i pazienti conterrà quanto segue:

- Foglio illustrativo per il paziente
- Guida per il paziente/chi presta assistenza
- Informazioni per l'accesso digitale avanzato

Guida per il paziente/chi presta assistenza

- Instanyl deve essere usato solo se i pazienti/le persone che prestano assistenza hanno ricevuto informazioni adeguate sull'uso del dispositivo e sulle precauzioni di sicurezza.
- Spiegazione dell'indicazione.
- Spiegazione del dolore episodico intenso, della percezione del dolore da parte del paziente e del trattamento del dolore.
- Spiegazione dell'uso off-label, uso errato, abuso, errore terapeutico, sovradosaggio, decesso e dipendenza.
- Definizione di paziente a rischio di sovradosaggio, abuso, uso errato, dipendenza e tossicodipendenza, allo scopo di informare i medici/farmacisti.
- Non usare Instanyl per il trattamento di qualsiasi altro dolore o stato doloroso a breve termine e/o per il trattamento di più di 4 episodi di dolore episodico intenso di natura oncologica al giorno (paragrafo 3 del FI).
- Le formulazioni non sono intercambiabili.
- Necessità di consultare il medico/farmacista in caso di domande.

Come usare Instanyl

- Istruzioni per l'uso dell'erogatore spray nasale.
- Istruzioni per aprire e chiudere la confezione con chiusura a prova di bambino (per lo spray nasale multidose), il cappuccio a prova di bambino (per lo spray nasale multidose DoseGuard) o il blister (per lo spray nasale monodose).
- Per lo spray nasale multidose e lo spray nasale multidose DoseGuard: informazione sullo schema di calcolo della dose.
- Per lo spray nasale multidose o lo spray nasale multidose DoseGuard, tutti gli erogatori non utilizzati o i contenitori vuoti devono essere sistematicamente smaltiti secondo le disposizioni locali.
- Per lo spray nasale monodose, tutti gli erogatori non utilizzati devono essere sistematicamente smaltiti secondo le disposizioni locali.
- Indicazioni su come reperire informazioni digitali e video illustrativi.

Il materiale educativo per i medici conterrà quanto segue:

- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio Illustrativo
- Guida per il medico
- Checklist di prescrizione
- Informazioni per l'accesso digitale avanzato

Guida per il medico

- Trattamento da avviare/mantenere sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione della terapia con oppioidi nei pazienti oncologici, in particolare durante il passaggio dall'ospedale a casa.
- Spiegazione degli usi off-label (ad es. indicazione, età) e dei rischi seri di uso errato, abuso, errore terapeutico, sovradosaggio, decesso e dipendenza.
- Necessità di comunicazione con i pazienti/le persone che prestano assistenza:
 - Gestione del trattamento e rischi di abuso e dipendenza.
 - Necessità di revisioni periodiche da parte dei medici.
 - Invito a segnalare qualsiasi problema nella gestione del trattamento.
- Individuazione e monitoraggio dei pazienti a rischio di abuso e uso errato prima e durante il trattamento, al fine di identificare le caratteristiche chiave del disturbo da uso di oppioidi (OUD): caratteri distintivi degli effetti collaterali da oppioidi e del disturbo da uso di oppioidi.

- Importanza di segnalare i casi di *uso off-label*, uso errato, abuso, dipendenza e sovradosaggio.
- Necessità di terapie individualizzate in caso di diagnosi di OUD.

I prescrittori di Instanyl spray nasale devono selezionare criticamente i pazienti ed informarli su:

- Istruzioni per l'uso dell'erogatore spray nasale.
- Istruzioni per aprire e chiudere la confezione con chiusura a prova di bambino (per lo spray nasale multidose), il cappuccio a prova di bambino (per lo spray nasale multidose DoseGuard) o il blister (per lo spray nasale monodose).
- Informazione sullo schema di calcolo della dose inserito nell'etichettatura e nel materiale educativo per lo spray nasale multidose.
- Lo smaltimento sistematico di tutti gli erogatori non utilizzati o i contenitori vuoti di spray nasale multidose e spray nasale multidose (DoseGuard) secondo le disposizioni locali.
- Lo smaltimento sistematico di tutti gli erogatori non utilizzati di spray nasale monodose secondo le disposizioni locali.
- Mai condividere il medicinale con altri o alterarne le finalità d'uso.
- Informazioni aggiornate degli stampati che includono iperalgesia, uso in gravidanza, interazioni con farmaci come le benzodiazepine, dipendenza iatrogena, astinenza e dipendenza.
- Il prescrittore deve far uso della checklist per i prescrittori.

Checklist di prescrizione

Azioni da intraprendere prima di prescrivere Instanyl. Eseguire tutte le operazioni sotto elencate prima di prescrivere Instanyl spray nasale multidose o monodose o spray nasale multidose DoseGuard:

- Assicurarsi che siano soddisfatti tutti i criteri relativi all'indicazione approvata.
- Fornire le istruzioni per l'uso dello spray nasale ai pazienti e/o alle persone che li assistono.
- Solo in caso di spray nasale monodose: informare i pazienti della natura monodose dello spray nasale (ogni spray nasale contiene solo una dose e il pistone deve essere premuto solo quando il beccuccio dello spray è inserito nella narice; non si devono eseguire prove prima dell'uso).
- Assicurarsi che i pazienti leggano il foglio illustrativo contenuto nella confezione di Instanyl.
- Consegnare ai pazienti l'apposito opuscolo su Instanyl, che tratta i seguenti argomenti:
 - Tumore e dolore
 - Instanyl: cos'è e come usarlo
 - Instanyl: rischi di uso errato
- Informare i pazienti su come aprire il blister a prova di bambino (per Instanyl monodose), la confezione con chiusura a prova di bambino (per Instanyl multidose) o il cappuccio a prova di bambino (per Instanyl multidose DoseGuard) secondo le istruzioni contenute nell'opuscolo per il paziente alla sezione "Instanyl: cos'è e come usarlo".
- Spiegare i rischi dell'uso di Instanyl in quantità superiori a quelle raccomandate.
- Spiegare l'uso delle schede per il monitoraggio della dose.
- Informare i pazienti in merito ai segni di sovradosaggio di fentanil e alla necessità di richiedere immediatamente assistenza medica.
- Spiegare come conservare il medicinale in modo sicuro e la necessità di tenerlo lontano dalla portata e dalla vista dei bambini.
- Spiegare come smaltire in modo corretto Instanyl spray nasale monodose o multidose o spray nasale multidose DoseGuard.
- Ricordare ai pazienti e/o alle persone che li assistono di rivolgersi al medico in caso di domande o dubbi riguardo alle modalità d'uso di Instanyl o ai rischi associati di uso errato e abuso.

Il materiale educativo per i farmacisti conterrà quanto segue:

- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio Illustrativo
- Guida per il farmacista
- Checklist di dispensazione
- Informazioni per l'accesso digitale avanzato

Guida per il farmacista

- Trattamento da avviare/mantenere sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione della terapia con oppioidi nei pazienti oncologici, in particolare durante il passaggio dall'ospedale a casa.
- Spiegazione degli usi off-label (ad es. indicazione, età) e dei rischi seri di uso errato, abuso, errore terapeutico, sovradosaggio, decesso e dipendenza.
- Necessità di comunicazione con i pazienti/le persone che prestano assistenza:
 - Gestione del trattamento e rischi di abuso e dipendenza.
 - Necessità di revisioni periodiche da parte dei medici.
 - Invito a segnalare qualsiasi problema con la gestione del trattamento.
- Monitoraggio dei pazienti a rischio di abuso e uso errato durante il trattamento, al fine di identificare le caratteristiche chiave del disturbo da uso di oppioidi (OUD): caratteri distintivi degli effetti collaterali da oppioidi e del disturbo da uso di oppioidi.
- Importanza di segnalare i casi di uso off-label, uso errato, abuso, dipendenza e sovradosaggio.
- Il medico deve essere contattato in caso di riconoscimento di OUD.
- Il farmacista deve conoscere bene il materiale educativo prima di consegnarlo al paziente.
- Instanyl spray nasale non è intercambiabile con altri prodotti a base di fentanil.

I farmacisti incaricati di dispensare Instanyl spray nasale devono informare i pazienti su:

- Istruzioni per l'uso dell'erogatore spray nasale.
- Istruzioni per aprire e chiudere la confezione con chiusura a prova di bambino (per lo spray nasale multidose), il cappuccio a prova di bambino (per lo spray nasale multidose DoseGuard) o il blister (per lo spray nasale monodose).
- Informazione sullo schema di calcolo della dose inserito nell'etichettatura e nel materiale educativo per lo spray nasale multidose o lo spray nasale multidose DoseGuard.
- Il farmacista deve informare i pazienti che per prevenire furti ed usi errati di Instanyl spray nasale devono conservarlo in luogo sicuro per evitarne un uso errato e non appropriato.
- Per lo spray nasale multidose o lo spray nasale multidose DoseGuard, tutti gli erogatori non utilizzati o i contenitori vuoti devono essere sistematicamente smaltiti secondo le disposizioni locali.
- Per lo spray nasale monodose tutti gli erogatori non utilizzati devono essere sistematicamente smaltiti secondo le disposizioni locali.
- Il farmacista deve far uso della checklist per i farmacisti.

Checklist di dispensazione

Azioni da intraprendere prima di dispensare Instanyl. Eseguire tutte le operazioni sotto elencate prima di dispensare Instanyl spray nasale monodose, spray nasale multidose o spray nasale multidose DoseGuard:

- Assicurarsi che siano soddisfatti tutti i criteri relativi all'indicazione approvata.
- Fornire le istruzioni per l'uso dello spray nasale ai pazienti e/o alle persone che li assistono.
- Solo in caso di spray nasale monodose: informare i pazienti della natura monodose dello spray nasale (ogni spray nasale contiene solo una dose e il pistone deve essere premuto solo quando il beccuccio dello spray è inserito nella narice; non si devono eseguire prove prima dell'uso).
- Assicurarsi che i pazienti leggano il foglio illustrativo contenuto nella confezione monodose, multidose o multidose DoseGuard di Instanyl.
- Consegnare ai pazienti l'apposito opuscolo su Instanyl, che tratta i seguenti argomenti:
 - Tumore e dolore
 - Instanyl: cos'è e come usarlo
 - Instanyl: rischi di uso errato
- Informare i pazienti su come aprire il blister a prova di bambino (per Instanyl monodose), la confezione con chiusura a prova di bambino (per Instanyl multidose) o il cappuccio a prova di bambino (per Instanyl multidose DoseGuard), secondo le istruzioni contenute nell'opuscolo per il paziente alla sezione "Instanyl: cos'è e come usarlo".
- Spiegare i rischi dell'uso di Instanyl in quantità superiori a quelle raccomandate.
- Spiegare l'uso delle schede per il monitoraggio della dose.

- Informare i pazienti in merito ai segni di sovradosaggio di fentanil e alla necessità di richiedere immediatamente assistenza medica.
- Spiegare come conservare il medicinale in modo sicuro e la necessità di tenerlo lontano dalla portata e dalla vista dei bambini.
- Spiegare come smaltire in modo corretto Instanyl spray nasale monodose o multidose o spray nasale multidose DoseGuard.

Accesso digitale al materiale educativo

Sarà ampliato l'accesso digitale a tutti gli aggiornamenti del materiale educativo. Il materiale educativo destinato a prescrittori (medici), farmacisti e pazienti sarà reso accessibile tramite un sito web e potrà essere scaricato. Anche i video illustrativi sull'uso del prodotto saranno accessibili tramite un sito web. Informazioni dettagliate sull'ampliamento dell'accessibilità digitale saranno comunicate alle autorità nazionali competenti e all'EMA dopo l'approvazione del presente RCP, laddove appropriato.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA A PROVA DI BAMBINO (Multi-dose)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Instanyl 50 microgrammi/dose spray nasale, soluzione
fentanil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 ml contiene fentanil citrato equivalente a 500 microgrammi di fentanil. 1 dose di 100 microlitri equivale a 50 microgrammi di fentanil.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: sodio fosfato monobasico diidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, acqua depurata

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Spray nasale, soluzione 1,8 ml
Spray nasale, soluzione 2,9 ml
Spray nasale, soluzione 5,0 ml

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

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

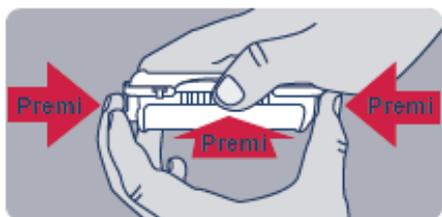
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso nasale

Istruzioni per aprire e chiudere la confezione:

- Prendere la scatola



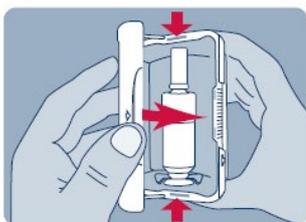
- Rimuovere il sigillo la prima volta che si apre la scatola
- Posizionare il pollice e il dito medio sulle linguette laterali



- Premere le linguette laterali verso l'interno usando il pollice e il dito medio
- Contemporaneamente, posizionare l'altro pollice sulla parte frontale e premere anche in questo caso verso l'interno
- Continuare a premere su tutti e tre i punti

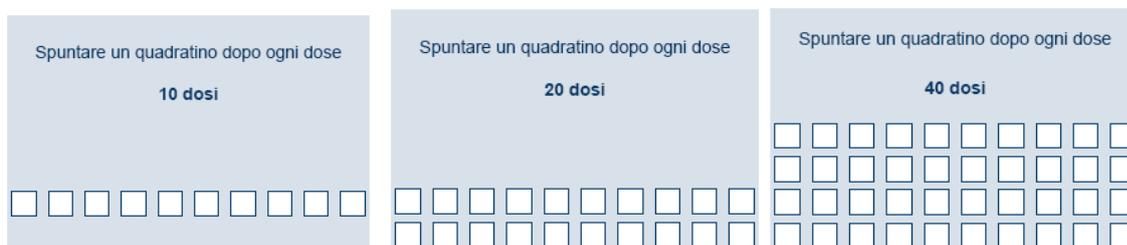


- Tirare il coperchio per aprire
- Dopo l'uso di Instanyl lo spray nasale deve essere di nuovo riposto nel compartimento interno e la scatola deve essere chiusa



- Una volta chiusa la scatola, assicurarsi che le linguette laterali siano tornate nelle fessure
- Premere fermamente finché le linguette laterali non fanno uno scatto tornando in posizione

Spuntare un quadratino dopo ogni dose
 [Tabella da 10, 20 o 40 quadratini da spuntare]



Dopo l'uso riporre sempre lo spray nasale nella confezione con chiusura a prova di bambino

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Da usare solo per il dolore cronico da cancro durante l'assunzione di altri oppioidi.
L'uso accidentale può essere fatale.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.
Conservare il flacone in posizione dritta.
Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Per informazioni sullo smaltimento, consultare il foglio illustrativo.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Instanyl 50

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA/FLACONE (Multi-dose)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Instanyl 50 microgrammi/dose spray nasale
fentanil

