

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Instanyl 50 microgramas/dose de solução para pulverização nasal
Instanyl 100 microgramas/dose de solução para pulverização nasal
Instanyl 200 microgramas/dose de solução para pulverização nasal

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Instanyl 50 microgramas/dose de solução para pulverização nasal

Cada ml de solução contém citrato de fentanilo equivalente a 500 microgramas de fentanilo.
1 dose (100 microlitros) contém 50 microgramas de fentanilo.

Instanyl 100 microgramas/dose de solução para pulverização nasal

Cada ml de solução contém citrato de fentanilo equivalente a 1 000 microgramas de fentanilo.
1 dose (100 microlitros) contém 100 microgramas de fentanilo

Instanyl 200 microgramas/dose de solução para pulverização nasal

Cada ml de solução contém citrato de fentanilo equivalente a 2 000 microgramas de fentanilo.
1 dose (100 microlitros) contém 200 microgramas de fentanilo

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para pulverização nasal (pulverização nasal).
Solução incolor, límpida.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Instanyl é indicado para o tratamento da dor intercorrente em adultos que estejam já a fazer terapêutica opioide de manutenção para a dor oncológica crónica. A dor intercorrente é uma exacerbação transitória da dor, que ocorre num quadro de dor persistente que, de outra forma, está controlada.

Os doentes a fazer terapêutica opioide de manutenção são aqueles que estão a tomar pelo menos 60 mg de morfina oral por dia, pelo menos 25 microgramas de fentanilo transdérmico por hora, pelo menos 30 mg de oxicodona por dia, pelo menos 8 mg de hidromorfona oral por dia ou uma dose equianalgésica de outro opioide durante uma semana ou mais.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e permanecer sob orientação de um médico com experiência na gestão da terapêutica com opioides em doentes com cancro. Os médicos devem ter presente o potencial de abuso, má utilização, dependência e sobredosagem do fentanilo (ver secção 4.4).

Posologia

Para cada doente individualmente, deve ser feita a titulação de uma dose até proporcionar uma analgesia adequada com reações adversas toleráveis. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante o processo de titulação. A titulação para uma dose superior exige o contacto com um profissional de saúde. Na ausência de um controlo adequado da dor, deve ter-se em consideração a possibilidade de hiperalgesia, tolerância e progressão da doença subjacente (ver secção 4.4).

A dose de Instanyl para o tratamento da dor intercorrente foi independente da dose diária de manutenção do opioide nos ensaios clínicos (ver secção 5.1).

Dose diária máxima: Tratamento até quatro episódios de dor intercorrente cada um com não mais do que duas doses separadas por, pelo menos, 10 minutos.

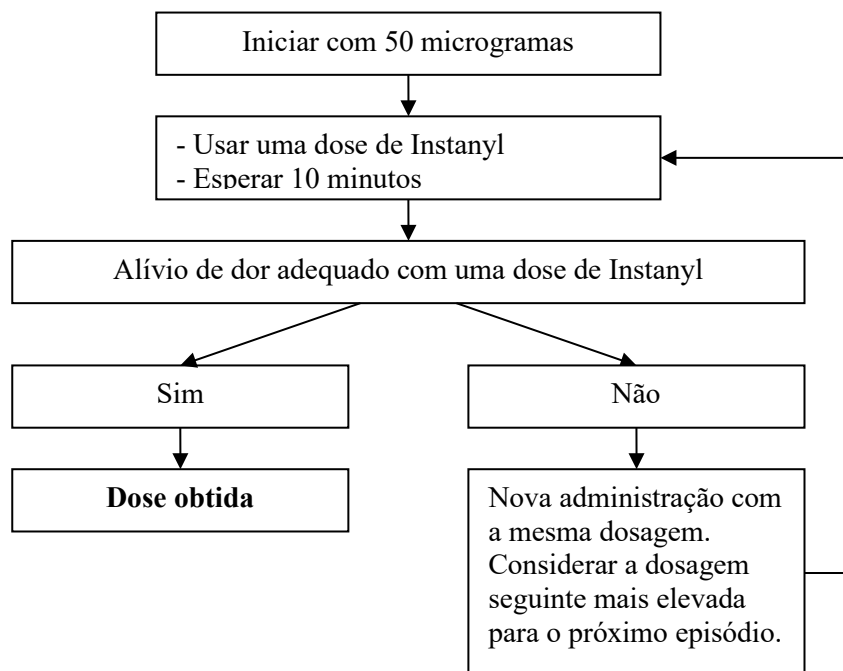
Os doentes devem esperar 4 horas antes de tratar outro episódio de dor intercorrente com Instanyl durante tanto a terapêutica de titulação como a de manutenção. Em circunstâncias excepcionais em que ocorre um novo episódio mais cedo, os doentes podem usar Instanyl para o tratar, mas devem aguardar pelo menos 2 horas antes de o fazerem. Deve ser considerado o reajuste da terapêutica opioide de suporte após a reavaliação da dor, caso os doentes apresentem frequentemente episódios de dor intercorrente com intervalos inferiores a 4 horas ou mais do que quatro episódios de dor intercorrente por cada 24 horas.

Titulação da dose

Antes de iniciar a titulação de dose do Instanyl dos doentes, espera-se que o quadro de dor persistente seja controlado pelo uso de terapêutica crónica de opioides, e que tenham no máximo quatro episódios de dor intercorrente por dia.

Método de titulação

A dose inicial deve ser uma dose de 50 microgramas numa narina, titulando no sentido ascendente conforme o necessário ao longo do intervalo de dosagens disponíveis (50, 100 e 200 microgramas). Caso não se alcance uma analgesia adequada, pode ser administrada a mesma dose, pelo menos após 10 minutos. Cada etapa de titulação (dosagem) deve ser avaliada em vários episódios.



Terapêutica de manutenção

Assim que tiver sido estabelecida uma dose de acordo com as etapas acima descritas, o doente deve continuar a tomar essa dose de Instanyl. Se o alívio da dor for insuficiente, pode repetir-se a mesma dosagem após pelo menos 10 minutos.

Reajuste da dose

Geralmente, a dose de manutenção de Instanyl deve ser aumentada quando um doente precisa de mais do que uma dose por episódio de dor intercorrente para vários episódios consecutivos. Deve ser considerado o reajuste da terapêutica opioide de suporte, após a reavaliação da dor, caso os doentes apresentem frequentemente episódios de dor intercorrente com intervalos inferiores a 4 horas

ou mais do que quatro episódios de dor intercorrente por cada 24 horas.

Se as reações adversas forem persistentes ou intoleráveis, a dosagem deve ser reduzida ou o tratamento com Instanyl deve ser substituído por outros analgésicos.

Duração e objetivos do tratamento

Antes de iniciar o tratamento com Instanyl, deve ser acordada, em conjunto com o doente, uma estratégia de tratamento que inclua a duração e os objetivos do tratamento, bem como um plano para o fim do tratamento, de acordo com as diretrizes para o tratamento da dor. Durante o tratamento, deve existir um contacto frequente entre o médico e o doente para avaliar a necessidade de continuação do tratamento, considerar a descontinuação do tratamento e ajustar as dosagens, se necessário. Na ausência de um controlo adequado da dor, deve ser considerada a possibilidade de hiperalgesia, tolerância e progressão de doença subjacente (ver secção 4.4). O Instanyl não deverá ser usado durante mais tempo do que o necessário.

Suspensão da terapêutica

Instanyl deve ser descontinuado imediatamente se o doente deixar de apresentar episódios de dor intercorrente. O tratamento para a dor de base persistente deve ser mantido como descrito.

Se for necessária a descontinuação de todas as terapêuticas opioides, o doente deve ser rigorosamente acompanhado pelo médico, uma vez que é necessário o decréscimo da titulação gradual de opioides, a fim de evitar a possibilidade de efeitos de privação abruptos.

Populações especiais

População idosa e caquética

Os dados disponíveis sobre a farmacocinética, eficácia e segurança são insuficientes para a utilização de Instanyl em doentes com idade superior a 65 anos. Os doentes idosos podem ter uma depuração reduzida, uma semivida prolongada e maior sensibilidade ao fentanilo do que os doentes mais jovens.

Os dados disponíveis sobre a farmacocinética são insuficientes para a utilização de fentanilo em doentes caquéticos (debilitados). Os doentes caquéticos podem ter uma depuração reduzida do fentanilo. Consequentemente, deve ser tomado cuidado no tratamento de doentes idosos, caquéticos ou debilitados.

Nos ensaios clínicos, houve uma tendência nos doentes idosos para fazer a titulação para uma dose efetiva mais baixa do que doentes com idade inferior a 65 anos. Deve existir um cuidado adicional na titulação da dose de Instanyl em doentes idosos.

Afeção hepática

Instanyl deve ser administrado com cuidado a doentes com disfunção hepática moderada ou grave (ver secção 4.4).

Compromisso renal

Instanyl deve ser administrado cautelosamente a doentes com disfunção renal moderada ou grave (ver secção 4.4).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Instanyl em crianças com idade inferior a 18 anos ainda não foram estabelecidas.

Não estão disponíveis quaisquer dados.

Modo de administração

Instanyl destina-se apenas a utilização nasal.

Recomenda-se que o doente esteja sentado ou se mantenha em pé durante a administração de Instanyl. É necessário limpar a extremidade da embalagem da solução para pulverização nasal após cada utilização.

Precauções que devem ser tomadas antes de manusear ou administrar o medicamento

Antes de utilizar Instanyl pela primeira vez, o pulverizador deve ser pressionado até aparecer um nebulizado fino; geralmente são necessárias 3 a 4 pulverizações de solução para pulverização nasal.

Se o produto não tiver sido usado durante um período superior a sete dias, o pulverizador nasal tem que ser pressionado novamente de forma a funcionar, antes de ser tomada a dose seguinte.