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

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

6. ALTRO

L'uso accidentale può essere fatale.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA A PROVA DI BAMBINO (Multi-dose)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Instanyl 100 microgrammi/dose spray nasale, soluzione
fentanil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 ml contiene fentanil citrato equivalente a 1.000 microgrammi di fentanil. 1 dose di 100 microlitri equivale a 100 microgrammi di fentanil.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: sodio fosfato monobasico diidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, acqua depurata

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Spray nasale, soluzione 1,8 ml
Spray nasale, soluzione 2,9 ml
Spray nasale, soluzione 5,0 ml

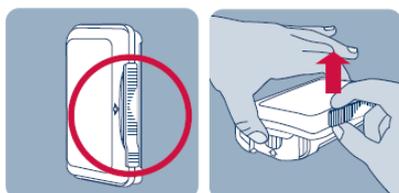
1,8 ml – 10 dosi
2,9 ml – 20 dosi
5,0 ml – 40 dosi

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

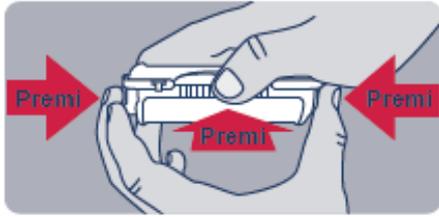
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso nasale

Istruzioni per aprire e chiudere la confezione:

- Prendere la scatola



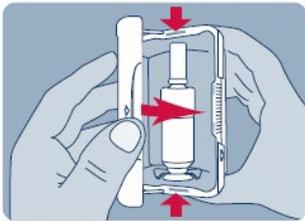
- Rimuovere il sigillo la prima volta che si apre la scatola
- Posizionare il pollice e il dito medio sulle linguette laterali



- Premere le linguette laterali verso l'interno usando il pollice e il dito medio
- Contemporaneamente, posizionare l'altro pollice sulla parte frontale e premere anche in questo caso verso l'interno
- Continuare a premere su tutti e tre i punti

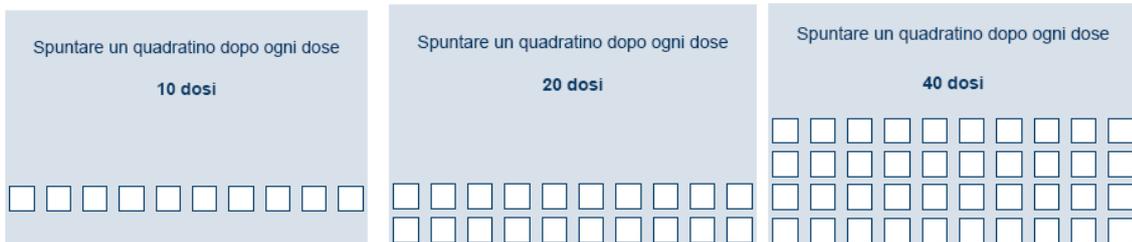


- Tirare il coperchio per aprire
- Dopo l'uso di Instanyl lo spray nasale deve essere di nuovo riposto nel compartimento interno e la scatola deve essere chiusa



- Una volta chiusa la scatola, assicurarsi che le linguette laterali siano tornate nelle fessure
- Premere fermamente finché le linguette laterali non fanno uno scatto tornando in posizione

Spuntare un quadratino dopo ogni dose
 [Tabella da 10, 20 o 40 quadratini da spuntare]



Dopo l'uso riporre sempre lo spray nasale nella confezione con chiusura a prova di bambino

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Da usare solo per il dolore cronico da cancro durante l'assunzione di altri oppioidi.
L'uso accidentale può essere fatale.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.
Conservare il flacone in posizione dritta.
Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Per informazioni sullo smaltimento, consultare il foglio illustrativo.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Instanyl 100

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA/FLACONE (Multi-dose)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Instanyl 100 microgrammi/dose spray nasale
fentanil

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

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

6. ALTRO

L'uso accidentale può essere fatale.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA A PROVA DI BAMBINO (Multi-dose)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Instanyl 200 microgrammi/dose spray nasale, soluzione
fentanil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 ml contiene fentanil citrato equivalente a 2.000 microgrammi di fentanil. 1 dose di 100 microlitri equivale a 200 microgrammi di fentanil.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: sodio fosfato monobasico diidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, acqua depurata

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Spray nasale, soluzione 1,8 ml
Spray nasale, soluzione 2,9 ml
Spray nasale, soluzione 5,0 ml

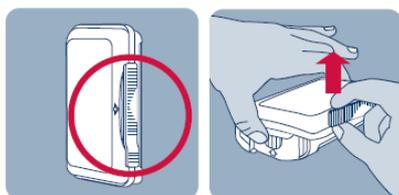
1,8 ml – 10 dosi
2,9 ml – 20 dosi
5,0 ml – 40 dosi

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

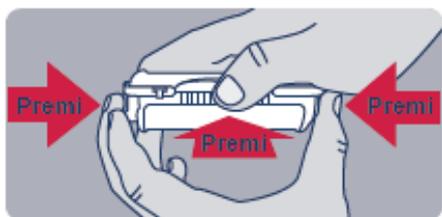
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso nasale

Istruzioni per aprire e chiudere la confezione:

- Prendere la scatola



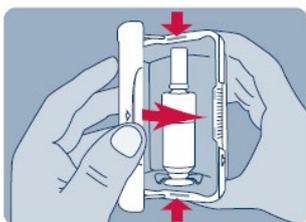
- Rimuovere il sigillo la prima volta che si apre la scatola
- Posizionare il pollice e il dito medio sulle linguette laterali



- Premere le linguette laterali verso l'interno usando il pollice e il dito medio
- Contemporaneamente, posizionare l'altro pollice sulla parte frontale e premere anche in questo caso verso l'interno
- Continuare a premere su tutti e tre i punti

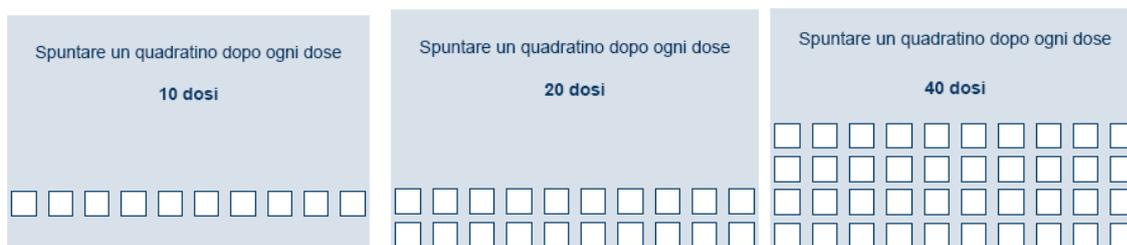


- Tirare il coperchio per aprire
- Dopo l'uso di Instanyl lo spray nasale deve essere di nuovo riposto nel compartimento interno e la scatola deve essere chiusa



- Una volta chiusa la scatola, assicurarsi che le linguette laterali siano tornate nelle fessure
- Premere fermamente finché le linguette laterali non fanno uno scatto tornando in posizione

Spuntare un quadratino dopo ogni dose
 [Tabella da 10, 20 o 40 quadratini da spuntare]



Dopo l'uso riporre sempre lo spray nasale nella confezione con chiusura a prova di bambino.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Da usare solo per il dolore cronico da cancro durante l'assunzione di altri oppioidi.
L'uso accidentale può essere fatale.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.
Conservare il flacone in posizione dritta.
Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Per informazioni sullo smaltimento, consultare il foglio illustrativo.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Instanyl 200

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA/FLACONE (Multi-dose)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Instanyl 200 microgrammi/dose spray nasale
fentanil

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

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

6. ALTRO

L'uso accidentale può essere fatale.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA – CARTONE (Monodose)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Instanyl 50 microgrammi spray nasale, soluzione in contenitore monodose
fentanil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 dose (100 microlitri) contiene fentanil citrato equivalente a 50 microgrammi (μg) di fentanil

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: sodio fosfato monobasico diidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Spray nasale, soluzione

2 contenitori monodose
6 contenitori monodose
8 contenitori monodose
10 contenitori monodose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso nasale
Il contenitore spray contiene una sola dose. Non testare prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLAVISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Da usare solo per il dolore cronico da cancro durante l'assunzione di altri oppioidi.
L'uso accidentale può causare gravi danni ed essere fatale.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.
Tenere il blister nella scatola esterna. Conservare in posizione diritta.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Per informazioni sullo smaltimento, consultare il foglio illustrativo.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Instanyl 50, monodose

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER INTERMEDIO A PROVA DI BAMBINO (MONODOSE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Instanyl 50 microgrammi spray nasale
fentanil

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Pharma A/S

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Uso nasale
1 dose
Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
L'uso accidentale può essere fatale.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA/SPRAY NASALE MONODOSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Instanyl 50 µg spray nasale
fentanil
Usa nasale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

1 dose

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA – CARTONE (MONODOSE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Instanyl 100 microgrammi spray nasale, soluzione in contenitore monodose
fentanil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 dose (100 microlitri) contiene fentanil citrato equivalente a 100 microgrammi (μg) di fentanil

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: sodio fosfato monobasico diidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Spray nasale, soluzione

2 contenitori monodose spray
6 contenitori monodose
8 contenitori monodose spray
10 contenitori monodose spray

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso nasale

Il contenitore spray contiene 1 sola dose. Non testare prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Da usare solo per il dolore cronico da cancro durante l'assunzione di altri oppioidi.
L'uso accidentale può causare gravi danni ed essere fatale.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.
Tenere il blister nella scatola esterna. Conservare in posizione diritta.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Per informazioni sullo smaltimento, consultare il foglio illustrativo.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Instanyl 100, monodose

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER INTERMEDIO A PROVA DI BAMBINO (MONODOSE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Instanyl 100 microgrammi spray nasale
fentanil

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Pharma A/S

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Uso nasale
1 dose
Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
L'uso accidentale può essere fatale.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA/SPRAY NASALE MONODOSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Instanyl 100 µg spray nasale
fentanil
Uso nasale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

1 dose

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA – CARTONE (MONODOSE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Instanyl 200 microgrammi spray nasale, soluzione in contenitore monodose
fentanil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 dose (100 microlitri) contiene fentanil citrato equivalente a 200 microgrammi (μg) di fentanil

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: sodio fosfato monobasico diidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Spray nasale, soluzione

2 contenitori monodose
6 contenitori monodose
8 contenitori monodose
10 contenitori monodose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso nasale

Il contenitore spray contiene 1 sola dose. Non testare prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Da usare solo per il dolore cronico da cancro durante l'assunzione di altri oppioidi.
L'uso accidentale può causare gravi danni ed essere fatale.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.
Tenere il blister nella scatola esterna. Conservare in posizione diritta.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Per informazioni sullo smaltimento, consultare il foglio illustrativo.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Instanyl 200, monodose

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER INTERMEDIO A PROVA DI BAMBINO (MONODOSE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Instanyl 200 microgrammi spray nasale
fentanil

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Pharma A/S

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Uso nasale
1 dose
Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
L'uso accidentale può essere fatale.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA/SPRAY NASALE MONODOSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Instanyl 200 µg spray nasale
fentanil
Usa nasale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

1 dose

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA – CARTONE: DoseGuard

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Instanyl 50 microgrammi/dose spray nasale, soluzione
fentanil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 ml contiene fentanil citrato equivalente a 500 microgrammi di fentanil. 1 dose di 100 microlitri equivale a 50 microgrammi di fentanil.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: sodio fosfato monobasico diidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, acqua depurata

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

DoseGuard
Spray nasale, soluzione 3,2 ml
Spray nasale, soluzione 4,3 ml
Spray nasale, soluzione 5,3 ml

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

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Usa nasale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
Dopo l'uso, chiudere sempre lo spray nasale con il cappuccio a prova di bambino.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Da usare solo per il dolore cronico da cancro durante l'assunzione di altri oppioidi.
L'uso accidentale può causare gravi danni ed essere fatale.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

Non congelare.

Tenere conservato in posizione verticale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Per informazioni sullo smaltimento, consultare il foglio illustrativo.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/531/023

EU/1/09/531/024

EU/1/09/531/025

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Instanyl 50

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA / SPRAY NASALE DoseGuard

2. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Instanyl 50 microgrammi/dose spray nasale
fentanil
Usa nasale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

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

6. ALTRO

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
Dopo l'uso, chiudere sempre lo spray nasale con il cappuccio a prova di bambino.
L'uso accidentale può essere fatale.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA – CARTONE: DoseGuard

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Instanyl 100 microgrammi/dose spray nasale, soluzione
fentanil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 ml contiene fentanil citrato equivalente a 1.000 microgrammi di fentanil. 1 dose di 100 microlitri equivale a 100 microgrammi di fentanil.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: sodio fosfato monobasico diidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, acqua depurata

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

DoseGuard
Spray nasale, soluzione 3,2 ml
Spray nasale, soluzione 4,3 ml
Spray nasale, soluzione 5,3 ml

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

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso nasale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
Dopo l'uso, chiudere sempre lo spray nasale con il cappuccio a prova di bambino.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Da usare solo per il dolore cronico da cancro durante l'assunzione di altri oppioidi.
L'uso accidentale può causare gravi danni ed essere fatale.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

Non congelare.

Tenere conservato in posizione verticale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Per informazioni sullo smaltimento, consultare il foglio illustrativo.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/531/027

EU/1/09/531/028

EU/1/09/531/029

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Instanyl 100

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA / SPRAY NASALE DoseGuard

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Instanyl 100 microgrammi/dose spray nasale
fentanil
Usa nasale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

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

6. ALTRO

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
Dopo l'uso, chiudere sempre lo spray nasale con il cappuccio a prova di bambino.
L'uso accidentale può essere fatale.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA – CARTONE: DoseGuard

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Instanyl 200 microgrammi/dose spray nasale, soluzione
fentanil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 ml contiene fentanil citrato equivalente a 2.000 microgrammi di fentanil. 1 dose di 100 microlitri equivale a 200 microgrammi di fentanil.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: sodio fosfato monobasico diidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, acqua depurata

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

DoseGuard
Spray nasale, soluzione 3,2 ml
Spray nasale, soluzione 4,3 ml
Spray nasale, soluzione 5,3 ml

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

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso nasale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
Dopo l'uso, chiudere sempre lo spray nasale con il cappuccio a prova di bambino.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Da usare solo per il dolore cronico da cancro durante l'assunzione di altri oppioidi.
L'uso accidentale può causare gravi danni ed essere fatale.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.
Non congelare.
Tenere conservato in posizione verticale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Per informazioni sullo smaltimento, consultare il foglio illustrativo.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Instanyl 200

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA / SPRAY NASALE DoseGuard

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Instanyl 200 microgrammi/dose spray nasale
fentanil
Usa nasale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

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

6. ALTRO

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
Dopo l'uso, chiudere sempre lo spray nasale con il cappuccio a prova di bambino.
L'uso accidentale può essere fatale.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Instanyl 50 microgrammi/dose spray nasale, soluzione Instanyl 100 microgrammi/dose spray nasale, soluzione Instanyl 200 microgrammi/dose spray nasale, soluzione fentanil

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene informazioni importanti per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia mai ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Instanyl e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Instanyl
3. Come usare Instanyl
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Instanyl
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Instanyl e a cosa serve

Instanyl contiene la sostanza attiva fentanil ed appartiene a un gruppo di forti analgesici chiamati oppioidi. Gli oppioidi agiscono bloccando i segnali del dolore che vanno verso il cervello. Instanyl agisce rapidamente ed è usato per alleviare il dolore episodico intenso in pazienti oncologici già in trattamento con oppioidi per il trattamento del dolore abituale. Il dolore episodico intenso è un dolore addizionale improvviso che compare nonostante abbia assunto l'abituale medicinale oppioide per il sollievo dal dolore.

2. Cosa deve sapere prima di usare Instanyl

Non usi Instanyl

- se è allergico al fentanil o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se non fa giornalmente e regolarmente uso, da almeno una settimana, di un medicinale oppioide su prescrizione (per es. codeina, fentanil, idromorfone, morfina, ossicodone, petidina), per controllare il dolore persistente. Se non usa questi medicinali non deve usare Instanyl, perché questo potrebbe aumentare il rischio che la sua respirazione diventi pericolosamente lenta e/o superficiale, o perfino che si blocchi
- se sta prendendo un medicinale che contiene sodio oxibato
- se soffre di dolore di breve durata diverso da quello episodico intenso, dovuto a lesioni o interventi chirurgici, cefalee o emicranie
- se ha serie difficoltà di respirazione o soffre di una grave broncopneumopatia ostruttiva
- se ha effettuato in precedenza radioterapia facciale
- se soffre di ricorrenti episodi di sanguinamento dal naso

Avvertenze e precauzioni

Conservi questo medicinale in un luogo sicuro e protetto, inaccessibile ad altre persone (vedere il paragrafo 5 "Come conservare Instanyl" per maggiori informazioni).

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Instanyl, specialmente:

- se è affetto da una broncopneumopatia ostruttiva di lunga durata, la respirazione potrebbe essere compromessa da Instanyl;
- se ha problemi al cuore specialmente rallentamento del ritmo cardiaco, pressione del sangue bassa o ridotto volume sanguigno;
- se ha problemi al fegato o ai reni;
- se ha problemi della funzionalità cerebrale, per es. a causa di un tumore al cervello, di una ferita alla testa o di un aumento della pressione intracranica;
- se ha sviluppato in passato insufficienza surrenalica o mancanza di ormoni sessuali (deficit di androgeni) con l'uso di oppioidi;
- se assume medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati (faccia riferimento anche al paragrafo "Altri medicinali e Instanyl");
- se assume antidepressivi o antipsicotici (faccia riferimento anche al paragrafo "Altri medicinali e Instanyl");
- se assume medicinali denominati antagonisti parziali/antagonisti degli oppioidi, per es. buprenorfina, nalbufina e pentazocina (medicinali per il trattamento del dolore), dato che potrebbe manifestare i sintomi della sindrome da astinenza. Faccia riferimento al paragrafo "Altri medicinali e Instanyl" per ulteriori informazioni;
- se usa altri spray nasali per es. per il trattamento del comune raffreddore o allergie.

Disturbi della respirazione correlati al sonno

Instanyl può causare disturbi respiratori correlati al sonno come apnea del sonno (pause della respirazione durante il sonno) e ipossiemia (bassi livelli di ossigeno nel sangue) correlata al sonno. I sintomi possono includere pause della respirazione durante il sonno, risvegli nella notte dovuti a mancanza di fiato, difficoltà a mantenere il sonno o sonnolenza eccessiva durante il giorno. Se lei o un'altra persona nota questi sintomi, si rivolga al medico. Il medico può valutare la possibilità di una riduzione della dose.

Se ha la sensazione di difficoltà respiratoria mentre è in trattamento con Instanyl, è molto importante che contatti immediatamente il medico o l'ospedale.

Consulti il medico durante l'uso di Instanyl se:

- manifesta dolore o aumentata sensibilità al dolore (iperalgia), che non risponde a un aumento della dose del medicinale prescritto dal medico
- manifesta una combinazione dei seguenti sintomi: nausea, vomito, anoressia, stanchezza, debolezza, capogiro e pressione arteriosa bassa. Nell'insieme, questi sintomi possono essere un segno di una condizione potenzialmente letale, chiamata insufficienza surrenalica, nella quale le ghiandole surrenali non producono una quantità sufficiente di ormoni.

Se soffre di sanguinamento ricorrente dal naso o disturbi nasali durante l'utilizzo di Instanyl, deve contattare il medico, che prenderà in considerazione trattamenti alternativi per il dolore episodico intenso.

Uso a lungo termine e tolleranza

Questo medicinale contiene fentanil, un medicinale oppioide. L'uso ripetuto di antidolorifici oppioidi può rendere il medicinale meno efficace (ci si abitua ad esso, un fenomeno noto come tolleranza al farmaco). È possibile anche diventare più sensibili al dolore durante l'uso di Instanyl. Questo è noto come iperalgesia. L'aumento della dose di Instanyl può aiutare a ridurre ulteriormente il dolore per un po' di tempo, ma può anche essere dannoso. Se nota che il medicinale diventa meno efficace, si rivolga al medico. Il medico deciderà se è meglio aumentare la dose o ridurre gradualmente l'uso di Instanyl.

Dipendenza e tossicodipendenza

L'uso ripetuto di Instanyl può anche portare a dipendenza, abuso e tossicodipendenza, che possono provocare un sovradosaggio potenzialmente fatale. Il rischio di questi effetti indesiderati può

aumentare con una dose più elevata e una durata d'uso prolungata. La dipendenza o la tossicodipendenza può darle la sensazione di non avere più il controllo della quantità di medicinale necessario o della frequenza con cui deve usarlo. Può avvertire la necessità di continuare a usare il medicinale, anche se non aiuta ad alleviare il dolore.

Il rischio di sviluppare dipendenza o tossicodipendenza varia da persona a persona. Può avere un rischio maggiore di diventare dipendente o tossicodipendente da Instanyl se:

- lei o un suo familiare ha sofferto in passato di abuso o dipendenza da alcol, medicinali su prescrizione o sostanze illegali (“tossicodipendenza”);
- lei è un fumatore;
- lei ha avuto in passato problemi dell'umore (depressione, ansia o un disturbo della personalità) o è stato in trattamento da uno psichiatra per altre malattie mentali).

La comparsa di uno qualsiasi dei seguenti segni durante l'uso di Instanyl può essere un segno di dipendenza o tossicodipendenza.

- Ha la necessità di usare il medicinale per un periodo più lungo di quello indicato dal medico
- Ha la necessità di usare una dose superiore a quella raccomandata
- Usa il medicinale per ragioni diverse da quelle prescritte, ad esempio “per restare calmo” o “per favorire il sonno”
- Ha tentato più volte di interrompere o di controllare l'uso di questo medicinale, senza successo
- Quando interrompe il trattamento con il medicinale si sente male (ad es. nausea, vomito, diarrea, ansia, brividi, tremori e sudorazione) e quando riprende a usarlo si sente meglio (“effetti da astinenza”)

Se nota uno qualsiasi di questi segni, si rivolga al medico per discutere il miglior percorso terapeutico per lei, compresi i casi in cui è opportuno interrompere il trattamento e come interromperlo in modo sicuro.

Bambini ed adolescenti

Instanyl non deve essere usato nei bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

Altri medicinali e Instanyl

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

Instanyl può influenzare o essere influenzato da altri medicinali.

Deve fare particolare attenzione se è in trattamento con qualcuno dei seguenti medicinali:

- Altri medicinali per il dolore e alcuni antidolorifici per il dolore ai nervi (gabapentin e pregabalin).
- Medicinali che normalmente inducono sonnolenza (hanno un effetto sedativo) come sonniferi, medicinali sedativi come benzodiazepine o medicinali correlati, medicinali per il trattamento degli stati d'ansia, antistaminici, o tranquillanti, miorilassanti scheletrici e gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin). L'uso concomitante di questi medicinali insieme a Instanyl può indurre il rischio di sonnolenza, sedazione profonda e compromettere la capacità respiratoria (depressione respiratoria), una condizione che può portare al coma ed essere potenzialmente letale. Per questo motivo, l'uso concomitante deve essere considerato solo nel caso in cui non siano possibili altre opzioni di trattamento.

Tuttavia, se il medico prescrive Instanyl insieme a medicinali sedativi, dovrà limitare la dose e la durata del trattamento concomitante.

Informi il medico su tutti i medicinali sedativi che sta assumendo, e segua attentamente le raccomandazioni del medico riguardo al dosaggio. Può essere utile informare amici o parenti di prestare attenzione alla comparsa dei segni e dei sintomi sopra menzionati. Se avverte questi sintomi, si rivolga al medico.

- Medicinali che possono avere un effetto sul modo in cui il corpo metabolizza Instanyl, come:
 - ritonavir, nelfinavir, amprenavir, e fosamprenavir (usati per il trattamento dell'infezione da HIV)
 - inibitori del CYP3A4 come ketoconazolo, itraconazolo, o fluconazolo (usati per il trattamento di infezioni fungine)

- troleandomicina, claritromicina, o eritromicina (usati per il trattamento delle infezioni batteriche)
 - aprepitant (usato per il trattamento della nausea grave)
 - diltiazem e verapamil (usati per il trattamento della pressione sanguigna alta o di malattie cardiache)
- Medicinali chiamati inibitori della monoammino ossidasi (MAO) (usati nelle depressioni gravi), assunti nelle ultime due settimane.
 - Il rischio di effetti indesiderati aumenta se sta assumendo medicinali come determinati antidepressivi o antipsicotici. Instanyl può interagire con questi medicinali e possono comparire alterazioni dello stato mentale (per es. agitazione, allucinazioni, coma) e altri effetti, come una temperatura corporea superiore a 38 °C, accelerazione del battito cardiaco, pressione sanguigna instabile e riflessi esagerati, rigidità muscolare, mancanza di coordinazione e/o sintomi gastrointestinali (per es. nausea, vomito, diarrea). Il medico le dirà se Instanyl è adatto a lei.
 - Medicinali denominati agonisti/antagonisti parziali degli oppioidi es. buprenorfina, nalbufina e pentazocina (medicinali per il trattamento del dolore). Potrebbe manifestare sintomi di sindrome da astinenza (nausea, vomito, diarrea, ansia, brividi, tremore e sudorazione).
 - Altri medicinali assunti per via nasale, in particolare ossimetazolina, xilometazolina e medicinali simili, usati per il sollievo dalla congestione nasale.

Instanyl con cibi, bevande o alcol

Non beva alcool durante il trattamento con Instanyl, perché ciò può aumentare il rischio di effetti indesiderati pericolosi.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Instanyl non deve essere usato in gravidanza se prima non ne ha discusso con il medico.

Instanyl non deve essere usato durante il parto perché fentanil può causare seri problemi respiratori nel neonato.

Il fentanil può passare nel latte materno e può provocare effetti indesiderati nel neonato allattato con latte materno. Non usi Instanyl se sta allattando. Per almeno 5 giorni dopo l'ultima dose di Instanyl non deve cominciare ad allattare con latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non deve guidare né utilizzare macchinari mentre è in trattamento con Instanyl. Instanyl può causare capogiro, sonnolenza e disturbi della vista, che possono influenzare l'abilità nel guidare veicoli o nell'utilizzo di macchinari.

3. Come usare Instanyl

Prima di iniziare il trattamento e regolarmente durante il trattamento, il medico discuterà con lei anche cosa potrebbe aspettarsi dall'uso di Instanyl, quando e per quanto tempo è necessario usarlo, quando contattare il medico e quando deve interrompere il trattamento (vedere anche paragrafo 2, Sintomi da astinenza quando interrompe Instanyl).

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose di Instanyl è indipendente dall'abituale trattamento per il dolore oncologico.

Quando inizia ad usare Instanyl per la prima volta, il medico la supporterà nel cercare la dose che le darà sollievo per il dolore episodico intenso.

La dose iniziale è uno spruzzo di 50 microgrammi in una narice ogni volta che ha un evento di dolore episodico intenso. Durante la determinazione della giusta dose, il medico può insegnarle come procedere per passare ad una dose maggiore.

Se il dolore episodico intenso non si è placato dopo 10 minuti, deve usare solo un altro spruzzo per questo episodio.

Generalmente deve aspettare 4 ore prima di trattare un altro evento di dolore episodico intenso. In casi eccezionali, quando un nuovo evento di dolore episodico intenso si presenta prima, lei può usare Instanyl per trattarlo ma deve aspettare almeno 2 ore dall'ultimo spruzzo. Se regolarmente ha eventi di dolore episodico intenso con un intervallo minore di 4 ore l'uno dall'altro, contatti il medico, in quanto il trattamento del suo dolore di base deve essere modificato.

Può usare Instanyl per trattare fino a quattro eventi di dolore episodico intenso al giorno.

Nel caso manifesti più di quattro eventi di dolore episodico intenso al giorno, contatti il medico, perché potrebbe considerare di cambiare il trattamento di base del dolore oncologico.

Per tenere sotto controllo il numero di dosi di Instanyl utilizzate, deve usare la tabella riportata nell'opuscolo informativo posizionato sul coperchio della confezione con chiusura a prova di bambino.

Non modifichi autonomamente la dose di Instanyl o di altri medicinali per il dolore. Il cambiamento nel dosaggio deve essere fatto insieme al proprio medico.

Instanyl è solo per uso nasale.

Per imparare a usare Instanyl, legga le Istruzioni per l'uso alla fine di questo foglio illustrativo.

Se usa più Instanyl di quanto deve o se pensa che qualcuno abbia accidentalmente preso Instanyl
Contatti il medico, l'ospedale o il pronto soccorso per valutare il rischio e per un consiglio se ha usato più Instanyl di quanto doveva.

I sintomi da sovradosaggio sono:

Sonnolenza, torpore, capogiro, diminuzione della temperatura corporea, rallentamento del battito cardiaco, difficoltà di coordinazione di braccia e gambe.

In casi gravi, il sovradosaggio di Instanyl può causare coma, sedazione, convulsioni o gravi difficoltà di respirazione (respiro molto lento o superficiale). Un sovradosaggio può anche provocare un disturbo cerebrale noto come leucoencefalopatia tossica.

Se si accorge di avere uno dei sintomi sopra descritti deve cercare immediatamente assistenza medica.

Nota a chi presta assistenza al paziente

Se vi accorgete che la persona che sta assumendo Instanyl improvvisamente agisce lentamente, ha difficoltà di respirazione o se avete difficoltà a svegliare la persona:

- Dovete chiamare immediatamente il pronto soccorso
- Mentre aspettate il soccorso, dovete tenere la persona sveglia parlandole o scuotendola gentilmente ogni tanto
- Se la persona ha difficoltà a respirare, dovete sollecitare la persona a respirare ogni 5-10 secondi
- Se la persona ha smesso di respirare, dovete cercare di rianimarla fino all'arrivo dei soccorsi.