Durante o processo de preparação, será expelido produto. Por isso, deverá ser indicado ao doente que a preparação deverá ser realizada numa zona com boa ventilação, sem que esteja direcionada para o doente e para outras pessoas e longe de superfícies e objetos com os quais outras pessoas possam entrar em contacto, em especial crianças.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Doentes sem terapêutica de manutenção com opioides, dado haver um risco aumentado de depressão respiratória.

Tratamento de dor aguda, que não dor disruptiva.

Doentes a serem tratados com medicamentos que contenham oxibato de sódio.

Depressão respiratória grave ou quadros clínicos com obstrução pulmonar grave.

Radioterapia facial anterior.

Episódios recorrentes de epistaxe (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Devido aos riscos, incluindo os resultados fatais, associados à exposição acidental, à utilização incorreta e ao abuso, os doentes e os seus prestadores de cuidados devem ser aconselhados a manter o Instanyl num local seguro e não acessível a terceiros.

Depressão respiratória

Pode ocorrer depressão respiratória clinicamente significativa associada ao uso de fentanilo, e os doentes devem ser observados em relação a este efeito. Doentes com dor que recebem terapêutica opioide crónica, desenvolvem tolerância à depressão respiratória, e portanto, o risco de depressão respiratória nestes doentes pode ser reduzido. A utilização concomitante de depressores do sistema nervoso central pode aumentar o risco de depressão respiratória (ver secção 4.5).

Doença pulmonar crónica

Em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica, o fentanilo pode ter reações adversas mais graves. Nestes doentes, os opioides podem diminuir a capacidade respiratória.

Risco de utilização concomitante de medicamentos sedativos, como benzodiazepinas ou medicamentos relacionados

A utilização concomitante de Instanyl e medicamentos sedativos, como benzodiazepinas ou medicamentos relacionados, poderá resultar em sedação, depressão respiratória, coma e morte. Devido a estes riscos, a prescrição concomitante com estes medicamentos sedativos deverá ser reservada para doentes para os quais não são possíveis opções de tratamento alternativas. Caso seja tomada uma decisão para a prescrição concomitante de Instanyl com medicamentos sedativos, deverá ser usada a dose eficaz mais baixa e a duração do tratamento deverá ser tão breve quanto possível. Os doentes deverão ser seguidos de perto em relação a sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação. Por isso, é veementemente recomendado que os doentes e respetivos cuidadores sejam informados de forma a estarem cientes destes sintomas (ver secção 4.5).

Compromisso renal ou afeção hepática

O fentanilo deve ser administrado com precaução a doentes com disfunção hepática ou renal moderada a grave. Não foi avaliada a influência da disfunção hepática e renal na farmacocinética do Instanyl; contudo, quando administrado por via intravenosa, a depuração do fentanilo mostrou estar alterada na disfunção hepática e renal, devido a alterações na depuração metabólica e nas proteínas plasmáticas.

Pressão intracraniana aumentada

O fentanilo deve ser administrado com cuidado em doentes com evidência de pressão intracraniana aumentada ou consciência diminuída ou coma. Instanyl deve ser usado com precaução em doentes com tumor cerebral ou lesão encefálica.

Doença cardíaca

A utilização de fentanilo pode estar associada a bradicardia. O fentanilo deve, conseqüentemente, ser utilizado com precaução em doentes com bradiarritmias anteriores ou pré-existentes. Os opioides podem causar hipotensão, especialmente em doentes com hipovolemia. Instanyl deve ser usado com precaução em doentes com hipotensão e/ou hipovolemia.

Síndrome serotoninérgica

Aconselha-se precaução quando Instanyl é coadministrado com medicamentos que afetam os sistemas neurotransmissores serotoninérgicos.

O desenvolvimento de uma síndrome serotoninérgica, potencialmente fatal, pode ocorrer com a utilização concomitante de medicamentos serotoninérgicos tais como os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) e os Inibidores da Recaptação da Serotonina e da Norepinefrina (IRSN), e com medicamentos que alteram o metabolismo da serotonina (incluindo os Inibidores da Monoamino Oxidase [IMAO]). Isto pode ocorrer na dose recomendada.

A síndrome serotoninérgica pode incluir alterações do estado mental (p. ex., agitação, alucinações, coma), instabilidade do sistema autónomo (p. ex., taquicardia, tensão arterial lábil, hipertermia), anomalias neuromusculares (p. ex., hiperreflexia, descoordenação, rigidez) e/ou sintomas gastrointestinais (p. ex., náuseas, vômitos, diarreia).

No caso de suspeita de síndrome serotoninérgica, o tratamento com Instanyl deve ser descontinuado.

Hiperalgisia

Assim como com outros opiáceos, em caso de um controlo insuficiente da dor em resposta a um aumento da dose de fentanilo, deve ter-se em consideração a possibilidade de hiperalgisia induzida por opiáceos. Pode haver indicação para uma redução da dose ou para a descontinuação do fentanilo ou a revisão do tratamento.

Condições nasais

Se o doente apresentar episódios recorrentes de epistaxe ou desconforto nasal enquanto estiver a tomar Instanyl, deve ser considerada uma forma de administração alternativa para o tratamento da dor intercorrente.

Gripe comum

A extensão total da exposição ao fentanilo em indivíduos com gripe comum sem tratamento anterior com vasoconstritor nasal é comparável à extensão em indivíduos saudáveis. Para a utilização concomitante de vasoconstritor nasal ver secção 4.5.

Tolerância e distúrbio de utilização de opioides (abuso e dependência)

Podem desenvolver-se tolerância e dependência física e/ou psicológica com a administração repetida de opioides como o fentanilo.

A utilização repetida de Instanyl pode levar ao Distúrbio de Utilização de Opioides (DUO). Uma dose mais elevada e uma duração mais longa do tratamento com opioides podem aumentar o risco de desenvolvimento de DUO. O abuso ou má utilização intencional de Instanyl pode resultar em sobredosagem e/ou morte. O risco de desenvolver DUO é maior em doentes com historial pessoal ou familiar (pais ou irmãos) de perturbações de utilização de substâncias (incluindo perturbação de consumo de álcool), em consumidores habituais de tabaco ou em doentes com historial de outros problemas de saúde mental (por exemplo, depressão major, ansiedade e perturbação da personalidade).

Antes de iniciar o tratamento com Instanyl e durante o tratamento, devem ser acordados com o doente os objetivos do tratamento e um plano de descontinuação (ver secção 4.2). Antes e durante o tratamento, o doente também deve ser informado dos riscos e sinais de DUO. Se estes sinais ocorrerem, os doentes devem ser aconselhados a contactar o seu médico.

Os doentes irão necessitar de monitorização em relação a sinais de comportamento de procura de medicamentos (por exemplo, pedidos demasiado precoces para reabastecimento). Isto inclui revisão de opioides concomitantes e medicamentos psicoativos (como benzodiazepinas). Para os doentes com sinais e sintomas de DUO, deverá considerar-se a consulta com um especialista em adição.

Sintomas de privação

Sintomas de privação podem ser desencadeados através da administração de substâncias com atividade antagonista opioide, p, ex., naloxona, ou analgésicos agonistas/antagonistas mistos (ex: pentazocina, butorfanol, buprenorfina, nalbufina).

Perturbações na respiração relacionadas com o sono

Os opioides podem provocar perturbações na respiração relacionadas com o sono, incluindo apneia central do sono (ACS) e hipoxemia relacionada com o sono. A utilização de opioides aumenta o risco de ACS de forma dependente da dose. Nos doentes que apresentem ACS, considere diminuir a dose total de opioides.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O uso concomitante de medicamentos que contenham oxibato de sódio e fentanilo é contraindicado (ver secção 4.3).

A coadministração de fentanilo com um agente serotoninérgico, como um Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina (ISRS), um Inibidor da Recaptação da Serotonina e da Norepinefrina (IRSN) ou um Inibidor da Monoamino Oxidase (IMAO), pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica, potencialmente fatal.

Instanyl não é recomendado em doentes que tenham feito Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAOs) num prazo de 14 dias, visto ter sido descrita potenciação grave e imprevisível pelos inibidores da MAO, com analgésicos opioides.

O fentanilo é metabolizado principalmente através do sistema da isoenzima 3A4 do citocromo humano P450 (CYP3A4); por conseguinte, poderão ocorrer interações potenciais quando Instanyl é administrado em simultâneo com medicamentos que afetem a atividade do CYP3A4. A coadministração com medicamentos que induzam a atividade do 3A4 poderá reduzir a eficácia de Instanyl. O uso concomitante de Instanyl com fortes inibidores do CYP3A4 (p. ex., ritonavir, cetoconazol, itraconazol, troleandomicina, claritromicina e nefinavir) ou inibidores moderados do CYP3A4 (p. ex., amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir e

verapamilo) poderá resultar em concentrações plasmáticas aumentadas de fentanilo, causando reações adversas potencialmente graves ao fármaco, incluindo depressão respiratória fatal.

Os doentes medicados com Instanyl concomitantemente com inibidores moderados ou fortes do CYP3A4 devem ser cuidadosamente monitorizados por um período de tempo alargado. O aumento da dose deve efetuar-se cautelosamente.

Num estudo de interação farmacocinética, foi demonstrado que a concentração plasmática máxima do fentanilo administrado por via nasal estava reduzida em cerca de 50% através do uso concomitante de oximetazolina, enquanto que o tempo para alcançar a C_{max} (T_{max}) era duas vezes superior. Isto pode reduzir a eficácia do fentanilo. É aconselhável evitar a utilização concomitante de descongestionantes nasais (ver secção 5.2).

O uso concomitante de Instanyl com outros depressores do sistema nervoso central (incluindo opioides, sedativos, hipnóticos, agentes de anestesia geral, fenotiazinas, tranquilizantes, anti-histamínicos sedativos e álcool), relaxantes da musculatura esquelética e gabapentinóides (gabapentina e pregabalina), poderá produzir efeitos depressivos aditivos: pode ocorrer hipoventilação, hipotensão, sedação profunda, depressão respiratória, coma ou morte. Logo, a utilização concomitante de qualquer um destes medicamentos com Instanyl exige cuidados especiais e observação do doente.