Se pensate che qualcuno abbia assunto accidentalmente Instanyl, cercate immediatamente assistenza medica. Cercate di tenere la persona sveglia fino all'arrivo dei soccorsi.

Se qualcuno ha accidentalmente assunto Instanyl, può avere gli stessi sintomi descritti sopra per il sovradosaggio.

Se dimentica di usare Instanyl

Se il dolore episodico intenso è ancora presente, può assumere Instanyl come prescritto dal medico. Se il dolore episodico intenso è scomparso, non assuma Instanyl fino al successivo evento di dolore episodico intenso.

Se interrompe il trattamento con Instanyl

Deve smettere di assumere Instanyl quando non ha più alcun dolore episodico intenso. Deve tuttavia continuare ad assumere il solito medicinale per il trattamento del dolore oncologico. Se non è sicuro contatti il medico per avere conferma della dose corretta del suo usuale medicinale.

Quando interrompe l'uso di Instanyl potrebbe manifestare una sintomatologia da interruzione simile ai possibili effetti indesiderati di Instanyl. Se manifesta sintomi da interruzione, contatti il medico. Il medico valuterà la necessità di un medicinale per ridurre o eliminare i sintomi da interruzione.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Instanyl, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati solitamente cesseranno o diminuiranno di intensità con l'uso continuo del prodotto.

Interrompa immediatamente il trattamento e contatti il medico, l'ospedale o il pronto soccorso se:

- manifesta improvvisa grave reazione allergica, con difficoltà a respirare, gonfiore, stordimento, accelerazione del battito cardiaco, sudorazione o perdita di coscienza
- ha una grave difficoltà a respirare
- sente un rantolo quando inspira
- ha un dolore convulsivo
- prova forti capogiri

Questi effetti indesiderati possono essere molto gravi.

Altri effetti indesiderati riportati dopo l'uso di Instanyl:

Effetti indesiderati comuni (si possono manifestare fino a 1 persona su 10):

Sonnolenza, capogiro anche con difficoltà a mantenere l'equilibrio, cefalea, irritazione della gola, nausea, vomito, rossore, forte sensazione di calore, eccessiva sudorazione.

Effetti indesiderati non comuni (si possono manifestare fino a 1 persona su 100):

Insonnia, sonnolenza, contrazioni muscolari convulsive, anomala sensazione sulla pelle anche spiacevole, cambiamenti nel gusto, mal d'auto, pressione sanguigna bassa, gravi problemi di respirazione, sanguinamento dal naso, ulcera nasale, naso che cola, stipsi, infiammazione della bocca, bocca secca, dolore cutaneo, prurito alla cute, febbre.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

Reazione allergica, cadute, diarrea, convulsioni (attacchi), perdita di coscienza, gonfiore di braccia o gambe, vedere o sentire cose che non sono reali (allucinazioni), delirium (i sintomi possono includere una combinazione di agitazione, irrequietezza, disorientamento, confusione, paura, vedere o sentire cose che in realtà non esistono, disturbi del sonno, incubi), tolleranza al farmaco, dipendenza da sostanze d'abuso (tossicodipendenza), abuso di farmaco (vedere paragrafo 2), stanchezza, malessere, sindrome da astinenza (può manifestarsi con la comparsa dei seguenti effetti indesiderati: nausea, vomito, diarrea, ansia, brividi, tremore e sudorazione), fiato affannoso.

Sono stati segnalati anche casi di pazienti che hanno riportato un foro nel setto nasale –la struttura che separa le narici.

Il trattamento prolungato con fentanil durante la gravidanza può causare sintomi da astinenza nel neonato, che possono provocare la morte (vedere paragrafo 2).

Informi il medico se manifesta episodi ricorrenti di sanguinamento dal naso o fastidio nasale.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Instanyl

La sostanza che allevia il dolore contenuta in Instanyl è molto potente e può essere pericolosa per la vita dei bambini. Instanyl deve essere tenuto fuori dalla vista e dalla portata dei bambini. Dopo l'uso riporre sempre lo spray nasale nella confezione con chiusura a prova di bambino.

Conservi questo medicinale in un luogo sicuro e protetto, inaccessibile ad altre persone. L'assunzione accidentale o intenzionale di questo medicinale da parte di altre persone a cui non è stato prescritto può provocare danni gravi ed essere fatale.

Non usi Instanyl dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C. Conservare lo spray nasale in posizione dritta. Non congelare. Se Instanyl spray nasale viene congelato la pompa dosatrice può rompersi. Se non è sicuro di come è stata conservata la pompa, la controlli prima dell'uso.

Instanyl scaduto o non più utilizzato, può contenere ancora abbastanza medicinale da essere dannoso ad altre persone, specialmente ai bambini. Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Qualsiasi spray nasale usato o non usato deve essere sistematicamente smaltito secondo le disposizioni locali o riconsegnato al farmacista nella sua confezione a prova di bambino. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione ed altre informazioni

Cosa contiene Instanyl

Il principio attivo è fentanil. Il contenuto è:

50 microgrammi/dose: 1 ml contiene fentanil citrato pari a 500 microgrammi di fentanil. 1 spruzzo (100 microlitri) contiene 50 microgrammi di fentanil.

100 microgrammi/dose: 1 ml contiene fentanil citrato pari a 1.000 microgrammi di fentanil. 1 spruzzo (100 microlitri) contiene 100 microgrammi di fentanil.

200 microgrammi/dose: 1 ml contiene fentanil citrato pari a 2.000 microgrammi di fentanil. 1 spruzzo (100 microlitri) contiene 200 microgrammi di fentanil.

Gli altri componenti sono sodio fosfato monobasico diidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, e acqua depurata.

Descrizione dell'aspetto di Instanyl e contenuto della confezione

Instanyl è una soluzione spray nasale. La soluzione è limpida e incolore. È contenuto in un flacone di vetro marrone con una pompa dosatrice.

Lo spray nasale è fornito in confezioni con chiusura a prova di bambino con 3 concentrazioni diverse: 1,8 ml (corrispondente a 10 dosi), 2,9 ml (corrispondente a 20 dosi) e 5,0 ml (corrispondente a 40 dosi).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

L'etichettatura delle tre concentrazioni di Instanyl è differenziata per colore:
50 microgrammi/dose l'etichettatura è arancione
100 microgrammi/dose l'etichettatura è viola
200 microgrammi/dose l'etichettatura è blu-verdognolo.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Curida AS
Solbærvegen 5
NO-2409 Elverum
Norvegia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ISTRUZIONI PER L'USO DI INSTANYL SPRAY NASALE

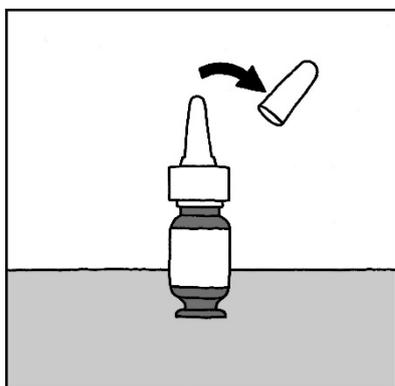
Per imparare a usare Instanyl spray nasale, leggere con attenzione le istruzioni riportate di seguito:

Preparazione di Instanyl spray nasale per l'uso:

- Prima di usare lo spray nasale per la prima volta:
 - Deve essere premuto 3 o 4 volte (caricato) fino alla comparsa di una leggera nebulizzazione.
- **Durante la fase di carica è prevista la fuoriuscita di medicinale. Per tale motivo:**
 - **La carica deve essere eseguita in un ambiente ben ventilato.**
 - **Non indirizzare lo spray nasale verso di sé e verso altre persone.**
 - **Non indirizzare lo spray nasale verso oggetti e superfici che potrebbero entrare in contatto con altre persone, in particolar modo bambini.**
- Se non utilizza Instanyl da più di 7 giorni, dovrà nuovamente caricare la pompa premendo lo spray nasale a vuoto prima di assumere la dose successiva.

Usare Instanyl spray nasale nel modo seguente:

1. Soffiarsi il naso se lo si sente intasato o se si ha il raffreddore.
2. Sedersi o stare in piedi in posizione dritta.
3. Rimuovere il cappuccio di protezione dallo spray.



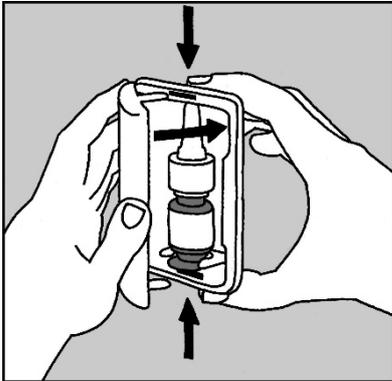
4. Tenere lo spray nasale dritto.
5. Inclinare leggermente la testa in avanti.
6. Chiudere una narice premendola lateralmente con un dito e inserire il beccuccio dello spray nell'altra narice (circa 1 cm). Non importa quale narice stia usando. Se necessita di una seconda dose dopo 10 minuti per ottenere un adeguato sollievo dal dolore, tale dose deve essere somministrata nell'altra narice.



7. Premere la pompa velocemente e completamente verso il basso una volta con due dita mentre si inspira dal naso. È importante assicurarsi che la pompa sia premuta completamente. Potrebbe non percepire la dose nel naso, ma se il pistone è stato premuto la dose è stata assunta.
8. Pulire l'erogatore dello spray nasale dopo l'uso con un panno pulito e quindi gettare il panno.

Se necessita di una seconda dose di Instanyl dopo 10 minuti per ottenere un adeguato sollievo dal dolore, ripeta i passaggi da 1 a 8 nell'altra narice.

Dopo l'uso riporre sempre Instanyl nella confezione con chiusura a prova di bambino. **Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.**



Registrare il numero di dosi utilizzate e il numero di dosi rimanenti nello spray nasale servendosi della scheda contadosi in dotazione con Instanyl spray nasale. Ogni volta che utilizza Instanyl spray nasale, si assicuri che tali informazioni siano registrate da lei o dalla persona che le fornisce assistenza nell'apposita scheda.

Se Instanyl spray nasale è bloccato o non eroga correttamente:

- Se è bloccato, indirizzare lo spray nasale lontano da sé (e da altre persone) e premere con decisione sulla pompa. Questa operazione dovrebbe consentire di rimuovere eventuali blocchi.
- Se lo spray nasale continua a non funzionare correttamente, rivolgersi al farmacista. **Mai tentare di riparare lo spray nasale da sé né di smontarlo.** Ciò potrebbe determinare la somministrazione di una dose errata.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Instanyl 50 microgrammi spray nasale, soluzione in contenitore monodose
Instanyl 100 microgrammi spray nasale, soluzione in contenitore monodose
Instanyl 200 microgrammi spray nasale, soluzione in contenitore monodose
fentanil

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia mai ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Instanyl e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Instanyl
3. Come usare Instanyl
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Instanyl
6. Contenuto della confezione ed altre informazioni

1. Cos'è Instanyl e a cosa serve

Instanyl contiene la sostanza attiva fentanil ed appartiene a un gruppo di forti analgesici chiamati oppioidi. Gli oppioidi agiscono bloccando i segnali del dolore che vanno verso il cervello. Instanyl agisce rapidamente ed è usato per alleviare il dolore episodico intenso in pazienti oncologici già in trattamento con oppioidi per il trattamento del dolore abituale. Il dolore episodico intenso è un dolore addizionale improvviso che compare nonostante abbia assunto l'abituale medicinale oppioide per il sollievo dal dolore.

2. Cosa deve sapere prima di usare Instanyl

Non usi Instanyl

- se è allergico al fentanil o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se non fa giornalmente e regolarmente uso, da almeno una settimana, di un medicinale oppioide su prescrizione (per es. codeina, fentanil, idromorfone, morfina, ossicodone, petidina), per controllare il dolore persistente. Se non usa questi medicinali non deve usare Instanyl, perché questo potrebbe aumentare il rischio che la sua respirazione diventi pericolosamente lenta e/o superficiale, o perfino che si blocchi;
- se sta prendendo un medicinale che contiene sodio oxibato;
- se soffre di dolore di breve durata diverso da quello episodico intenso, dovuto a lesioni o interventi chirurgici, cefalee o emicranie;
- se ha serie difficoltà di respirazione o soffre di una grave broncopneumopatia ostruttiva;
- se ha effettuato in precedenza radioterapia facciale;
- se soffre di ricorrenti episodi di sanguinamento dal naso.

Avvertenze e precauzioni

Conservi questo medicinale in un luogo sicuro e protetto, inaccessibile ad altre persone (vedere il paragrafo 5 "Come conservare Instanyl" per maggiori informazioni).

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Instanyl, specialmente:

- se è affetto da una broncopneumopatia ostruttiva di lunga durata, la respirazione potrebbe essere compromessa da Instanyl;
- se ha problemi al cuore specialmente rallentamento del ritmo cardiaco, pressione del sangue bassa o ridotto volume sanguigno;
- se ha problemi al fegato o ai reni;
- se ha problemi della la funzionalità cerebrale, per es. a causa di un tumore al cervello, di una ferita alla testa o di un aumento della pressione intracranica;
- se ha sviluppato in passato insufficienza surrenalica o mancanza di ormoni sessuali (deficit di androgeni) con l'uso di oppioidi;
- se assume medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati (faccia riferimento anche al paragrafo "Altri medicinali e Instanyl");
- se assume antidepressivi o antipsicotici (faccia riferimento anche al paragrafo "Altri medicinali e Instanyl");
- se assume medicinali denominati antagonisti parziali/antagonisti degli oppioidi, per es. buprenorfina, nalbufina e pentazocina (medicinali per il trattamento del dolore), dato che potrebbe manifestare i sintomi della sindrome da astinenza. Faccia riferimento al paragrafo "Altri medicinali e Instanyl" per ulteriori informazioni;
- se usa altri spray nasali per es. per il trattamento del comune raffreddore o allergie.

Disturbi della respirazione correlati al sonno

Instanyl può causare disturbi respiratori correlati al sonno come apnea del sonno (pause della respirazione durante il sonno) e ipossiemia (bassi livelli di ossigeno nel sangue) correlata al sonno. I sintomi possono includere pause della respirazione durante il sonno, risvegli nella notte dovuti a mancanza di fiato, difficoltà a mantenere il sonno o sonnolenza eccessiva durante il giorno. Se lei o un'altra persona nota questi sintomi, si rivolga al medico. Il medico può valutare la possibilità di una riduzione della dose.

Se ha la sensazione di difficoltà respiratoria mentre è in trattamento con Instanyl, è molto importante che contatti immediatamente il medico o l'ospedale.

Consulti il medico durante l'uso di Instanyl se:

- manifesta dolore o aumentata sensibilità al dolore (iperalgia), che non risponde a un aumento della dose del medicinale prescritto dal medico
- manifesta una combinazione dei seguenti sintomi: nausea, vomito, anoressia, stanchezza, debolezza, capogiro e pressione arteriosa bassa. Nell'insieme, questi sintomi possono essere un segno di una condizione potenzialmente letale, chiamata insufficienza surrenalica, nella quale le ghiandole surrenali non producono una quantità sufficiente di ormoni.

Se soffre di sanguinamento ricorrente dal naso o disturbi nasali durante l'utilizzo di Instanyl, deve contattare il medico, che prenderà in considerazione trattamenti alternativi per il dolore episodico intenso.

Uso a lungo termine e tolleranza

Questo medicinale contiene fentanil, un medicinale oppioide. L'uso ripetuto di antidolorifici oppioidi può rendere il medicinale meno efficace (ci si abitua ad esso, un fenomeno noto come tolleranza al farmaco). È possibile anche diventare più sensibili al dolore durante l'uso di Instanyl. Questo è noto come iperalgesia. L'aumento della dose di Instanyl può aiutare a ridurre ulteriormente il dolore per un po' di tempo, ma può anche essere dannoso. Se nota che il medicinale diventa meno efficace, si rivolga al medico. Il medico deciderà se è meglio aumentare la dose o ridurre gradualmente l'uso di Instanyl.

Dipendenza e tossicodipendenza

L'uso ripetuto di Instanyl può anche portare a dipendenza, abuso e tossicodipendenza, che possono provocare un sovradosaggio potenzialmente fatale. Il rischio di questi effetti indesiderati può

aumentare con una dose più elevata e una durata d'uso prolungata. La dipendenza o la tossicodipendenza può darle la sensazione di non avere più il controllo della quantità di medicinale necessario o della frequenza con cui deve usarlo. Può avvertire la necessità di continuare a usare il medicinale, anche se non aiuta ad alleviare il dolore.

Il rischio di sviluppare dipendenza o tossicodipendenza varia da persona a persona. Può avere un rischio maggiore di diventare dipendente o tossicodipendente da Instanyl se:

- lei o un suo familiare ha sofferto in passato di abuso o dipendenza da alcol, medicinali su prescrizione o sostanze illegali (“tossicodipendenza”);
- lei è un fumatore;
- lei ha avuto in passato problemi dell'umore (depressione, ansia o un disturbo della personalità) o è stato in trattamento da uno psichiatra per altre malattie mentali).

La comparsa di uno qualsiasi dei seguenti segni durante l'uso di Instanyl può essere un segno di dipendenza o tossicodipendenza.

- Ha la necessità di usare il medicinale per un periodo più lungo di quello indicato dal medico
- Ha la necessità di usare una dose superiore a quella raccomandata
- Usa il medicinale per ragioni diverse da quelle prescritte, ad esempio “per restare calmo” o “per favorire il sonno”
- Ha tentato più volte di interrompere o di controllare l'uso di questo medicinale, senza successo
- Quando interrompe il trattamento con il medicinale si sente male (ad es. nausea, vomito, diarrea, ansia, brividi, tremori e sudorazione) e quando riprende a usarlo si sente meglio (“effetti da astinenza”)

Se nota uno qualsiasi di questi segni, si rivolga al medico per discutere il miglior percorso terapeutico per lei, compresi i casi in cui è opportuno interrompere il trattamento e come interromperlo in modo sicuro.

Bambini ed adolescenti

Instanyl non deve essere usato nei bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

Altri medicinali e Instanyl

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

Instanyl può influenzare o essere influenzato da altri medicinali.

Deve fare particolare attenzione se è in trattamento con qualcuno dei seguenti medicinali:

- Altri medicinali per il dolore e alcuni antidolorifici per il dolore ai nervi (gabapentin e pregabalin).
- Medicinali che normalmente inducono sonnolenza (hanno un effetto sedativo) come sonniferi, medicinali sedativi come benzodiazepine o medicinali correlati, medicinali per il trattamento degli stati d'ansia, antistaminici, o tranquillanti, miorilassanti scheletrici e gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin). L'uso concomitante di questi medicinali insieme a Instanyl può indurre il rischio di sonnolenza, sedazione profonda e compromettere la capacità respiratoria (depressione respiratoria), una condizione che può portare al coma ed essere potenzialmente letale. Per questo motivo, l'uso concomitante deve essere considerato solo nel caso in cui non siano possibili altre opzioni di trattamento.

Tuttavia, se il medico prescrive Instanyl insieme a medicinali sedativi, dovrà limitare la dose e la durata del trattamento concomitante.

Informi il medico su tutti i medicinali sedativi che sta assumendo, e segua attentamente le raccomandazioni del medico riguardo al dosaggio. Può essere utile informare amici o parenti di prestare attenzione alla comparsa dei segni e dei sintomi sopra menzionati. Se avverte questi sintomi, si rivolga al medico.

- Medicinali che possono avere un effetto sul modo in cui il corpo metabolizza Instanyl, come:
 - ritonavir, nelfinavir, amprenavir, e fosamprenavir (usati per il trattamento dell'infezione da HIV)
 - inibitori del CYP3A4 come ketoconazolo, itraconazolo, o fluconazolo (usati per il trattamento di infezioni fungine),

- troleandomicina, claritromicina, o eritromicina (usati per il trattamento delle infezioni batteriche),
 - aprepitant (usato per il trattamento della nausea grave)
 - diltiazem e verapamil (usati per il trattamento della pressione sanguigna alta o di malattie cardiache)
- Medicinali chiamati inibitori della monoammino ossidasi (MAO) (usati nelle depressioni gravi), assunti nelle ultime due settimane.
 - Il rischio di effetti indesiderati aumenta se sta assumendo medicinali come determinati antidepressivi o antipsicotici. Instanyl può interagire con questi medicinali e possono comparire alterazioni dello stato mentale (per es. agitazione, allucinazioni, coma) e altri effetti, come una temperatura corporea superiore a 38 °C, accelerazione del battito cardiaco, pressione sanguigna instabile e riflessi esagerati, rigidità muscolare, mancanza di coordinazione e/o sintomi gastrointestinali (per es. nausea, vomito, diarrea). Il medico le dirà se Instanyl è adatto a lei
 - Medicinali denominati agonisti/antagonisti parziali degli oppioidi es. buprenorfina, nalbufina e pentazocina (medicinali per il trattamento del dolore). Potrebbe manifestare sintomi di sindrome da astinenza (nausea, vomito, diarrea, ansia, brividi, tremore e sudorazione).
 - Altri medicinali assunti per via nasale, in particolare ossimetazolina, xilometazolina e medicinali simili, usati per il sollievo dalla congestione nasale.

Instanyl con cibi, bevande o alcol

Non beva alcool durante il trattamento con Instanyl, perché ciò può aumentare il rischio di effetti indesiderati pericolosi.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Instanyl non deve essere usato in gravidanza se prima non ne ha discusso con il medico.

Instanyl non deve essere usato durante il parto perché fentanil può causare seri problemi respiratori nel neonato.

Il fentanil può passare nel latte materno e può provocare effetti indesiderati nel neonato allattato con latte materno. Non usi Instanyl se sta allattando. Per almeno 5 giorni dopo l'ultima dose di Instanyl non deve cominciare ad allattare con latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non deve guidare né utilizzare macchinari mentre è in trattamento con Instanyl. Instanyl può causare capogiro, sonnolenza e disturbi della vista, che possono influenzare l'abilità nel guidare veicoli o nell'utilizzo di macchinari.

3. Come usare Instanyl

Prima di iniziare il trattamento e regolarmente durante il trattamento, il medico discuterà con lei anche cosa potrebbe aspettarsi dall'uso di Instanyl, quando e per quanto tempo è necessario usarlo, quando contattare il medico e quando deve interrompere il trattamento (vedere anche paragrafo 2, Sintomi da astinenza quando interrompe Instanyl).

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose di Instanyl è indipendente dall'abituale trattamento per il dolore oncologico.

Quando inizia ad usare Instanyl per la prima volta, il medico la supporterà nel cercare la dose che le darà sollievo per il dolore episodico intenso.

La dose iniziale è uno spruzzo di 50 microgrammi in una narice ogni volta che ha un evento di dolore episodico intenso. Durante la determinazione della giusta dose, il medico può insegnarle come procedere per passare ad una dose maggiore.

Se il dolore episodico intenso non si è placato dopo 10 minuti, deve usare solo un altro spruzzo per questo episodio.

Generalmente deve aspettare 4 ore prima di trattare un altro evento di dolore episodico intenso. In casi eccezionali, quando un nuovo evento di dolore episodico intenso si presenta prima, lei può usare Instanyl per trattarlo ma deve aspettare almeno 2 ore dall'ultimo spruzzo. Se regolarmente ha eventi di dolore episodico intenso con un intervallo minore di 4 ore l'uno dall'altro, contatti il medico, in quanto il trattamento del suo dolore di base deve essere modificato.

Può usare Instanyl per trattare fino a quattro eventi di dolore episodico intenso al giorno.

Nel caso manifesti più di quattro eventi di dolore episodico intenso al giorno, contatti il medico, perché potrebbe considerare di cambiare il trattamento di base del dolore oncologico.

Non modifichi autonomamente la dose di Instanyl o di altri medicinali per il dolore. Il cambiamento nel dosaggio deve essere fatto insieme al proprio medico.

Instanyl è solo per uso nasale.

Per imparare a usare Instanyl, legga le Istruzioni per l'uso alla fine di questo foglio illustrativo.

Se usa più Instanyl di quanto deve o se pensa che qualcuno abbia accidentalmente preso Instanyl

Contatti il medico, l'ospedale o il pronto soccorso per valutare il rischio e per un consiglio se ha usato più Instanyl di quanto doveva.

I sintomi da sovradosaggio sono:

Sonnolenza, torpore, capogiro, diminuzione della temperatura corporea, rallentamento del battito cardiaco, difficoltà di coordinazione di braccia e gambe.

In casi gravi, il sovradosaggio di Instanyl può causare coma, sedazione, convulsioni o gravi difficoltà di respirazione (respiro molto lento o superficiale). Un sovradosaggio può anche provocare un disturbo cerebrale noto come leucoencefalopatia tossica.

Se si accorge di avere uno dei sintomi sopra descritti deve cercare immediatamente assistenza medica.

Nota a chi presta assistenza al paziente

Se vi accorgete che la persona che sta assumendo Instanyl improvvisamente agisce lentamente, ha difficoltà di respirazione o se avete difficoltà a svegliare la persona:

- Dovete chiamare immediatamente il pronto soccorso
- Mentre aspettate il soccorso, dovete tenere la persona sveglia parlandole o scuotendola gentilmente ogni tanto
- Se la persona ha difficoltà a respirare, dovete sollecitare la persona a respirare ogni 5-10 secondi
- Se la persona ha smesso di respirare, dovete cercare di rianimarla fino all'arrivo dei soccorsi

Se pensate che qualcuno abbia assunto accidentalmente Instanyl, cercate immediatamente assistenza medica. Cercate di tenere la persona sveglia fino all'arrivo dei soccorsi.

Se qualcuno ha accidentalmente assunto Instanyl, può avere gli stessi sintomi descritti sopra per il sovradosaggio.

Se dimentica di usare Instanyl

Se il dolore episodico intenso è ancora presente, può assumere Instanyl come prescritto dal medico. Se il dolore episodico intenso è scomparso, non assuma Instanyl fino al successivo evento di dolore episodico intenso.

Se interrompe il trattamento con Instanyl

Deve smettere di assumere Instanyl quando non ha più alcun dolore episodico intenso. Deve tuttavia continuare ad assumere il solito medicinale per il trattamento del dolore oncologico. Se non è sicuro contatti il medico per avere conferma della dose corretta del suo usuale medicinale.

Quando interrompe l'uso di Instanyl potrebbe manifestare una sintomatologia da interruzione simile ai possibili effetti indesiderati di Instanyl. Se manifesta sintomi da interruzione, contatti il medico. Il medico valuterà la necessità di un medicinale per ridurre o eliminare i sintomi da interruzione.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Instanyl, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati solitamente cesseranno o diminuiranno di intensità con l'uso continuo del prodotto.

Interrompa immediatamente il trattamento e contatti il medico, l'ospedale o il pronto soccorso se:

- manifesta improvvisa grave reazione allergica, con difficoltà a respirare, gonfiore, stordimento, accelerazione del battito cardiaco, sudorazione o perdita di coscienza
- ha una grave difficoltà a respirare
- sente un rantolo quando inspira
- ha un dolore convulso
- prova forti capogiri

Questi effetti indesiderati possono essere molto gravi.

Altri effetti indesiderati riportati dopo l'uso di Instanyl:

Effetti indesiderati comuni (si possono manifestare fino a 1 persona su 10):

Sonnolenza, capogiro anche con difficoltà a mantenere l'equilibrio, cefalea, irritazione della gola, nausea, vomito, rossore, forte sensazione di calore, eccessiva sudorazione.

Effetti indesiderati non comuni (si possono manifestare fino a 1 persona su 100):

Insonnia, sonnolenza, contrazioni muscolari convulsive, anomala sensazione sulla pelle anche spiacevole, cambiamenti nel gusto, mal d'auto, pressione sanguigna bassa, gravi problemi di respirazione, sanguinamento dal naso, ulcera nasale, naso che cola, stipsi, infiammazione della bocca, bocca secca, dolore cutaneo, prurito alla cute, febbre.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

Reazione allergica, cadute, diarrea, convulsioni (attacchi), perdita di coscienza, gonfiore di braccia o gambe, vedere o sentire cose che non sono reali (allucinazioni), delirium (i sintomi possono includere una combinazione di agitazione, irrequietezza, disorientamento, confusione, paura, vedere o sentire cose che in realtà non esistono, disturbi del sonno, incubi), tolleranza al farmaco, dipendenza da sostanze d'abuso (tossicodipendenza), abuso di farmaco (vedere paragrafo 2), stanchezza, malessere, sindrome da astinenza (può manifestarsi con la comparsa dei seguenti effetti indesiderati: nausea, vomito, diarrea, ansia, brividi, tremore e sudorazione), fiato affannoso.

Sono stati segnalati anche casi di pazienti che hanno riportato un foro nel setto nasale –la struttura che separa le narici.

Il trattamento prolungato con fentanil durante la gravidanza può causare sintomi da astinenza nel neonato, che possono provocare la morte (vedere paragrafo 2).

Informi il medico se manifesta episodi ricorrenti di sanguinamento dal naso o fastidio nasale.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Instanyl

La sostanza che allevia il dolore contenuta in Instanyl è molto potente e può essere pericolosa per la vita dei bambini. Instanyl deve essere tenuto fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Conservi questo medicinale in un luogo sicuro e protetto, inaccessibile ad altre persone. L'assunzione accidentale o intenzionale di questo medicinale da parte di altre persone a cui non è stato prescritto può provocare danni gravi ed essere fatale.

Non usi Instanyl dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul contenitore monodose dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C. Tenere il blister nella scatola esterna. Conservare in posizione dritta.