A utilização concomitante de opioides com medicamentos sedativos, como benzodiazepinas ou medicamentos relacionados, aumenta o risco de sedação, depressão respiratória, coma e morte devido ao efeito depressor no SNC aditivo. A dose e duração da utilização concomitante deverão ser limitadas (ver secção 4.4).

Não é recomendada a utilização concomitante de agonistas/antagonistas opioides parciais (p. ex., buprenorfina, nalbufina, pentazocina). Estes têm afinidade elevada para os recetores opioides com atividade intrínseca relativamente baixa e, por conseguinte, antagonizam parcialmente o efeito analgésico de fentanilo e podem induzir sintomas de abstinência em doentes dependentes de opioides.

A utilização concomitante de Instanyl com outros medicamentos (outros para além de oximetazolina) administrados por via nasal não foi avaliada em ensaios clínicos. É aconselhável que sejam consideradas formas de administração alternativas para o tratamento concomitante de doenças que ocorrem simultaneamente e que podem ser tratadas por administração nasal.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre o uso de fentanilo em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Instanyl não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que tal seja claramente necessário e que os benefícios sejam superiores aos riscos.

Em recém-nascidos, o fentanilo poderá causar síndrome de abstinência após tratamento prolongado. Recomenda-se que não se utilize fentanilo durante as dores e o trabalho de parto (incluindo cesariana) porque fentanilo atravessa a placenta e poderá causar depressão respiratória no recém-nascido (neonato). Se tiver sido administrado Instanyl, deve encontrar-se prontamente disponível um antídoto para a criança.

Amamentação

O fentanilo passa para o leite materno e poderá causar sedação e depressão respiratória no recém-nascido. O fentanilo não deve ser utilizado por mulheres em aleitamento e o aleitamento apenas deve ser reiniciado depois de terem passado, pelo menos, 5 dias desde a última administração de fentanilo.

Fertilidade

Não existem disponíveis dados sobre a fertilidade humana. Em estudos em animais, a fertilidade masculina e feminina foi diminuída em doses sedativas (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, os analgésicos opioides diminuem a capacidade mental e/ou física necessárias para a condução ou utilização de máquinas. Os doentes em tratamento com Instanyl devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas. Instanyl pode causar sonolência, tonturas, perturbações visuais ou outras reações adversas que podem reduzir a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Devem ser esperadas as reações adversas típicas dos opioides durante a utilização de Instanyl. Frequentemente, a maioria destas reações adversas cessarão ou diminuirão de intensidade com o uso continuado do medicamento. As reações adversas mais graves são a depressão respiratória (conduzindo potencialmente a apneia ou a paragem respiratória), depressão circulatória, hipotensão e choque, e todos os doentes devem ser atentamente monitorizados quanto a estas reações.

As reações adversas consideradas como sendo pelo menos possivelmente relacionadas com o tratamento de ensaios clínicos com Instanyl estão incluídas na tabela seguinte.

Lista tabelada das reações adversas

São usadas as seguintes categorias para ordenar os efeitos indesejáveis pela frequência da ocorrência: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); e muito raros ($< 1/10.000$), desconhecidos (não podem ser avaliados a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade, dentro de cada classe de frequência.

As reações adversas abaixo indicadas ocorreram com Instanyl e/ou com outros compostos contendo fentanilo durante estudos clínicos e na experiência pós-comercialização:

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecidos
Doenças do sistema imunitário			Choque anafilático, reação anafilática, hipersensibilidade
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia	Alucinação, delirium, toxicod dependência (adição), abuso de drogas
Doenças do sistema nervoso	Sonolência, tonturas, cefaleia	Sedação, mioclonia, parestesia, disastesia, disgeusia	Convulsões, perda de consciência
Afeções do ouvido e do labirinto	Vertigem	Desconforto auricular	
Perturbações cardíacas		Hipotensão	
Perturbações vasculares	Rubor, afrontamento		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Irritação da garganta	Depressão respiratória, epistaxe, úlcera nasal, rinorreia	Perfuração do septo nasal, dispneia
Doenças gastrointestinais	Náuseas, vômitos	Obstipação, estomatite, boca seca	Diarreia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Hiperidrose	Prurido generalizado	
Perturbações de ordem geral e alterações no local de administração		Febre	Fadiga, mal-estar geral, edema periférico, síndrome de privação*, síndrome de privação do recém-nascido, tolerância ao medicamento
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			Queda

*foram observados sintomas de privação de opioides como náuseas, vômitos, diarreia, ansiedade, arrepios, tremor e sudorese com fentanilo por via transmucosa

Descrição de reações adversas selecionadas

Tolerância

Pode desenvolver-se tolerância com o uso repetido.

Toxicod dependência

A utilização repetida do Instanyl pode provocar dependência do medicamento, mesmo em doses terapêuticas. O risco de dependência do medicamento pode variar em função dos fatores de risco individuais do doente, da dosagem e da duração do tratamento com opioides (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Espera-se que os sinais e sintomas da sobredosagem de fentanilo sejam uma extensão das suas ações farmacológicas p. ex.: letargia, coma e depressão respiratória grave. Outros sinais podem ser hipotermia, tônus muscular diminuído, bradicardia e hipotensão. Sinais de toxicidade são sedação profunda, ataxia, miose, convulsões e depressão respiratória, que é o principal sintoma. Foi também observada leucoencefalopatia tóxica com sobredosagem de fentanilo.

Foram observados casos de respiração de Cheynes-Stokes em casos de sobredosagem com fentanilo, especialmente em doentes com histórico de insuficiência cardíaca.

Tratamento

Para o tratamento de depressão respiratória devem ser iniciadas medidas imediatas, incluindo estimulação física ou verbal do doente. Estas ações podem ser seguidas por administração de um antagonista opioide específico, como a naloxona. A depressão respiratória após uma sobredosagem pode prolongar a duração da ação do antagonista opioide. A semivida do antagonista pode ser curta, e consequentemente, pode ser necessária a administração repetida ou infusão contínua. A anulação do efeito narcótico pode originar início de dor aguda e libertação de catecolaminas.

Se a situação clínica permitir, deve ser estabelecida e mantida uma ventilação assistida, possivelmente com ventilação orofaríngea ou tubo endotraqueal, e deve ser administrado oxigénio, e a respiração deve ser assistida e controlada, como adequado. Deve ser mantida a temperatura corporal adequada e a ingestão de líquidos.

Se ocorrer hipotensão grave ou persistente, deve ser considerada hipovolémia, e a condição deve ser controlada com uma adequada terapêutica parentérica de fluídos.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Analgésicos, Opioides. Código ATC N02AB03.

Mecanismo de ação

O fentanilo é um analgésico opioide, que interage predominantemente com o recetor- μ opioide, como agonista puro com baixa afinidade para os recetores opioides δ e κ . A ação terapêutica primária é a analgesia. Os efeitos farmacológicos secundários são a depressão respiratória, bradicardia, hipotermia, obstipação, miose, dependência física e euforia.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança de Instanyl (50, 100 e 200 microgramas) foram avaliadas em dois ensaios controlados com placebo, cruzados, duplamente cegos e aleatorizados, em 279 doentes adultos com cancro com tolerância aos opioides (idade 32-86 anos) com dor intercorrente. Os doentes tiveram uma média de 1 a 4 episódios por dia, enquanto foi administrada a terapêutica opioide de manutenção. Os

doentes do segundo estudo participaram anteriormente no estudo farmacocinético de Instanyl ou no primeiro estudo.

Os ensaios clínicos demonstraram a eficácia e segurança de Instanyl. Não foi estabelecida uma relação clara entre a dose de manutenção de opioides e a dose de Instanyl; no entanto, no segundo estudo, houve uma tendência nos doentes a receber uma baixa dose de manutenção de opioides de conseguirem alcançar o alívio efetivo da dor com uma baixa dosagem de Instanyl, em comparação com doentes a receberem doses mais elevadas de dose de manutenção de opioides. Esta observação foi mais evidente nos doentes que receberam a dose de 50 microgramas de Instanyl.

Nos ensaios clínicos em doentes com cancro, as dosagens mais frequentemente utilizadas foram 100 e 200 microgramas; no entanto, os doentes devem ser titulados para a dose ótima de Instanyl para tratar a dor intercorrente no cancro (ver secção 4.2).

Todas as três dosagens de Instanyl demonstraram uma maior diferença de intensidade de dor em 10 minutos (PID₁₀), estatisticamente significativa ($p < 0,001$), em comparação com o placebo. Além disso, o Instanyl foi significativamente superior ao placebo no alívio da dor intercorrente aos 10,20,40 e 60 minutos após a administração. Os resultados do resumo de PID aos 60 minutos (SPID₀₋₆₀) demonstraram que todas as dosagens de Instanyl tinham resultados de SPID₀₋₆₀ médios significativamente superiores em comparação com o placebo ($p < 0,001$), revelando melhor alívio de dor com o Instanyl, em comparação com placebo durante 60 minutos.

A segurança e eficácia de Instanyl foram avaliadas em doentes a tomarem o fármaco no início do episódio de dor intercorrente. Instanyl não deve ser usado com objetivo preventivo.

A experiência clínica com Instanyl é limitada em doentes com tratamento opioide de fundo equivalente a ≥ 500 mg/dia de morfina ou ≥ 200 microgramas/hora de fentanilo por via transdérmica.

Não foram avaliadas em ensaios clínicos doses de Instanyl superiores a 400 microgramas.

Os opiáceos podem influenciar os eixos hipotalâmico-pituitário-suprarrenal ou –gonadal. Algumas alterações que podem ser observadas incluem um aumento da prolactina sérica e uma diminuição do cortisol e da testosterona no plasma. Podem manifestar-se sinais e sintomas clínicos devido a estas alterações hormonais.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O fentanilo é altamente lipofílico. O fentanilo apresenta uma cinética de distribuição de três compartimentos. Dados em animais mostram que após absorção, o fentanilo é rapidamente distribuído no cérebro, coração, pulmões, rins e baço, seguido de uma lenta redistribuição nos músculos e gordura. A ligação do fentanilo às proteínas plasmáticas é aproximadamente 80%. A biodisponibilidade absoluta do Instanyl é aproximadamente 89%.