Instanyl può essere dannoso ad altre persone, specialmente ai bambini. Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Qualsiasi contenitore monodose non usato deve essere sistematicamente e adeguatamente smaltito o riconsegnato al farmacista nel suo blister a prova di bambino secondo le disposizioni locali. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione ed altre informazioni

Cosa contiene Instanyl

Il principio attivo è fentanil. Il contenuto è:

50 microgrammi: 1 dose (100 microlitri) contiene fentanil citrato equivalente a 50 microgrammi di fentanil

100 microgrammi: 1 dose (100 microlitri) contiene fentanil citrato equivalente a 100 microgrammi di fentanil.

200 microgrammi: 1 dose (100 microlitri) contiene fentanil citrato equivalente a 200 microgrammi di fentanil

Gli altri componenti sono sodio fosfato monobasico diidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Instanyl e contenuto della confezione

Instanyl è una soluzione spray nasale, in contenitore spray monodose. La soluzione è limpida, incolore.

Il contenitore monodose contiene 1 dose di Instanyl ed è fornito in un blister a prova di bambino.

Instanyl è disponibile in differenti confezioni da 2, 6, 8 e 10 contenitori monodose

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

L'etichettatura delle tre concentrazioni di Instanyl è differenziata per colore:

50 microgrammi l'etichettatura è arancione

100 microgrammi l'etichettatura è viola

200 microgrammi l'etichettatura è blu-verdognolo.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Curida AS
Solbærvegen 5
NO-2409 Elverum
Norvegia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

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

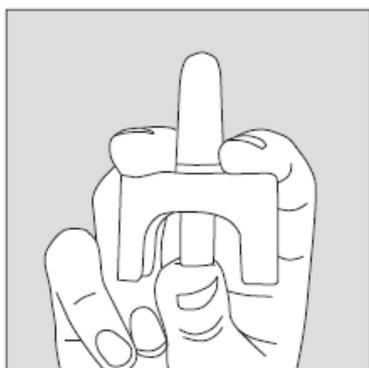
Questo foglio illustrativo è stato aggiornato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ISTRUZIONI PER L'USO DI INSTANYL SPRAY NASALE MONODOSE

Per imparare a usare Instanyl spray nasale monodose, leggere attentamente le istruzioni riportate di seguito:

- Ciascun contenitore monodose è sigillato in un blister a prova di bambino. Non aprire il blister prima di essere pronti ad usare lo spray. Ciascun contenitore monodose contiene una sola dose di Instanyl. Non testare prima dell'uso.
- Per aprire tagliare con le forbici la linea perforata del blister (seguendo il simbolo forbici). Sollevare l'estremità della pellicola di chiusura del blister, toglierla ed estrarre lo spray nasale.
- Soffiarsi il naso se lo si sente intasato o se si ha il raffreddore.
- Tenere delicatamente il contenitore monodose con il pollice a supporto del pistone in basso e con l'indice e il dito medio su ciascun lato del beccuccio dello spray (vedere figura). Non premere ancora il pistone.



- Chiudere una narice premendola lateralmente con l'indice dell'altra mano ed inserire il beccuccio dello spray nell'altra narice (circa 1 cm). Non importa quale narice stia usando. Se necessita di una seconda dose dopo 10 minuti per ottenere un adeguato sollievo dal dolore, tale dose deve essere somministrata nell'altra narice.



- Tenere la testa in posizione verticale.
- Premere il pistone con fermezza con il pollice per rilasciare la dose inspirando delicatamente dal naso, e successivamente rimuovere il contenitore spray dal naso. Potrebbe non percepire la dose nel naso, ma se il pistone è stato premuto la dose è stata assunta. Il contenitore monodose è ora vuoto.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Instanyl 50 microgrammi/dose spray nasale, soluzione Instanyl 100 microgrammi/dose spray nasale, soluzione Instanyl 200 microgrammi/dose spray nasale, soluzione fentanil

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene informazioni importanti per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia mai ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Instanyl e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Instanyl
3. Come usare Instanyl
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Instanyl
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Instanyl e a cosa serve

Instanyl contiene la sostanza attiva fentanil ed appartiene a un gruppo di forti analgesici chiamati oppioidi. Gli oppioidi agiscono bloccando i segnali del dolore che vanno verso il cervello. Instanyl agisce rapidamente ed è usato per alleviare il dolore episodico intenso in pazienti oncologici già in trattamento con oppioidi per il trattamento del dolore abituale. Il dolore episodico intenso è un dolore addizionale improvviso che compare nonostante abbia assunto l'abituale medicinale oppioide per il sollievo dal dolore.

2. Cosa deve sapere prima di usare Instanyl

Non usi Instanyl

- se è allergico al fentanil o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se non fa giornalmente e regolarmente uso, da almeno una settimana, di un medicinale oppioide su prescrizione (per es. codeina, fentanil, idromorfone, morfina, ossicodone, petidina), per controllare il dolore persistente. Se non usa questi medicinali non deve usare Instanyl, perché questo potrebbe aumentare il rischio che la sua respirazione diventi pericolosamente lenta e/o superficiale, o perfino che si blocchi;
- se sta prendendo un medicinale che contiene sodio oxibato;
- se soffre di dolore di breve durata diverso da quello episodico intenso, dovuto a lesioni o interventi chirurgici, cefalee o emicranie;
- se ha serie difficoltà di respirazione o soffre di una grave broncopneumopatia ostruttiva;
- se ha effettuato in precedenza radioterapia facciale;
- se soffre di ricorrenti episodi di sanguinamento dal naso.

Avvertenze e precauzioni

Conservi questo medicinale in un luogo sicuro e protetto, inaccessibile ad altre persone (vedere il paragrafo 5 "Come conservare Instanyl" per maggiori informazioni).

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Instanyl, specialmente:

- se è affetto da una broncopneumopatia ostruttiva di lunga durata, la respirazione potrebbe essere compromessa da Instanyl;
- se ha problemi al cuore specialmente rallentamento del ritmo cardiaco, pressione del sangue bassa o ridotto volume sanguigno;
- se ha problemi al fegato o ai reni;
- se ha problemi della funzionalità cerebrale, per es. a causa di un tumore al cervello, di una ferita alla testa o di un aumento della pressione intracranica;
- se ha sviluppato in passato insufficienza surrenalica o mancanza di ormoni sessuali (deficit di androgeni) con l'uso di oppioidi;
- se assume medicinali sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati (faccia riferimento anche al paragrafo "Altri medicinali e Instanyl");
- se assume antidepressivi o antipsicotici (faccia riferimento anche al paragrafo "Altri medicinali e Instanyl");
- se assume medicinali denominati antagonisti parziali/antagonisti degli oppioidi, per es. buprenorfina, nalbufina e pentazocina (medicinali per il trattamento del dolore), dato che potrebbe manifestare i sintomi della sindrome da astinenza. Faccia riferimento al paragrafo "Altri medicinali e Instanyl" per ulteriori informazioni;
- se usa altri spray nasali per es. per il trattamento del comune raffreddore o allergie.

Disturbi della respirazione correlati al sonno

Instanyl può causare disturbi respiratori correlati al sonno come apnea del sonno (pause della respirazione durante il sonno) e ipossiemia (bassi livelli di ossigeno nel sangue) correlata al sonno. I sintomi possono includere pause della respirazione durante il sonno, risvegli nella notte dovuti a mancanza di fiato, difficoltà a mantenere il sonno o sonnolenza eccessiva durante il giorno. Se lei o un'altra persona nota questi sintomi, si rivolga al medico. Il medico può valutare la possibilità di una riduzione della dose.

Se ha la sensazione di difficoltà respiratoria mentre è in trattamento con Instanyl, è molto importante che contatti immediatamente il medico o l'ospedale.

Consulti il medico durante l'uso di Instanyl se:

- manifesta dolore o aumentata sensibilità al dolore (iperalgia), che non risponde a un aumento della dose del medicinale prescritto dal medico
- manifesta una combinazione dei seguenti sintomi: nausea, vomito, anoressia, stanchezza, debolezza, capogiro e pressione arteriosa bassa. Nell'insieme, questi sintomi possono essere un segno di una condizione potenzialmente letale, chiamata insufficienza surrenalica, nella quale le ghiandole surrenali non producono una quantità sufficiente di ormoni.

Se soffre di sanguinamento ricorrente dal naso o disturbi nasali durante l'utilizzo di Instanyl, deve contattare il medico, che prenderà in considerazione trattamenti alternativi per il dolore episodico intenso.

Uso a lungo termine e tolleranza

Questo medicinale contiene fentanil, un medicinale oppioide. L'uso ripetuto di antidolorifici oppioidi può rendere il medicinale meno efficace (ci si abitua ad esso, un fenomeno noto come tolleranza al farmaco). È possibile anche diventare più sensibili al dolore durante l'uso di Instanyl. Questo è noto come iperalgesia. L'aumento della dose di Instanyl può aiutare a ridurre ulteriormente il dolore per un po' di tempo, ma può anche essere dannoso. Se nota che il medicinale diventa meno efficace, si rivolga al medico. Il medico deciderà se è meglio aumentare la dose o ridurre gradualmente l'uso di Instanyl.

Dipendenza e tossicodipendenza

L'uso ripetuto di Instanyl può anche portare a dipendenza, abuso e tossicodipendenza, che possono provocare un sovradosaggio potenzialmente fatale. Il rischio di questi effetti indesiderati può

aumentare con una dose più elevata e una durata d'uso prolungata. La dipendenza o la tossicodipendenza può darle la sensazione di non avere più il controllo della quantità di medicinale necessario o della frequenza con cui deve usarlo. Può avvertire la necessità di continuare a usare il medicinale, anche se non aiuta ad alleviare il dolore.

Il rischio di sviluppare dipendenza o tossicodipendenza varia da persona a persona. Può avere un rischio maggiore di diventare dipendente o tossicodipendente da Instanyl se:

- lei o un suo familiare ha sofferto in passato di abuso o dipendenza da alcol, medicinali su prescrizione o sostanze illegali (“tossicodipendenza”);
- lei è un fumatore;
- lei ha avuto in passato problemi dell'umore (depressione, ansia o un disturbo della personalità) o è stato in trattamento da uno psichiatra per altre malattie mentali).

La comparsa di uno qualsiasi dei seguenti segni durante l'uso di Instanyl può essere un segno di dipendenza o tossicodipendenza.

- Ha la necessità di usare il medicinale per un periodo più lungo di quello indicato dal medico
- Ha la necessità di usare una dose superiore a quella raccomandata
- Usa il medicinale per ragioni diverse da quelle prescritte, ad esempio “per restare calmo” o “per favorire il sonno”
- Ha tentato più volte di interrompere o di controllare l'uso di questo medicinale, senza successo
- Quando interrompe il trattamento con il medicinale si sente male (ad es. nausea, vomito, diarrea, ansia, brividi, tremori e sudorazione) e quando riprende a usarlo si sente meglio (“effetti da astinenza”)

Se nota uno qualsiasi di questi segni, si rivolga al medico per discutere il miglior percorso terapeutico per lei, compresi i casi in cui è opportuno interrompere il trattamento e come interromperlo in modo sicuro.

Bambini ed adolescenti

Instanyl non deve essere usato nei bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

Altri medicinali e Instanyl

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

Instanyl può influenzare o essere influenzato da altri medicinali.

Deve fare particolare attenzione se è in trattamento con qualcuno dei seguenti medicinali:

- Alcuni medicinali per il dolore e alcuni antidolorifici per il dolore ai nervi (gabapentin e pregabalin).
- Medicinali che normalmente inducono sonnolenza (hanno un effetto sedativo) come sonniferi, medicinali sedativi come benzodiazepine o medicinali correlati, medicinali per il trattamento degli stati d'ansia, antistaminici, o tranquillanti, miorilassanti scheletrici e gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin). L'uso concomitante di questi medicinali insieme a Instanyl può indurre il rischio di sonnolenza, sedazione profonda e compromettere la capacità respiratoria (depressione respiratoria), una condizione che può portare al coma ed essere potenzialmente letale. Per questo motivo, l'uso concomitante deve essere considerato solo nel caso in cui non siano possibili altre opzioni di trattamento.

Tuttavia, se il medico prescrive Instanyl insieme a medicinali sedativi, dovrà limitare la dose e la durata del trattamento concomitante.

Informi il medico su tutti i medicinali sedativi che sta assumendo, e segua attentamente le raccomandazioni del medico riguardo al dosaggio. Può essere utile informare amici o parenti di prestare attenzione alla comparsa dei segni e dei sintomi sopra menzionati. Se avverte questi sintomi, si rivolga al medico.

- Medicinali che possono avere un effetto sul modo in cui il corpo metabolizza Instanyl, come:
 - ritonavir, nelfinavir, amprenavir, e fosamprenavir (usati per il trattamento dell'infezione da HIV)
 - inibitori del CYP3A4 come ketoconazolo, itraconazolo, o fluconazolo (usati per il trattamento di infezioni fungine),

- troleandomicina, claritromicina, o eritromicina (usati per il trattamento delle infezioni batteriche),
 - aprepitant (usato per il trattamento della nausea grave)
 - diltiazem e verapamil (usati per il trattamento della pressione sanguigna alta o di malattie cardiache).
- Medicinali chiamati inibitori della monoammino ossidasi (MAO) (usati nelle depressioni gravi), assunti nelle ultime due settimane.
 - Il rischio di effetti indesiderati aumenta se sta assumendo medicinali come determinati antidepressivi o antipsicotici. Instanyl può interagire con questi medicinali e possono comparire alterazioni dello stato mentale (per es. agitazione, allucinazioni, coma) e altri effetti, come una temperatura corporea superiore a 38 °C, accelerazione del battito cardiaco, pressione sanguigna instabile e riflessi esagerati, rigidità muscolare, mancanza di coordinazione e/o sintomi gastrointestinali (per es. nausea, vomito, diarrea). Il medico le dirà se Instanyl è adatto a lei
 - Medicinali denominati agonisti/antagonisti parziali degli oppioidi es. buprenorfina, nalbufina e pentazocina (medicinali per il trattamento del dolore). Potrebbe manifestare sintomi di sindrome da astinenza (nausea, vomito, diarrea, ansia, brividi, tremore e sudorazione).
 - Altri medicinali assunti per via nasale, in particolare ossimetazolina, xilometazolina e medicinali simili, usati per il sollievo dalla congestione nasale.

Instanyl con cibi, bevande o alcol

Non beva alcool durante il trattamento con Instanyl, perché ciò può aumentare il rischio di effetti indesiderati pericolosi.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Instanyl non deve essere usato in gravidanza se prima non ne ha discusso con il medico.

Instanyl non deve essere usato durante il parto perché fentanil può causare seri problemi respiratori nel neonato.

Il fentanil può passare nel latte materno e può provocare effetti indesiderati nel neonato allattato con latte materno. Non usi Instanyl se sta allattando. Per almeno 5 giorni dopo l'ultima dose di Instanyl non deve cominciare ad allattare con latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non deve guidare né utilizzare macchinari mentre è in trattamento con Instanyl. Instanyl può causare capogiro, sonnolenza e disturbi della vista, che possono influenzare l'abilità nel guidare veicoli o nell'utilizzo di macchinari.

3. Come usare Instanyl

Prima di iniziare il trattamento e regolarmente durante il trattamento, il medico discuterà con lei anche cosa potrebbe aspettarsi dall'uso di Instanyl, quando e per quanto tempo è necessario usarlo, quando contattare il medico e quando deve interrompere il trattamento (vedere anche paragrafo 2, Sintomi da astinenza quando interrompe Instanyl).

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose di Instanyl è indipendente dall'abituale trattamento per il dolore oncologico.

Quando inizia ad usare Instanyl per la prima volta, il medico la supporterà nel cercare la dose che le darà sollievo per il dolore episodico intenso.

La dose iniziale è uno spruzzo di 50 microgrammi in una narice ogni volta che ha un evento di dolore episodico intenso. Durante la determinazione della giusta dose, il medico può insegnarle come procedere per passare ad una dose maggiore.

Se il dolore episodico intenso non si è placato dopo 10 minuti, deve usare solo un altro spruzzo per questo episodio.

Generalmente deve aspettare 4 ore prima di trattare un altro evento di dolore episodico intenso. In casi eccezionali, quando un nuovo evento di dolore episodico intenso si presenta prima, lei può usare Instanyl per trattarlo ma deve aspettare almeno 2 ore dall'ultimo spruzzo. Se regolarmente ha eventi di dolore episodico intenso con un intervallo minore di 4 ore l'uno dall'altro, contatti il medico, in quanto il trattamento del suo dolore di base deve essere modificato.

Può usare Instanyl per trattare fino a quattro eventi di dolore episodico intenso al giorno.

Nel caso manifesti più di quattro eventi di dolore episodico intenso al giorno, contatti il medico, perché potrebbe considerare di cambiare il trattamento di base del dolore oncologico.

Non modifichi autonomamente la dose di Instanyl o di altri medicinali per il dolore. Il cambiamento nel dosaggio deve essere fatto insieme al proprio medico.

Instanyl è dotato di un contadosi elettronico incorporato e di un meccanismo che blocca l'erogazione tra una dose e l'altra, in modo da ridurre il rischio di sovradosaggio e aiutarla ad assumere questo farmaco in modo corretto. Il contadosi permette a lei e al medico di monitorare l'uso del farmaco e adattarlo alle sue esigenze. Se assume due dosi di Instanyl nell'arco di 60 minuti, l'erogatore si blocca per un periodo di due ore a partire dalla somministrazione della prima dose e un'altra dose potrà essere assunta solo allo scadere di questo periodo.

Instanyl è per uso nasale.

Per imparare a usare lo spray nasale, legga le Istruzioni per l'uso sul retro di questo foglio illustrativo.

Se usa più Instanyl di quanto deve o se pensa che qualcuno abbia accidentalmente preso Instanyl Contatti il medico, l'ospedale o il pronto soccorso per valutare il rischio e per un consiglio se ha usato più Instanyl di quanto doveva.

I sintomi da sovradosaggio sono:

Sonnolenza, torpore, capogiro, diminuzione della temperatura corporea, rallentamento del battito cardiaco, difficoltà di coordinazione di braccia e gambe.

In casi gravi, il sovradosaggio di Instanyl può causare coma, sedazione, convulsioni o gravi difficoltà di respirazione (respiro molto lento o superficiale). Un sovradosaggio può anche provocare un disturbo cerebrale noto come leucoencefalopatia tossica.

Se si accorge di avere uno dei sintomi sopra descritti deve cercare immediatamente assistenza medica.

Nota a chi presta assistenza al paziente

Se vi accorgete che la persona che sta assumendo Instanyl improvvisamente agisce lentamente, ha difficoltà di respirazione o se avete difficoltà a svegliare la persona:

- Dovete chiamare immediatamente il pronto soccorso
- Mentre aspettate il soccorso, dovete tenere la persona sveglia parlandole o scuotendola gentilmente ogni tanto
- Se la persona ha difficoltà a respirare, dovete sollecitare la persona a respirare ogni 5-10 secondi
- Se la persona ha smesso di respirare, dovete cercare di rianimarla fino all'arrivo dei soccorsi

Se pensate che qualcuno abbia assunto accidentalmente Instanyl, cercate immediatamente assistenza medica. Cercate di tenere la persona sveglia fino all'arrivo dei soccorsi.

Se qualcuno ha accidentalmente assunto Instanyl, può avere gli stessi sintomi descritti sopra per il sovradosaggio.

Se dimentica di usare Instanyl

Se il dolore episodico intenso è ancora presente, può assumere Instanyl come prescritto dal medico. Se il dolore episodico intenso è scomparso, non assuma Instanyl fino al successivo evento di dolore episodico intenso.

Se interrompe il trattamento con Instanyl

Deve smettere di assumere Instanyl quando non ha più alcun dolore episodico intenso. Deve tuttavia continuare ad assumere il solito medicinale per il trattamento del dolore oncologico. Se non è sicuro contatti il medico per avere conferma della dose corretta del suo usuale medicinale.

Quando interrompe l'uso di Instanyl potrebbe manifestare una sintomatologia da interruzione simile ai possibili effetti indesiderati di Instanyl. Se manifesta sintomi da interruzione, contatti il medico. Il medico valuterà la necessità di un medicinale per ridurre o eliminare i sintomi da interruzione.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Instanyl, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati solitamente cesseranno o diminuiranno di intensità con l'uso continuo del prodotto.

Interrompa immediatamente il trattamento e contatti il medico, l'ospedale o il pronto soccorso se:

- manifesta improvvisa grave reazione allergica, con difficoltà a respirare, gonfiore, stordimento, accelerazione del battito cardiaco, sudorazione o perdita di coscienza
- ha una grave difficoltà a respirare
- sente un rantolo quando inspira
- ha un dolore convulso
- prova forti capogiri

Questi effetti indesiderati possono essere molto gravi.

Altri effetti indesiderati riportati dopo l'uso di Instanyl:

Effetti indesiderati comuni (si possono manifestare fino a 1 persona su 10):

Sonnolenza, capogiro anche con difficoltà a mantenere l'equilibrio, cefalea, irritazione della gola, nausea, vomito, rossore, forte sensazione di calore, eccessiva sudorazione.

Effetti indesiderati non comuni (si possono manifestare fino a 1 persona su 100):

Insonnia, sonnolenza, contrazioni muscolari convulsive, anomala sensazione sulla pelle anche spiacevole, cambiamenti nel gusto, mal d'auto, pressione sanguigna bassa, gravi problemi di respirazione, sanguinamento dal naso, ulcera nasale, naso che cola, stipsi, infiammazione della bocca, bocca secca, dolore cutaneo, prurito alla cute, febbre.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

Reazione allergica, cadute, diarrea, convulsioni (attacchi), perdita di coscienza, gonfiore di braccia o gambe, vedere o sentire cose che non sono reali (allucinazioni), delirium (i sintomi possono includere una combinazione di agitazione, irrequietezza, disorientamento, confusione, paura, vedere o sentire cose che in realtà non esistono, disturbi del sonno, incubi), tolleranza al farmaco, dipendenza da sostanze d'abuso (tossicodipendenza), abuso di farmaco (vedere paragrafo 2), stanchezza, malessere, sindrome da astinenza (può manifestarsi con la comparsa dei seguenti effetti indesiderati: nausea, vomito, diarrea, ansia, brividi, tremore e sudorazione), fiato affannoso.

Sono stati segnalati anche casi di pazienti che hanno riportato un foro nel setto nasale –la struttura che separa le narici.

Il trattamento prolungato con fentanil durante la gravidanza può causare sintomi da astinenza nel neonato, che possono provocare la morte (vedere paragrafo 2).

Informi il medico se manifesta episodi ricorrenti di sanguinamento dal naso o fastidio nasale.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Instanyl

La sostanza che allevia il dolore contenuta in Instanyl è molto potente e può essere pericolosa per la vita dei bambini. Instanyl deve essere tenuto fuori dalla vista e dalla portata dei bambini. Dopo l'uso chiudere sempre lo spray nasale con il cappuccio a prova di bambino.

Conservi questo medicinale in un luogo sicuro e protetto, inaccessibile ad altre persone. L'assunzione accidentale o intenzionale di questo medicinale da parte di altre persone a cui non è stato prescritto può provocare danni gravi ed essere fatale.

Non usi Instanyl dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C. Tenere conservato lo spray nasale in posizione verticale. Non congelare. Se Instanyl spray nasale viene congelato la pompa dosatrice può rompersi. Se non è sicuro di come è stata conservata la pompa, la controlli prima dell'uso.

Instanyl scaduto o non più utilizzato, può contenere ancora abbastanza medicinale da essere dannoso ad altre persone, specialmente ai bambini.



Questo dispositivo reca un'etichettatura conforme alla Direttiva UE sui Rifiuti da Apparecchiature Elettriche ed Elettroniche (RAEE). Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Qualsiasi spray nasale usato o non usato deve essere riconsegnato in farmacia o smaltito in conformità alle altre normative locali vigenti. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione ed altre informazioni

Cosa contiene Instanyl

Il principio attivo è fentanil. Il contenuto è:

50 microgrammi/dose: 1 ml contiene fentanil citrato pari a 500 microgrammi di fentanil. 1 spruzzo (100 microlitri) contiene 50 microgrammi di fentanil.

100 microgrammi/dose : 1 ml contiene fentanil citrato pari a 1.000 microgrammi di fentanil. 1 spruzzo (100 microlitri) contiene 100 microgrammi di fentanil.

200 microgrammi/dose: 1 ml contiene fentanil citrato pari a 2.000 microgrammi di fentanil. 1 spruzzo (100 microlitri) contiene 200 microgrammi di fentanil.

Gli altri componenti sono sodio fosfato monobasico diidrato, sodio fosfato dibasico diidrato, e acqua depurata.

Descrizione dell'aspetto di Instanyl e contenuto della confezione

Instanyl DoseGuard è una soluzione spray nasale. La soluzione è limpida e incolore. È contenuto in uno spray nasale con una pompa dosatrice, un display elettronico, un dispositivo contadosi, un meccanismo interno di blocco e un cappuccio a prova di bambino.

Lo spray nasale è disponibile in tre differenti confezioni: 3,2 ml (corrispondente a 20 dosi), 4,3 ml (corrispondente a 30 dosi) e 5,3 ml (corrispondente a 40 dosi).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

L'etichettatura delle tre concentrazioni di Instanyl è differenziata per colore:

50 microgrammi/dose l'etichettatura è arancione

100 microgrammi/dose l'etichettatura è viola

200 microgrammi/dose l'etichettatura è blu-verdognolo.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Danimarca

Produttore

Curida AS

Solbærvegen 5

NO-2409 Elverum

Norvegia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB

Tel: +370 521 09 070

medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД

Тел.: + 359 2 958 27 36

medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.

Tel: + 420 234 722 722

medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.

Tel.: +36 1 270 7030

medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S

Tlf: +45 46 77 10 10

medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Takeda HELLAS S.A.

Tel: +30 210 6387800

medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH

Tel: +49 (0)800 825 3325

medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.

Tel: +31 20 203 5492

medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato l'ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ISTRUZIONI PER L'USO DI INSTANYL

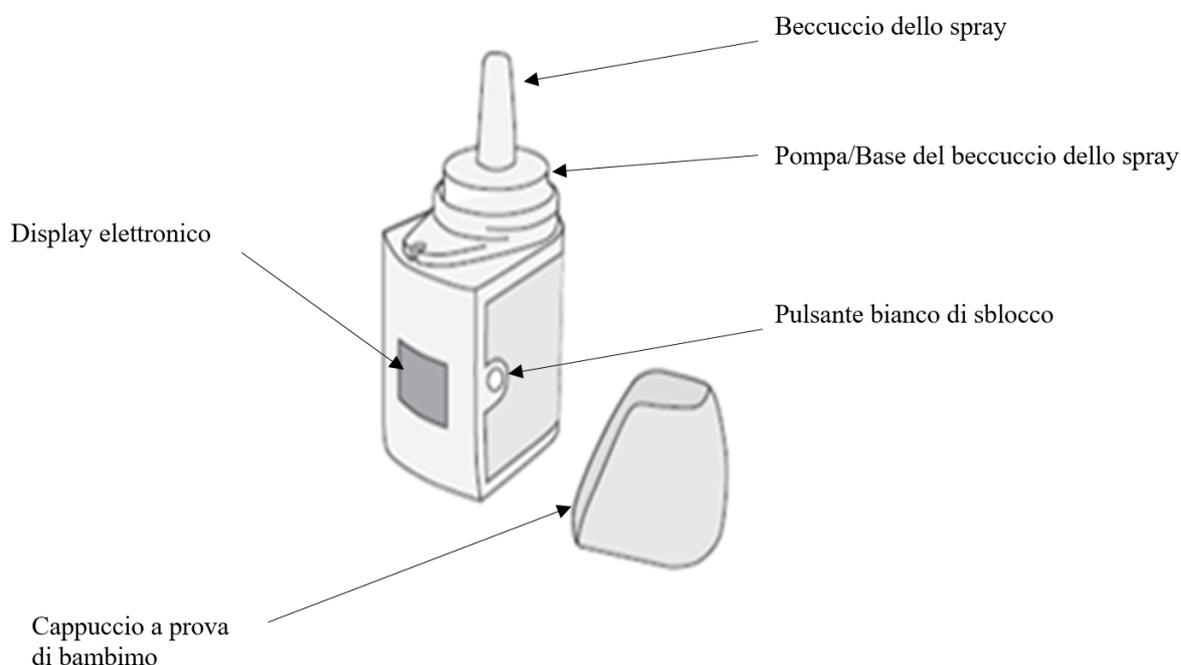
Per imparare a usare Instanyl spray nasale, leggere attentamente le seguenti istruzioni.

Informazioni importanti prima dell'uso:

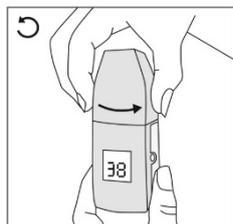
- Non modificare il dispositivo.
- Evitare l'ingresso di liquidi nel dispositivo.

Instanyl spray nasale è dotato di:

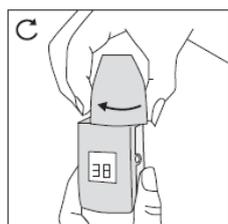
- Funzione di blocco integrata che controlla la frequenza di utilizzo dello spray nasale
- Un cappuccio a prova di bambino, che deve essere applicato sullo spray nasale quando questo non viene utilizzato
- Un display elettronico che
 - indica quante volte caricare la pompa con il prodotto prima dell'uso
 - indica il numero di dosi disponibili
 - indica se lo spray nasale è bloccato o pronto per l'uso



Come rimuovere e riapplicare il cappuccio a prova di bambino



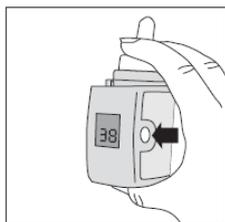
Per rimuovere il cappuccio a prova di bambino, ruotarlo in senso antiorario tenendolo premuto da entrambi i lati, quindi sollevarlo.