Dados clínicos mostram que o fentanilo é absorvido muito rapidamente através da mucosa nasal. A administração de Instanyl em doses únicas, variando entre 50 e 200 microgramas de fentanilo por dose, em doentes com cancro tolerantes aos opioides, produz um rápido nível de C_{max} de 0,35 a 1,2 ng/ml. Os T_{max} medianos correspondentes são 12-15 minutos. No entanto, foram observados valores mais elevados para T_{max} num estudo de proporcionalidade de dose em voluntários saudáveis.

Distribuição

Após administração intravenosa de fentanilo, a semivida de distribuição é aproximadamente 6 minutos e observa-se uma semivida semelhante após a administração nasal de Instanyl. A semivida de eliminação é aproximadamente 3-4 horas para Instanyl em doentes com cancro.

Biotransformação

O fentanilo é inicialmente metabolizado no fígado através do CYP3A4. O principal metabolito, norfentanilo é inativo.

Eliminação

Cerca de 75% de fentanilo é excretado na urina, maioritariamente na forma de metabolitos inativos, com menos de 10% como substância ativa inalterada. Cerca de 9% da dose é recuperada nas fezes principalmente, na forma de metabolitos.

Linearidade

O Instanyl apresenta cinética linear. A linearidade de dose de 50 microgramas a 400 microgramas de Instanyl foi demonstrada em indivíduos saudáveis.

Foi realizado um estudo de interação fármaco-fármaco com um vasoconstritor nasal (oximetazolina). Indivíduos com rinite alérgica receberam oximetazolina solução de pulverização nasal, uma hora antes de Instanyl. Foi alcançada biodisponibilidade comparável de fentanilo com e sem oximetazolina, enquanto a C_{max} de Instanyl diminuiu e a T_{max} aumentou duplamente quando se administrou oximetazolina. A extensão total da exposição de fentanilo em indivíduos com rinite alérgica sem tratamento anterior, com vasoconstricção nasal, é comparável à extensão em indivíduos saudáveis. Deve ser evitada a utilização concomitante de vasoconstritor nasal (ver secção 4.5)

Bioequivalência

Um estudo farmacocinético demonstrou que Instanyl pulverização nasal unidose e multidose são bioequivalentes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e carcinogenicidade.

Num estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário prematuro em ratos, foi observado um efeito na população masculina em doses elevadas (300 µg/kg/dia, subcutânea) e que é coerente com o efeito sedativo de fentanilo em estudos em animais. Além disso, os estudos em fêmeas de rato revelaram fertilidade reduzida e aumento da mortalidade embrionária. Estudos mais recentes mostraram que os efeitos sobre o embrião se deveram a toxicidade materna e não a efeitos diretos da substância sobre o embrião em desenvolvimento. Num estudo de desenvolvimento pré- e pós-natal, a taxa de sobrevivência da descendência foi significativamente reduzida a doses que reduziram ligeiramente o peso materno. Este efeito pode ter-se devido quer a uma alteração nos cuidados maternos quer a um efeito direto do fentanilo sobre as crias. Não se observaram efeitos sobre o desenvolvimento somático e o comportamento da descendência. Não se demonstraram efeitos teratogénicos.

Os estudos de tolerância local com Instanyl em mini-porcos demonstraram que a administração de Instanyl foi bem tolerada.

Estudos de carcinogenicidade (bioanálise alternativa dérmica de 26 semanas em ratos transgénicos Tg.AC; estudo de carcinogenicidade subcutâneo de dois anos em ratos) com fentanilo não revelaram quaisquer descobertas indicativas do potencial oncogénico. A avaliação de cortes de cérebro obtidos num estudo de carcinogenicidade em ratos revelou lesões cerebrais em animais aos quais se administraram doses elevadas de citrato de fentanilo. Desconhece-se qual é a relevância destas observações para o ser humano.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Fosfato monossódico di-hidratado
Fosfato dissódico di-hidratado
Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.
Não congelar.
Manter o frasco armazenado na vertical.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos (vidro Tipo I castanho) com doseador e tampa pulverizadora, acondicionados em embalagem exterior resistente a crianças.

Disponível nas seguintes apresentações:

Instanyl 50 microgramas/dose de solução para pulverização nasal

1,8 ml contendo 0,90 mg de fentanilo, permitindo a libertação de 10 doses de 50 microgramas
2,9 ml contendo 1,45 mg de fentanilo, permitindo a libertação de 20 doses de 50 microgramas
5,0 ml contendo 2,50 mg de fentanilo, permitindo a libertação de 40 doses de 50 microgramas

Instanyl 100 microgramas/dose de solução para pulverização nasal

1,8 ml contendo 1,80 mg de fentanilo, permitindo a libertação de 10 doses de 100 microgramas
2,9 ml contendo 2,90 mg de fentanilo, permitindo a libertação de 20 doses de 100 microgramas
5,0 ml contendo 5,00 mg de fentanilo, permitindo a libertação de 40 doses de 100 microgramas

Instanyl 200 microgramas/dose de solução para pulverização nasal

1,8 ml contendo 3,60 mg de fentanilo, permitindo a libertação de 10 doses de 200 microgramas
2,9 ml contendo 5,80 mg de fentanilo, permitindo a libertação de 20 doses de 200 microgramas
5,0 ml contendo 10,00 mg de fentanilo, permitindo a libertação de 40 doses de 200 microgramas

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Devido à possível utilização incorreta de fentanilo, e à possível quantidade de resíduo, as soluções para pulverização nasal utilizadas e não utilizadas devem ser repostas sistemática e adequadamente na embalagem exterior resistente a crianças e eliminadas de acordo com as exigências locais ou devolvidas à farmácia.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Instanyl 50 microgramas/dose de solução para pulverização nasal
EU/1/09/531/001-003

Instanyl 100 microgramas/dose de solução para pulverização nasal
EU/1/09/531/004-006

Instanyl 50 microgramas/dose de solução para pulverização nasal
EU/1/09/531/007-009

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de julho de 2009

Data da última renovação: 01 de julho de 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Instanyl 50 microgramas solução para pulverização nasal, recipiente unidose
Instanyl 100 microgramas solução para pulverização nasal, recipiente unidose
Instanyl 200 microgramas solução para pulverização nasal, recipiente unidose

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Instanyl 50 microgramas solução para pulverização nasal, recipiente unidose

Cada frasco de dose única contém uma dose (100 microlitros) de citrato de fentanilo equivalente a 50 microgramas de fentanilo.

Instanyl 100 microgramas solução para pulverização nasal, recipiente unidose

Cada frasco de dose única contém uma dose (100 microlitros) de citrato de fentanilo equivalente a 100 microgramas de fentanilo.

Instanyl 200 microgramas solução para pulverização nasal, recipiente unidose

Cada frasco de dose única contém uma dose (100 microlitros) de citrato de fentanilo equivalente a 200 microgramas de fentanilo.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para pulverização nasal (pulverização nasal).
Solução incolor, límpida.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Instanyl é indicado para o tratamento da dor intercorrente em adultos que estejam já a fazer terapêutica opioide de manutenção para a dor oncológica crónica. A dor intercorrente é uma exacerbação transitória da dor, que ocorre num quadro de dor persistente que, de outra forma, está controlada. Os doentes a fazer terapêutica opioide de manutenção são aqueles que estão a tomar pelo menos 60 mg de morfina oral por dia, pelo menos 25 microgramas de fentanilo transdérmico por hora, pelo menos 30 mg de oxicodona por dia, pelo menos 8 mg de hidromorfona oral por dia ou uma dose equianalgésica de outro opioide durante uma semana ou mais.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e permanecer sob orientação de um médico com experiência na gestão da terapêutica com opioides em doentes com cancro. Os médicos devem ter presente o potencial de abuso, má utilização, dependência e sobredosagem do fentanilo (ver secção 4.4).

Posologia

Para cada doente individualmente, deve ser feita a titulação de uma dose até proporcionar uma analgesia adequada com reações adversas toleráveis. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante o processo de titulação. A titulação para uma dose superior exige o contacto com um profissional de saúde. Na ausência de um controlo adequado da dor, deve ter-se em consideração a possibilidade de hiperalgesia, tolerância e progressão da doença subjacente (ver secção 4.4).

A dose de Instanyl para o tratamento da dor intercorrente foi independente da dose diária de manutenção do opioide nos ensaios clínicos (ver secção 5.1).

Dose diária máxima: Tratamento até quatro episódios de dor intercorrente cada um com não mais do que duas doses separadas por, pelo menos, 10 minutos.

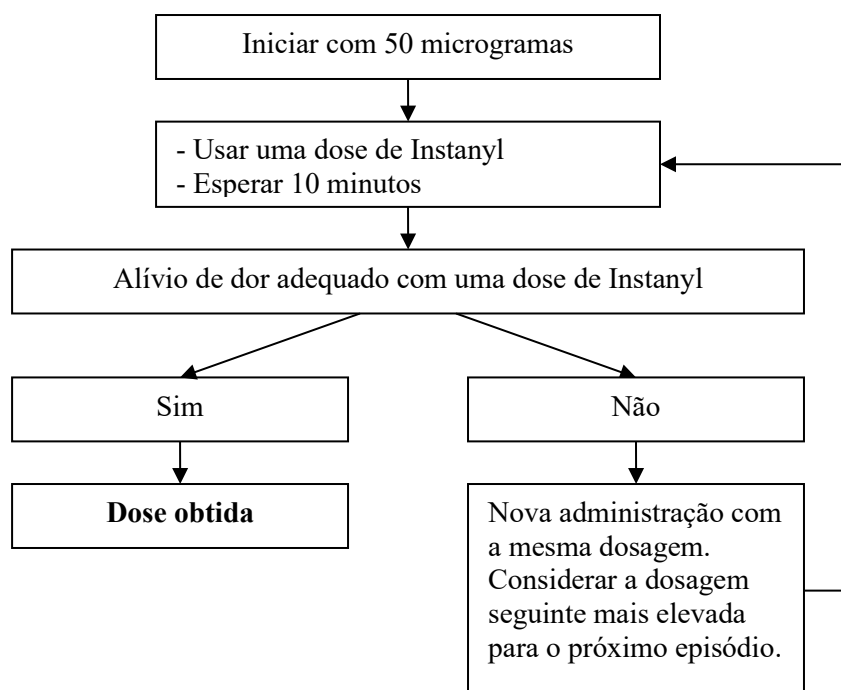
Os doentes devem esperar 4 horas antes de tratar outro episódio de dor intercorrente com Instanyl durante tanto a terapêutica de titulação como a de manutenção. Em circunstâncias excepcionais em que ocorre um novo episódio mais cedo, os doentes podem usar o Instanyl para o tratar, mas devem aguardar pelo menos 2 horas antes de o fazerem. Deve ser considerado o reajuste da terapêutica opioide de suporte após a reavaliação da dor, caso os doentes apresentem frequentemente episódios de dor intercorrente com intervalos inferiores a 4 horas ou mais do que quatro episódios de dor intercorrente por cada 24 horas.

Titulação da dose

Antes de iniciar a titulação de dose do Instanyl dos doentes, espera-se que o quadro de dor persistente seja controlado pelo uso de terapêutica crónica de opioides, e que tenham no máximo quatro episódios de dor intercorrente por dia.

Método de titulação

A dose inicial deve ser uma dose de 50 microgramas numa narina, titulando no sentido ascendente conforme o necessário ao longo do intervalo de dosagens disponíveis (50, 100 e 200 microgramas). Caso não se alcance uma analgesia adequada, pode ser administrada a mesma dose, pelo menos após 10 minutos. Cada etapa de titulação (dosagem) deve ser avaliada em vários episódios.



Terapêutica de manutenção

Assim que tiver sido estabelecida uma dose de acordo com as etapas acima descritas, o doente deve continuar a tomar essa dose de Instanyl. Se o alívio da dor for insuficiente, pode repetir-se a mesma dosagem após pelo menos 10 minutos.

Reajuste da dose

Geralmente, a dose de manutenção de Instanyl deve ser aumentada quando um doente precisa de mais do que uma dose por episódio de dor intercorrente para vários episódios consecutivos. Deve ser considerado o reajuste da terapêutica opioide de suporte, após a reavaliação da dor, caso os doentes apresentem frequentemente episódios de dor intercorrente com intervalos inferiores a 4 horas

ou mais do que quatro episódios de dor intercorrente por cada 24 horas.

Se as reações adversas forem persistentes ou intoleráveis, a dosagem deve ser reduzida ou o tratamento com Instanyl deve ser substituído por outros analgésicos.

Duração e objetivos do tratamento

Antes de iniciar o tratamento com Instanyl, deve ser acordada, em conjunto com o doente, uma estratégia de tratamento que inclua a duração e os objetivos do tratamento, bem como um plano para o fim do tratamento, de acordo com as diretrizes para o tratamento da dor. Durante o tratamento, deve existir um contacto frequente entre o médico e o doente para avaliar a necessidade de continuação do tratamento, considerar a descontinuação do tratamento e ajustar as dosagens, se necessário. Na ausência de um controlo adequado da dor, deve ser considerada a possibilidade de hiperalgesia, tolerância e progressão de doença subjacente (ver secção 4.4). O Instanyl não deverá ser usado durante mais tempo do que o necessário.

Suspensão da terapêutica

Instanyl deve ser descontinuado imediatamente se o doente deixar de apresentar episódios de dor intercorrente. O tratamento para a dor de base persistente deve ser mantido como descrito.

Se for necessária a descontinuação de todas as terapêuticas opioides, o doente deve ser rigorosamente acompanhado pelo médico, uma vez que é necessário o decréscimo da titulação gradual de opioides, a fim de evitar a possibilidade de efeitos de privação abruptos.

Populações especiais

População idosa e caquética

Os dados disponíveis sobre a farmacocinética, eficácia e segurança são insuficientes para a utilização de Instanyl em doentes com idade superior a 65 anos. Os doentes idosos podem ter uma depuração reduzida, uma semivida prolongada e maior sensibilidade ao fentanilo do que os doentes mais jovens.

Os dados disponíveis sobre a farmacocinética são insuficientes para a utilização de fentanilo em doentes caquéticos (debilitados). Os doentes caquéticos podem ter uma depuração reduzida do fentanilo. Consequentemente, deve ser tomado cuidado no tratamento de doentes idosos, caquéticos ou debilitados.

Nos ensaios clínicos, houve uma tendência nos doentes idosos para fazer a titulação para uma dose efetiva mais baixa do que doentes com idade inferior a 65 anos. Deve existir um cuidado adicional na titulação da dose de Instanyl em doentes idosos.

Afeção hepática

Instanyl deve ser administrado com cuidado a doentes com disfunção hepática moderada ou grave (ver secção 4.4).

Compromisso renal

Instanyl deve ser administrado com cuidado a doentes com disfunção renal moderada ou grave (ver secção 4.4).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Instanyl em crianças com idade inferior a 18 anos ainda não foram estabelecidas.

Não estão disponíveis quaisquer dados.

Modo de administração

Instanyl destina-se apenas a utilização nasal.

Recomenda-se que o doente esteja sentado ou se mantenha em pé durante a administração de Instanyl.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doentes sem terapêutica de manutenção com opioides, dado haver um risco aumentado de depressão

respiratória.

Tratamento de dor aguda, que não dor disruptiva.

Doentes a serem tratados com medicamentos que contenham oxibato de sódio.

Depressão respiratória grave ou quadros clínicos com obstrução pulmonar grave.

Radioterapia facial anterior.

Episódios recorrentes de epistaxe (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Devido aos riscos, incluindo os resultados fatais, associados à exposição acidental, à utilização incorreta e ao abuso, os doentes e os seus prestadores de cuidados devem ser aconselhados a manter Instanyl num local seguro e não acessível a terceiros.

Depressão respiratória

Pode ocorrer depressão respiratória clinicamente significativa associada ao uso de fentanilo, e os doentes devem ser observados em relação a este efeito. Doentes com dor que recebem terapêutica opioide crónica, desenvolvem tolerância à depressão respiratória e, portanto, o risco de depressão respiratória nestes doentes pode ser reduzido. A utilização concomitante de depressores do sistema nervoso central pode aumentar o risco de depressão respiratória (ver secção 4.5).

Doença pulmonar crónica

Em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica, o fentanilo pode ter reações adversas mais graves. Nestes doentes, os opioides podem diminuir a capacidade respiratória.

Risco de utilização concomitante de medicamentos sedativos, como benzodiazepinas ou medicamentos relacionados

A utilização concomitante de Instanyl e medicamentos sedativos, como benzodiazepinas ou medicamentos relacionados, poderá resultar em sedação, depressão respiratória, coma e morte. Devido a estes riscos, a prescrição concomitante com estes medicamentos sedativos deverá ser reservada para doentes para os quais não são possíveis opções de tratamento alternativas. Caso seja tomada uma decisão para a prescrição concomitante de Instanyl com medicamentos sedativos, deverá ser usada a dose eficaz mais baixa e a duração do tratamento deverá ser tão breve quanto possível. Os doentes deverão ser seguidos de perto em relação a sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação. Por isso, é veementemente recomendado que os doentes e respetivos cuidadores sejam informados de forma a estarem cientes destes sintomas (ver secção 4.5).

Compromisso renal ou afeção hepática

O fentanilo deve ser administrado com precaução a doentes com disfunção hepática ou renal moderada a grave. Não foi avaliada a influência da disfunção hepática e renal na farmacocinética do Instanyl; contudo, quando administrado por via intravenosa, a depuração do fentanilo mostrou estar alterada na disfunção hepática e renal, devido a alterações na depuração metabólica e nas proteínas plasmáticas.

Pressão intracraniana aumentada

O fentanilo deve ser administrado com cuidado em doentes com evidência de pressão intracraniana aumentada ou consciência diminuída ou coma.

Instanyl deve ser usado com precaução em doentes com tumor cerebral ou lesão encefálica.

Doença cardíaca

A utilização de fentanilo pode estar associada a bradicardia. O fentanilo deve, conseqüentemente, ser utilizado com precaução em doentes com bradiarritmias anteriores ou pré-existentes. Os opioides podem causar hipotensão, especialmente em doentes com hipovolemia. Instanyl deve ser usado com

precaução em doentes com hipotensão e/ou hipovolemia.

Síndrome serotoninérgica

Aconselha-se precaução quando Instanyl é coadministrado com medicamentos que afetam os sistemas neurotransmissores serotoninérgicos.

O desenvolvimento de uma síndrome serotoninérgica, potencialmente fatal, pode ocorrer com a utilização concomitante de medicamentos serotoninérgicos tais como os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) e os Inibidores da Recaptação da Serotonina e da Norepinefrina (IRSN), e com medicamentos que alteram o metabolismo da serotonina (incluindo os Inibidores da Monoamino Oxidase [IMAO]). Isto pode ocorrer na dose recomendada.

A síndrome serotoninérgica pode incluir alterações do estado mental (p. ex., agitação, alucinações, coma), instabilidade do sistema autónomo (p. ex., taquicardia, tensão arterial lábil, hipertermia), anomalias neuromusculares (p. ex., hiperreflexia, descoordenação, rigidez) e/ou sintomas gastrointestinais (p. ex., náuseas, vómitos, diarreia).

No caso de suspeita de síndrome serotoninérgica, o tratamento com Instanyl deve ser descontinuado.

Hiperalgia

Assim como com outros opiáceos, em caso de um controlo insuficiente da dor em resposta a um aumento da dose de fentanilo, deve ter-se em consideração a possibilidade de hiperalgia induzida por opiáceos. Pode haver indicação para uma redução da dose ou para a descontinuação do fentanilo ou a revisão do tratamento.

Condições nasais

Se o doente apresentar episódios recorrentes de epistaxe ou desconforto nasal enquanto estiver a tomar Instanyl, deve ser considerada uma forma de administração alternativa para o tratamento da dor intercorrente.

Gripe comum

A extensão total da exposição ao fentanilo em indivíduos com gripe comum sem tratamento anterior com vasoconstritor nasal é comparável à extensão em indivíduos saudáveis. Para a utilização concomitante de vasoconstritor nasal ver secção 4.5.

Tolerância e distúrbio de utilização de opioides (abuso e dependência)

Podem desenvolver-se tolerância e dependência física e/ou psicológica com a administração repetida de opioides como o fentanilo.

A utilização repetida de Instanyl pode levar ao Distúrbio de Utilização de Opioides (DUO). Uma dose mais elevada e uma duração mais longa do tratamento com opioides podem aumentar o risco de desenvolvimento de DUO. O abuso ou má utilização intencional de Instanyl pode resultar em sobredosagem e/ou morte. O risco de desenvolver DUO é maior em doentes com historial pessoal ou familiar (pais ou irmãos) de perturbações de utilização de substâncias (incluindo perturbação de consumo de álcool), em consumidores habituais de tabaco ou em doentes com historial de outros problemas de saúde mental (por exemplo, depressão major, ansiedade e perturbação da personalidade).

Antes de iniciar o tratamento com Instanyl e durante o tratamento, devem ser acordados com o doente os objetivos do tratamento e um plano de descontinuação (ver secção 4.2). Antes e durante o tratamento, o doente também deve ser informado dos riscos e sinais de DUO. Se estes sinais ocorrerem, os doentes devem ser aconselhados a contactar o seu médico.

Os doentes irão necessitar de monitorização em relação a sinais de comportamento de procura de medicamentos (por exemplo, pedidos demasiado precoces para reabastecimento). Isto inclui revisão de opioides concomitantes e medicamentos psicoativos (como benzodiazepinas). Para os doentes com sinais e sintomas de DUO, deverá considerar-se a consulta com um especialista em adição.

Sintomas de privação

Sintomas de privação podem ser desencadeados através da administração de substâncias com atividade antagonista opioide, p. ex., naloxona, ou analgésicos agonistas/antagonistas mistos (p. ex.: pentazocina, butorfanol, buprenorfina, nalbufina).

Perturbações na respiração relacionadas com o sono

Os opioides podem provocar perturbações na respiração relacionadas com o sono, incluindo apneia central do sono (ACS) e hipoxemia relacionada com o sono. A utilização de opioides aumenta o risco de ACS de forma dependente da dose. Nos doentes que apresentem ACS, considere diminuir a dose total de opioides.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O uso concomitante de medicamentos que contenham oxibato de sódio e fentanilo é contraindicado (ver secção 4.3).

A coadministração de fentanilo com um agente serotoninérgico, como um Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina (ISRS), um Inibidor da Recaptação da Serotonina e da Norepinefrina (IRSN) ou um Inibidor da Monoamino Oxidase (IMAO), pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica, potencialmente fatal.

Instanyl não é recomendado em doentes que tenham feito Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAOs) num prazo de 14 dias, visto ter sido descrita potenciação grave e imprevisível pelos inibidores da MAO, com analgésicos opioides.

O fentanilo é metabolizado principalmente através do sistema da isoenzima 3A⁴ do citocromo humano P450 (CYP3A4); por conseguinte, poderão ocorrer interações potenciais quando Instanyl é administrado em simultâneo com medicamentos que afetem a atividade do CYP3A4. A coadministração com medicamentos que induzam a atividade do 3A⁴ poderá reduzir a eficácia de Instanyl. O uso concomitante de Instanyl com fortes inibidores do CYP3A4 (p. ex., ritonavir, cetoconazol, itraconazol, troleandomicina, claritromicina e nelfinavir) ou inibidores moderados do CYP3A4 (p. ex., amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir e verapamilo) poderá resultar em concentrações plasmáticas aumentadas de fentanilo, causando reações adversas potencialmente graves ao fármaco, incluindo depressão respiratória fatal. Os doentes medicados com Instanyl concomitantemente com inibidores moderados ou fortes do CYP3A4 devem ser cuidadosamente monitorizados por um período de tempo alargado. O aumento da dose deve efetuar-se cautelosamente.

Num estudo de interação farmacocinética, foi demonstrado que a concentração plasmática máxima do fentanilo administrado por via nasal estava reduzida em cerca de 50% através do uso concomitante de oximetazolina, enquanto que o tempo para alcançar a C_{max} (T_{max}) era duas vezes superior. Isto pode reduzir a eficácia do fentanilo. É aconselhável evitar a utilização concomitante de descongestionantes nasais (ver secção 5.2).

O uso concomitante de Instanyl com outros depressores do sistema nervoso central (incluindo outros opioides, sedativos, hipnóticos, agentes de anestesia geral, fenotiazinas, tranquilizantes, anti-histamínicos sedativos e álcool), relaxantes da musculatura esquelética e gabapentinóides (gabapentina e pregabalina) poderá produzir efeitos depressivos aditivos: pode ocorrer hipoventilação, hipotensão, sedação profunda, depressão respiratória, coma ou morte. Logo, a utilização concomitante de qualquer um destes medicamentos com Instanyl exige cuidados especiais e observação do doente.

A utilização concomitante de opioides com medicamentos sedativos, como benzodiazepinas ou medicamentos relacionados, aumenta o risco de sedação, depressão respiratória, coma e morte devido ao efeito depressor no SNC aditivo. A dose e duração da utilização concomitante deverão ser limitadas (ver secção 4.4).

Não é recomendada a utilização concomitante de agonistas/antagonistas opioides parciais (p. ex., buprenorfina, nalbufina, pentazocina). Estes têm afinidade elevada para os recetores opioides com atividade intrínseca relativamente baixa e, por conseguinte, antagonizam parcialmente o efeito analgésico de fentanilo e podem induzir sintomas de abstinência em doentes dependentes de opioides.

A utilização concomitante de Instanyl com outros medicamentos (outros para além de oximetazolina) administrados por via nasal não foi avaliada em ensaios clínicos. É aconselhável que sejam consideradas formas de administração alternativas para o tratamento concomitante de doenças que ocorrem simultaneamente e que podem ser tratadas por administração nasal.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre o uso de fentanilo em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Instanyl não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que tal seja claramente necessário e que os benefícios sejam superiores aos riscos.

Em recém-nascidos, o fentanilo poderá causar síndrome de abstinência após tratamento prolongado. Recomenda-se que não se utilize fentanilo durante as dores e o trabalho de parto (incluindo cesariana) porque fentanilo atravessa a placenta e poderá causar depressão respiratória no recém-nascido (neonato). Se tiver sido administrado Instanyl, deve encontrar-se prontamente disponível um antídoto para a criança.

Aleitamento

O fentanilo passa para o leite materno e poderá causar sedação e depressão respiratória no recém-nascido. O fentanilo não deve ser utilizado por mulheres em aleitamento e o aleitamento apenas deve ser reiniciado depois de terem passado, pelo menos, 5 dias desde a última administração de fentanilo.

Fertilidade

Não existem disponíveis dados sobre a fertilidade humana. Em estudos em animais, a fertilidade masculina e feminina foi diminuída em doses sedativas (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, os analgésicos opioides diminuem a capacidade mental e/ou física necessárias para a condução ou utilização de máquinas. Os doentes em tratamento com Instanyl devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas. Instanyl pode causar sonolência, tonturas ou perturbações visuais ou outras reações adversas que podem afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Devem ser esperadas as reações adversas típicas dos opioides durante a utilização de Instanyl. Frequentemente, a maioria destas reações adversas cessarão ou diminuirão de intensidade com o uso

continuado do medicamento. As reações adversas mais graves são a depressão respiratória (conduzindo potencialmente a apneia ou a paragem respiratória), depressão circulatória, hipotensão e choque, e todos os doentes devem ser atentamente monitorizados quanto a estas reações.

As reações adversas consideradas como sendo pelo menos possivelmente relacionadas com o tratamento de ensaios clínicos com Instanyl estão incluídas na tabela seguinte.

Lista tabelada das reações adversas

São usadas as seguintes categorias para ordenar os efeitos indesejáveis pela frequência da ocorrência: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); e muito raros ($< 1/10.000$), desconhecidos (não podem ser avaliados a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade, dentro de cada classe de frequência.

As reações adversas abaixo indicadas ocorreram com Instanyl e/ou com outros compostos contendo fentanilo durante estudos clínicos e na experiência pós-comercialização:

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário			Choque anafilático, reação anafilática, hipersensibilidade
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia	Alucinação, delirium, toxicodependência (adição), abuso de drogas
Doenças do sistema nervoso	Sonolência, tonturas, cefaleia	Sedação, mioclonia, parestesia, disastesia, disgeusia	Convulsões, perda de consciência
Afeções do ouvido e do labirinto	Vertigem	Desconforto auricular	
Perturbações cardíacas		Hipotensão	
Perturbações vasculares	Rubor, afrontamento		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Irritação da garganta	Depressão respiratória, epistaxe, úlcera nasal, rinorreia	Perfuração do septo nasal, dispneia
Doenças gastrointestinais	Náuseas, vômitos	Obstipação, estomatite, boa seca	Diarreia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Hiperidrose	Prurido generalizado	
Perturbações de ordem geral e alterações no local de administração		Febre	Fadiga, mal-estar geral, edema periférico, síndrome de privação*, síndrome de privação do recém-nascido, tolerância ao medicamento
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			Queda

*foram observados sintomas de privação de opioides como náuseas, vômitos, diarreia, ansiedade, arrepios, tremor e sudorese com fentanilo por via transmucosa

Descrição de reações adversas selecionadas

Tolerância

Pode desenvolver-se tolerância com o uso repetido.

Toxicodependência

A utilização repetida do Instanyl pode provocar dependência do medicamento, mesmo em doses terapêuticas. O risco de dependência do medicamento pode variar em função dos fatores de risco individuais do doente, da dosagem e da duração do tratamento com opioides (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Espera-se que os sinais e sintomas da sobredosagem de fentanilo sejam uma extensão das suas ações farmacológicas p. ex.: letargia, coma e depressão respiratória grave. Outros sinais podem ser hipotermia, tônus muscular diminuído, bradicardia e hipotensão. Sinais de toxicidade são sedação profunda, ataxia, miose, convulsões e depressão respiratória, que é o principal sintoma. Foi também observada leucoencefalopatia tóxica com sobredosagem de fentanilo.

Foram observados casos de respiração de Cheynes-Stokes em casos de sobredosagem com fentanilo, especialmente em doentes com histórico de insuficiência cardíaca.

Tratamento

Para o tratamento de depressão respiratória devem ser iniciadas medidas imediatas, incluindo estimulação física ou verbal do doente. Estas ações podem ser seguidas por administração de um antagonista opioide específico, como a naloxona. A depressão respiratória após uma sobredosagem pode prolongar a duração da ação do antagonista opioide. A semivida do antagonista pode ser curta, e consequentemente, pode ser necessária a administração repetida ou infusão contínua. A anulação do efeito narcótico pode originar início de dor aguda e libertação de catecolaminas.

Se a situação clínica permitir, deve ser estabelecida e mantida uma ventilação assistida, possivelmente com ventilação orofaríngea ou tubo endotraqueal, e deve ser administrado oxigénio, e a respiração deve ser assistida e controlada, como adequado. Deve ser mantida a temperatura corporal adequada e a ingestão de líquidos.

Se ocorrer hipotensão grave ou persistente, deve ser considerada hipovolémia, e a condição deve ser controlada com uma adequada terapêutica parentérica de fluídos.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Analgésicos, Opioides. Código ATC N02AB03.

Mecanismo de ação

O fentanilo é um analgésico opioide, que interage predominantemente com o recetor- μ opioide, como agonista puro com baixa afinidade para os recetores opioides δ e κ . A ação terapêutica primária é a analgesia. Os efeitos farmacológicos secundários são a depressão respiratória, bradicardia, hipotermia, obstipação, miose, dependência física e euforia.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança de Instanyl (50, 100 e 200 microgramas) foram avaliadas em dois ensaios controlados com placebo, cruzados, duplamente cegos e aleatorizados, em 279 doentes adultos com cancro com tolerância aos opioides (idade 32-86 anos) com dor intercorrente. Os doentes tiveram uma média de 1 a 4 episódios por dia, enquanto foi administrada a terapêutica opioide de manutenção. Os

doentes do segundo estudo participaram anteriormente no estudo farmacocinético de Instanyl ou no primeiro estudo.

Os ensaios clínicos demonstraram a eficácia e segurança de Instanyl. Não foi estabelecida uma relação clara entre a dose de manutenção de opioides e a dose de Instanyl; no entanto, no segundo estudo, houve uma tendência nos doentes a receber uma baixa dose de manutenção de opioides de conseguirem alcançar o alívio efetivo da dor com uma baixa dosagem de Instanyl, em comparação com doentes a receberem doses mais elevadas de dose de manutenção de opioides. Esta observação foi mais evidente nos doentes que receberam a dose de 50 microgramas de Instanyl.

Nos ensaios clínicos em doentes com cancro, as dosagens mais frequentemente utilizadas foram 100 e 200 microgramas; no entanto, os doentes devem ser titulados para a dose ótima de Instanyl para tratar a dor intercorrente no cancro (ver secção 4.2).

Todas as três dosagens de Instanyl demonstraram uma maior diferença de intensidade de dor em 10 minutos (PID₁₀), estatisticamente significativa ($p < 0,001$), em comparação com o placebo. Além disso, o Instanyl foi significativamente superior ao placebo no alívio da dor intercorrente aos 10,20,40 e 60 minutos após a administração. Os resultados do resumo de PID aos 60 minutos (SPID₀₋₆₀) demonstraram que todas as dosagens de Instanyl tinham resultados de SPID₀₋₆₀ médios significativamente superiores em comparação com o placebo ($p < 0,001$), revelando melhor alívio de dor com o Instanyl, em comparação com placebo durante 60 minutos.

A segurança e eficácia de Instanyl foram avaliadas em doentes a tomarem o fármaco no início do episódio de dor intercorrente. Instanyl não deve ser usado com objetivo preventivo.

A experiência clínica com Instanyl é limitada em doentes com tratamento opioide de fundo equivalente a ≥ 500 mg/dia de morfina ou ≥ 200 microgramas/hora de fentanilo por via transdérmica.

Não foram avaliadas em ensaios clínicos doses de Instanyl superiores a 400 microgramas.

Os opiáceos podem influenciar os eixos hipotalâmico-pituitário-suprarrenal ou –gonadal. Algumas alterações que podem ser observadas incluem um aumento da prolactina sérica e uma diminuição do cortisol e da testosterona no plasma. Podem manifestar-se sinais e sintomas clínicos devido a estas alterações hormonais.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O fentanilo é altamente lipofílico. O fentanilo apresenta uma cinética de distribuição de três compartimentos. Dados em animais mostram que após absorção, o fentanilo é rapidamente distribuído no cérebro, coração, pulmões, rins e baço, seguido de uma lenta redistribuição nos músculos e gordura. A ligação do fentanilo às proteínas plasmáticas é aproximadamente 80%. A biodisponibilidade absoluta do Instanyl é aproximadamente 89%.

Dados clínicos mostram que o fentanilo é absorvido muito rapidamente através da mucosa nasal. A administração de Instanyl em doses únicas, variando entre 50 e 200 microgramas de fentanilo por dose, em doentes com cancro tolerantes aos opioides, produz um rápido nível de C_{max} de 0,35 a 1,2 ng/ml. Os T_{max} medianos correspondentes são 12-15 minutos. No entanto, foram observados valores mais elevados para T_{max} num estudo de proporcionalidade de dose em voluntários saudáveis.

Distribuição

Após administração intravenosa de fentanilo, a semivida de distribuição é aproximadamente 6 minutos e observa-se uma semivida semelhante após a administração nasal de Instanyl. A semivida de eliminação é aproximadamente 3-4 horas para Instanyl em doentes com cancro.

Biotransformação

O fentanilo é inicialmente metabolizado no fígado através do CYP3A4. O principal metabolito, norfentanilo é inativo.

Eliminação

Cerca de 75% de fentanilo é excretado na urina, maioritariamente na forma de metabolitos inativos, com menos de 10% como substância ativa inalterada. Cerca de 9% da dose é recuperada nas fezes principalmente, na forma de metabolitos.

Linearidade

O Instanyl apresenta cinética linear. A linearidade de dose de 50 microgramas a 400 microgramas de Instanyl foi demonstrada em indivíduos saudáveis.

Foi realizado um estudo de interação fármaco-fármaco com um vasoconstritor nasal (oximetazolina). Indivíduos com rinite alérgica receberam oximetazolina solução de pulverização nasal, uma hora antes de Instanyl. Foi alcançada biodisponibilidade comparável de fentanilo com e sem oximetazolina, enquanto a C_{max} de Instanyl diminuiu e a T_{max} aumentou duplamente quando se administrou oximetazolina. A extensão total da exposição de fentanilo em indivíduos com rinite alérgica sem tratamento anterior, com vasoconstricção nasal, é comparável à extensão em indivíduos saudáveis. Deve ser evitada a utilização concomitante de vasoconstritor nasal (ver secção 4.5)

Bioequivalência

Um estudo farmacocinético demonstrou que Instanyl pulverização nasal unidose e multidose são bioequivalentes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e carcinogenicidade.

Num estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário prematuro em ratos, foi observado um efeito na população masculina em doses elevadas (300 µg/kg/dia, subcutânea) e que é coerente com o efeito sedativo de fentanilo em estudos em animais. Além disso, os estudos em fêmeas de rato revelaram fertilidade reduzida e aumento da mortalidade embrionária. Estudos mais recentes mostraram que os efeitos sobre o embrião se deveram a toxicidade materna e não a efeitos diretos da substância sobre o embrião em desenvolvimento. Num estudo de desenvolvimento pré- e pós-natal, a taxa de sobrevivência da descendência foi significativamente reduzida a doses que reduziram ligeiramente o peso materno. Este efeito pode ter-se devido quer a uma alteração nos cuidados maternos quer a um efeito direto do fentanilo sobre as crias. Não se observaram efeitos sobre o desenvolvimento somático e o comportamento da descendência. Não se demonstraram efeitos teratogénicos.

Os estudos de tolerância local com Instanyl em mini-porcos demonstraram que a administração de Instanyl foi bem tolerada.

Estudos de carcinogenicidade (bioanálise alternativa dérmica de 26 semanas em ratos transgénicos Tg.AC; estudo de carcinogenicidade subcutâneo de dois anos em ratos) com fentanilo não revelaram quaisquer descobertas indicativas do potencial oncogénico. A avaliação de cortes de cérebro obtidos num estudo de carcinogenicidade em ratos revelou lesões cerebrais em animais aos quais se administraram doses elevadas de citrato de fentanilo. Desconhece-se qual é a relevância destas observações para o ser humano.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Fosfato monossódico di-hidratado
Fosfato dissódico di-hidratado
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Instanyl 50 microgramas solução para pulverização nasal, recipiente unidose
23 meses.

Instanyl 100 microgramas solução para pulverização nasal, recipiente unidose
3 anos

Instanyl 200 microgramas solução para pulverização nasal, recipiente unidose
42 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.
Manter o blister dentro da embalagem exterior. Manter armazenado na posição vertical.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Recipiente unidose consistindo de um frasco (vidro Tipo I claro) integrado num frasco nebulizador de polipropileno, acondicionados em blister resistente a crianças.

Dimensão de embalagens: 2, 6, 8 e 10 frascos de dose única.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Cada frasco de dose única contém apenas uma dose. O frasco de dose única não deve ser testado antes da utilização.

Devido à possível utilização incorreta de fentanilo, os frascos de dose única para pulverização nasal não utilizadas devem ser repostos sistemática e adequadamente no blister resistente a crianças e eliminados de acordo com as exigências locais ou devolvidas à farmácia.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Instanyl 50 microgramas solução para pulverização nasal, recipiente unidose
EU/1/09/531/010-013

Instanyl 100 microgramas solução para pulverização nasal, recipiente unidose
EU/1/09/531/014-017

Instanyl 200 microgramas solução para pulverização nasal, recipiente unidose
EU/1/09/531/018-021

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de julho de 2009

Data da última renovação: 01 de julho de 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Instanyl 50 microgramas/dose de solução para pulverização nasal
Instanyl 100 microgramas/dose de solução para pulverização nasal
Instanyl 200 microgramas/dose de solução para pulverização nasal

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Instanyl 50 microgramas/dose de solução para pulverização nasal

Cada ml de solução contém citrato de fentanilo equivalente a 500 microgramas de fentanilo.
1 dose (100 microlitros) contém 50 microgramas de fentanilo.

Instanyl 100 microgramas/dose de solução para pulverização nasal

Cada ml de solução contém citrato de fentanilo equivalente a 1 000 microgramas de fentanilo.
1 dose (100 microlitros) contém 100 microgramas de fentanilo

Instanyl 200 microgramas/dose de solução para pulverização nasal

Cada ml de solução contém citrato de fentanilo equivalente a 2 000 microgramas de fentanilo.
1 dose (100 microlitros) contém 200 microgramas de fentanilo

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para pulverização nasal (pulverização nasal) DoseGuard.
Solução incolor, límpida.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Instanyl é indicado para o tratamento da dor intercorrente em adultos que estejam já a fazer terapêutica opioide de manutenção para a dor oncológica crónica. A dor intercorrente é uma exacerbação transitória da dor, que ocorre num quadro de dor persistente que, de outra forma, está controlada. Os doentes a fazer terapêutica opioide de manutenção são aqueles que estão a tomar pelo menos 60 mg de morfina oral por dia, pelo menos 25 microgramas de fentanilo transdérmico por hora, pelo menos 30 mg de oxicodona por dia, pelo menos 8 mg de hidromorfona oral por dia ou uma dose equianalgésica de outro opioide durante uma semana ou mais.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e permanecer sob orientação de um médico com experiência na gestão da terapêutica com opioides em doentes com cancro. Os médicos devem ter presente o potencial de abuso, má utilização, dependência e sobredosagem do fentanilo (ver secção 4.4).

Posologia

Para cada doente individualmente, deve ser feita a titulação de uma dose até proporcionar uma analgesia adequada com reações adversas toleráveis. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante o processo de titulação. A titulação para uma dose superior exige o contacto com um profissional de saúde. Na ausência de um controlo adequado da dor, deve ter-se em consideração a possibilidade de hiperalgesia, tolerância e progressão da doença subjacente (ver secção 4.4).

A dose de Instanyl para o tratamento da dor intercorrente foi independente da dose diária de manutenção do opioide nos ensaios clínicos (ver secção 5.1).

Dose diária máxima: Tratamento até quatro episódios de dor intercorrente cada um com não mais do que duas doses separadas por pelo menos 10 minutos.

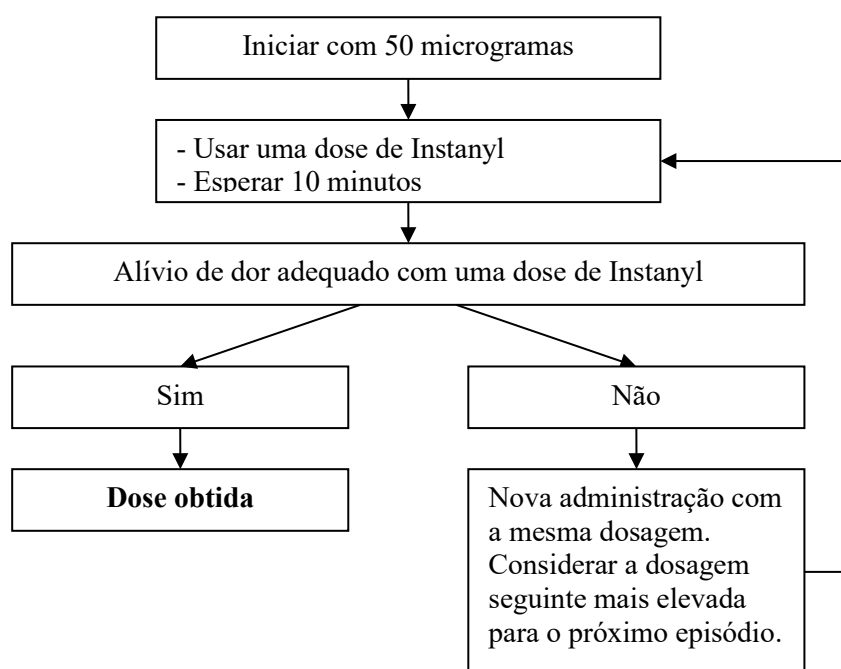
Os doentes devem esperar 4 horas antes de tratar outro episódio de dor intercorrente com Instanyl durante tanto a terapêutica de titulação como a de manutenção. Em circunstâncias excepcionais em que ocorre um novo episódio mais cedo, os doentes podem usar o Instanyl para o tratar, mas devem aguardar pelo menos 2 horas antes de o fazerem. Deve ser considerado o reajuste da terapêutica opioide de suporte após a reavaliação da dor, caso os doentes apresentem frequentemente episódios de dor intercorrente com intervalos inferiores a 4 horas ou mais do que quatro episódios de dor intercorrente por cada 24 horas.

Titulação da dose

Antes de iniciar a titulação de dose do Instanyl dos doentes, espera-se que o quadro de dor persistente seja controlado pelo uso de terapêutica crónica de opioides, e que tenham no máximo quatro episódios de dor intercorrente por dia.

Método de titulação

A dose inicial deve ser uma dose de 50 microgramas numa narina, titulando no sentido ascendente conforme o necessário ao longo do intervalo de dosagens disponíveis (50, 100 e 200 microgramas). Caso não se alcance uma analgesia adequada, pode ser administrada a mesma dose, pelo menos após 10 minutos. Cada etapa de titulação (dosagem) deve ser avaliada em vários episódios.



Terapêutica de manutenção

Assim que tiver sido estabelecida uma dose de acordo com as etapas acima descritas, o doente deve continuar a tomar essa dose de Instanyl. Se o alívio da dor for insuficiente, pode repetir-se a mesma dosagem após pelo menos 10 minutos.

Reajuste da dose

Geralmente, a dose de manutenção de Instanyl deve ser aumentada quando um doente precisa de mais do que uma dose por episódio de dor intercorrente para vários episódios consecutivos.

Deve ser considerado o reajuste da terapêutica opioide de suporte, após a reavaliação da dor, caso os doentes apresentem frequentemente episódios de dor intercorrente com intervalos inferiores a 4 horas ou mais do que quatro episódios de dor intercorrente por cada 24 horas.

Se as reações adversas forem persistentes ou intoleráveis, a dosagem deve ser reduzida ou o tratamento com Instanyl deve ser substituído por outros analgésicos.

Duração e objetivos do tratamento

Antes de iniciar o tratamento com Instanyl, deve ser acordada, em conjunto com o doente, uma estratégia de tratamento que inclua a duração e os objetivos do tratamento, bem como um plano para o fim do tratamento, de acordo com as diretrizes para o tratamento da dor. Durante o tratamento, deve existir um contacto frequente entre o médico e o doente para avaliar a necessidade de continuação do tratamento, considerar a descontinuação do tratamento e ajustar as dosagens, se necessário. Na ausência de um controlo adequado da dor, deve ser considerada a possibilidade de hiperalgesia, tolerância e progressão de doença subjacente (ver secção 4.4). O Instanyl não deverá ser usado durante mais tempo do que o necessário.

Suspensão da terapêutica

Instanyl deve ser descontinuado imediatamente se o doente deixar de apresentar episódios de dor intercorrente. O tratamento para a dor de base persistente deve ser mantido como descrito.

Se for necessária a descontinuação de todas as terapêuticas opioides, o doente deve ser rigorosamente acompanhado pelo médico, uma vez que é necessário o decréscimo da titulação gradual de opioides, a fim de evitar a possibilidade de efeitos de privação abruptos.

Populações especiais

População idosa e caquética

Os dados disponíveis sobre a farmacocinética, eficácia e segurança são insuficientes para a utilização de Instanyl em doentes com idade superior a 65 anos. Os doentes idosos podem ter uma depuração reduzida, uma semivida prolongada e maior sensibilidade ao fentanilo do que os doentes mais jovens. Os dados disponíveis sobre a farmacocinética são insuficientes para a utilização de fentanilo em doentes caquéticos (debilitados). Os doentes caquéticos podem ter uma depuração reduzida do fentanilo. Consequentemente, deve ser tomado cuidado no tratamento de doentes idosos, caquéticos ou debilitados.

Nos ensaios clínicos, houve uma tendência nos doentes idosos para fazer a titulação para uma dose efetiva mais baixa do que doentes com idade inferior a 65 anos. Deve existir um cuidado adicional na titulação da dose de Instanyl em doentes idosos.

Afeção hepática

Instanyl deve ser administrado com cuidado a doentes com disfunção hepática moderada ou grave (ver secção 4.4).

Compromisso renal

Instanyl deve ser administrado cautelosamente a doentes com disfunção renal moderada ou grave (ver secção 4.4).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Instanyl em crianças com idade inferior