Per riapplicare il cappuccio a prova di bambino, posizionarlo sopra il beccuccio dello spray nasale e ruotarlo in senso orario. Se il cappuccio è stato riapplicato correttamente si sentirà uno "scatto".

Applicare sempre il cappuccio a prova di bambino sullo spray nasale dopo l'uso.

Preparazione di Instanyl spray nasale



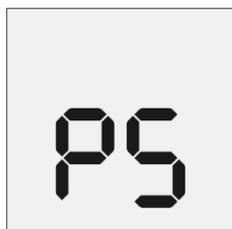
Prima di usare lo spray nasale per la prima volta, caricare la pompa fino a quando sul display non appare il numero di dosi.

Le istruzioni per eseguire la carica del dispositivo sono elencate di seguito (“Procedura di carica”).

Nota: per azionare la pompa, poggiare 2 dita sulla base del beccuccio dello spray, da entrambi i lati, tenendo il pollice sotto il dispositivo, quindi premere.

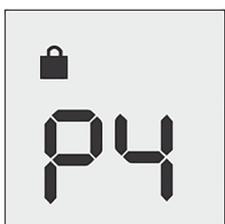
Avvertenza: durante la fase di carica è prevista la fuoriuscita di una piccola quantità di medicinale. Per tale motivo:

- **la carica deve essere eseguita in un ambiente ben ventilato.**
- **non indirizzare lo spray nasale verso di sé o verso altre persone.**
- **non indirizzare lo spray nasale verso oggetti e superfici che potrebbero entrare in contatto con altre persone, in particolar modo bambini.**
- **non inalare il medicinale espulso durante la fase di carica.**



Procedura di carica:

1. Premere e rilasciare il pulsante bianco sul lato dello spray nasale. Il display si accenderà e comparirà la scritta “P5”.



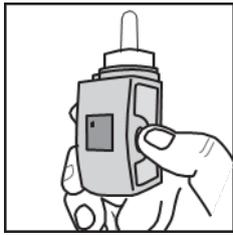
2. Tenendo lo spray nasale in posizione verticale, premere la pompa a vuoto una volta spruzzando in aria. Sul display comparirà la scritta “P4” e l’icona del lucchetto.



3. Quando l’icona del lucchetto comincia a lampeggiare, premere e rilasciare nuovamente il pulsante bianco laterale; l’icona del lucchetto scomparirà dal display.



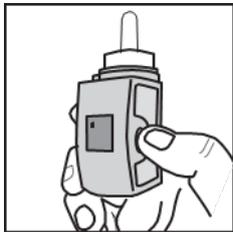
4. Tenendo lo spray nasale in posizione verticale, premere nuovamente la pompa a vuoto spruzzando in aria. Sul display comparirà la scritta “P3” e l’icona del lucchetto.



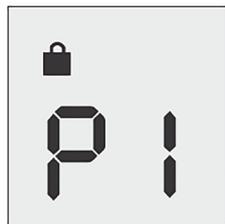
5. Quando l'icona del lucchetto comincia a lampeggiare, premere e rilasciare nuovamente il pulsante bianco laterale; l'icona del lucchetto scomparirà dal display.



6. Tenendo lo spray nasale in posizione verticale, premere nuovamente la pompa a vuoto spruzzando in aria. Sul display comparirà la scritta "P2" e l'icona del lucchetto.



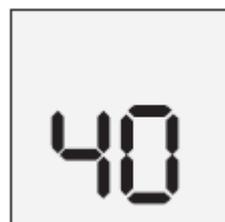
7. Quando l'icona del lucchetto comincia a lampeggiare, premere e rilasciare nuovamente il pulsante bianco laterale; l'icona del lucchetto scomparirà dal display.



8. Tenendo lo spray nasale in posizione verticale, premere nuovamente la pompa a vuoto spruzzando in aria. Sul display comparirà la scritta "P1" e l'icona del lucchetto.



9. Quando l'icona del lucchetto comincia a lampeggiare, premere e rilasciare nuovamente il pulsante bianco laterale; l'icona del lucchetto scomparirà dal display.

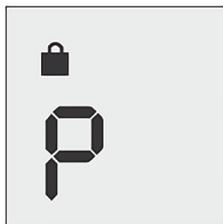


10. Tenendo lo spray nasale in posizione verticale, premere nuovamente la pompa a vuoto spruzzando in aria. La visualizzazione sul display cambierà, indicando il numero delle dosi contenute nello spray nasale (20, 30 o 40 dosi) e l'icona del lucchetto comincerà a lampeggiare.

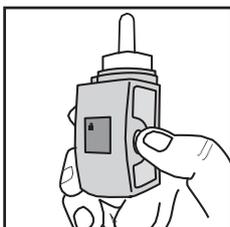
A questo punto lo spray nasale è pronto per l'uso.

Nota: a seconda della prescrizione, il numero di partenza visualizzato potrà essere 20, 30 o 40.

Nuova procedura di carica per Instanyl spray nasale (dopo 7 giorni o più)



Se Instanyl non viene usato, dopo 7 giorni o più sarà necessario eseguire nuovamente la carica dello spray nasale premendo la pompa a vuoto per una volta prima di assumere la dose successiva. Questa condizione sarà indicata da una "P" visibile sul display.

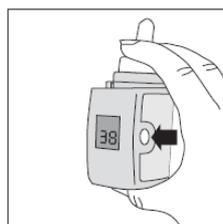


Nuova procedura di carica:

1. Rimuovere il cappuccio.
2. Premere e rilasciare il pulsante bianco laterale; l'icona del lucchetto scomparirà dal display.



3. Sul display comparirà una "P" senza l'icona del lucchetto; ciò indica che è possibile eseguire la carica del dispositivo.



4. Tenendo lo spray nasale in posizione verticale, premere la pompa a vuoto spruzzando in aria una volta.

Avvertenza: durante la fase di carica è prevista la fuoriuscita di una piccola quantità di medicinale. Per tale motivo:

- la carica deve essere eseguita in un ambiente ben ventilato.
- non indirizzare lo spray nasale verso di sé o verso altre persone.
- non indirizzare lo spray nasale verso oggetti o superfici che potrebbero entrare in contatto con altre persone, in particolar modo bambini.



5. Una volta eseguita la carica, sul display comparirà il numero di dosi rimanenti e lo spray nasale sarà nuovamente pronto per l'uso.

Come usare Instanyl spray nasale

Lo spray nasale può essere utilizzato soltanto quando sul display non è visibile l'icona del lucchetto.



1. Soffiarsi il naso se lo si sente intasato o se ha il raffreddore.
2. Lavarsi le mani.
3. Sedersi o stare in piedi in posizione eretta.
4. Tenere lo spray nasale in posizione verticale.
5. Premere e rilasciare il pulsante bianco laterale sullo spray nasale (l'icona del lucchetto lampeggiante scomparirà dal display).
6. Inclinare leggermente la testa in avanti.
7. Chiudere una narice premendola lateralmente con un dito e inserire il beccuccio dello spray nell'altra narice.
8. Premere a fondo la pompa con due dita una sola volta e contemporaneamente inspirare dal naso.
Nota: se la pompa è stata premuta a fondo si sentirà uno "scatto", a indicare che la dose è stata correttamente erogata dallo spray nasale.
9. Sul display comparirà il numero immediatamente inferiore a quello visualizzato in precedenza e, per un breve periodo, l'icona del lucchetto.
10. Se **dopo 10 minuti** è necessario assumere una seconda dose di Instanyl per ottenere sollievo dal dolore, ripetere la procedura dal punto 1 al punto 8 **nell'altra narice**.
11. Pulire sempre il beccuccio dello spray nasale con un fazzoletto di carta pulito e smaltire il fazzoletto di carta dopo ogni uso.
12. Riapplicare il cappuccio a prova di bambino coprendo il beccuccio dello spray nasale e ruotando il cappuccio in senso orario.

Ricordarsi di premere e rilasciare il pulsante bianco laterale prima di azionare la pompa dello spray nasale.

Ricordarsi di chiudere sempre lo spray nasale dopo l'uso con il cappuccio a prova di bambino.

Ricordarsi di tenere lo spray nasale sempre in posizione verticale.



Lo spray nasale consente di erogare fino a un massimo di due dosi per gli eventi di dolore episodico intenso (DEI).

In caso di erogazione della seconda dose, che può essere assunta 10 minuti dopo la prima, lo spray nasale si bloccherà. Sul display comparirà l'icona del lucchetto insieme a un'altra icona circolare che indica il tempo rimanente prima dello sblocco, ossia prima di poter nuovamente utilizzare lo spray nasale (ogni segmento nero equivale a 10 minuti).

Trascorso il tempo indicato, l'icona del lucchetto comincerà a lampeggiare. Lo spray nasale sarà nuovamente pronto per l'uso quando si verificherà il successivo evento di dolore episodico intenso.

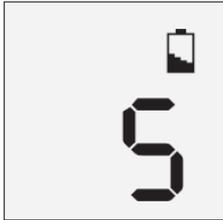
È necessario aspettare 4 ore prima di trattare il successivo evento di dolore episodico intenso.

Instanyl può essere utilizzato per trattare fino a 4 eventi di dolore episodico intenso al giorno. Nel caso in cui si manifestino più di 4 eventi di dolore episodico intenso al giorno, consultare il medico per eventuali modifiche al trattamento di base del dolore oncologico.

Quando lo spray nasale è vuoto, sul display comparirà il numero "0" e l'icona del lucchetto.

Smaltimento

Non gettare Instanyl spray nasale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Qualsiasi spray nasale usato o non usato deve essere riconsegnato in farmacia o smaltito in conformità alle altre normative locali vigenti. Rivolgersi al farmacista per ricevere ulteriori indicazioni sulla procedura di smaltimento.



Batteria quasi scarica

Se sul display compare l'icona di una batteria, ciò indica che la batteria è quasi scarica. Il numero di dosi indicato sul display diventerà "5", che corrisponde all'incirca al numero di dosi ancora erogabili con lo spray nasale, prima che la batteria si scarichi e il display si spenga.

Se sul display compare l'icona di una batteria, si consiglia di rivolgersi al medico o al farmacista per ottenere un nuovo spray nasale.

Descrizione delle indicazioni sul display elettronico



È necessario premere (caricare) la pompa 5 volte prima di poter utilizzare lo spray nasale (vedere la sezione "Preparazione di Instanyl spray nasale"). Dopo ogni pressione, sul display compare un conto alla rovescia (P5, P4, P3, P2 e P1). Lo spray nasale è pronto quando sul display viene visualizzato il numero delle dosi disponibili (20, 30 o 40 dosi).

Durante la fase di carica, consultare le istruzioni e le avvertenze di sicurezza riportate in precedenza (vedere la sezione "Procedura di carica").



Lo spray nasale non è stato usato da almeno 7 giorni ed è necessario eseguire nuovamente la carica premendo la pompa a vuoto spruzzando in aria in un ambiente ben ventilato prima dell'uso (vedere più avanti).

La lettera "P" scomparirà dal display quando la pompa dello spray nasale viene caricata nuovamente.

Durante la nuova fase di carica, consultare le istruzioni e le avvertenze di sicurezza riportate in precedenza (vedere la sezione "Nuova procedura di carica").



Icona del lucchetto (BLOCCO)

Lo spray nasale è bloccato e non può essere utilizzato.

Quando il periodo di blocco è terminato, l'icona del lucchetto comincerà a lampeggiare. L'icona scomparirà dal display premendo il pulsante bianco laterale sullo spray nasale; a questo punto, lo spray nasale potrà essere nuovamente usato nel caso in cui si verifichi un evento di dolore episodico intenso.



Icona circolare (CONTO ALLA ROVESCIA)

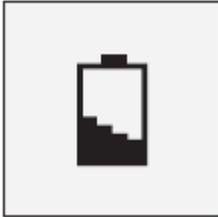
Indica quanto tempo rimane alla fine del periodo di blocco.

L'icona indica un conto alla rovescia. Ogni segmento nero equivale a 10 minuti. La durata massima del blocco è 2 ore. Si raccomanda di aspettare 4 ore prima di trattare il successivo evento di dolore episodico intenso.

L'icona circolare del CONTO ALLA ROVESCIA viene visualizzata insieme all'icona di BLOCCO.



Viene indicato il numero di dosi rimanenti nello spray nasale. Dopo ogni dose, il numero sul display diminuisce di un'unità. A seconda dello spray nasale utilizzato, il numero di partenza può essere 20, 30 o 40.



Icona della BATTERIA

La batteria è quasi scarica. Il numero di dosi indicato sul display diventa "5", che corrisponde all'incirca al numero di dosi ancora erogabili con lo spray nasale, prima che la batteria si scarichi e il display si spenga. La batteria non può essere sostituita e sarà necessario rivolgersi al medico o al farmacista per richiedere un nuovo spray nasale.

Se dovesse accorgersi che lo spray nasale non funziona come descritto in queste "Istruzioni per l'uso", si rivolga al medico o al farmacista.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
DELL'AUTORIZZAZIONE/DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del(i) Rapporto(i) periodico(i) di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per fentanil (via di somministrazione transmurale), le conclusioni scientifiche del PRAC sono le seguenti:

Alla luce delle segnalazioni riportate in letteratura, delle segnalazioni spontanee e delle precedenti azioni intraprese per altri medicinali oppioidi (ad es. fentanil cerotti transdermici, soluzione iniettabile), il PRAC ritiene che ulteriori informazioni relative al disturbo da uso di oppioidi (*Opioid Use Disorder, OUD*) debbano essere comunicate ai prescrittori e ai pazienti. Il PRAC ha concluso che le informazioni del prodotto dei medicinali contenenti fentanil (via di somministrazione transmurale) debbano essere modificate di conseguenza.

Alla luce delle segnalazioni riportate in letteratura, delle segnalazioni spontanee e delle precedenti azioni intraprese per altri medicinali oppioidi (ad es. fentanil cerotti transdermici, soluzione iniettabile), il PRAC ritiene che ulteriori informazioni relative alla al riparo in un luogo sicuro debbano essere fornite nelle informazioni sul medicinale. Il PRAC ha concluso che le informazioni del prodotto dei medicinali contenenti fentanil (via di somministrazione transmurale) debbano essere modificate di conseguenza.

Alla luce dei dati disponibili sulla leucoencefalopatia tossica in un contesto di sovradosaggio riportati in letteratura ed emersi da segnalazioni spontanee, inclusi casi con almeno una ragionevole possibilità di una relazione causale con il sovradosaggio di fentanil, il relatore del PRAC ha concluso che le informazioni del prodotto dei medicinali contenenti fentanil (via di somministrazione transmurale) debbano essere modificate di conseguenza.

Dopo aver esaminato la raccomandazione del PRAC, il CHMP concorda con le conclusioni generali del PRAC e le motivazioni all'origine della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su fentanil (via di somministrazione transmurale) il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del(i) medicinale(i) contenente(i) fentanil (via di somministrazione transmurale) sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio.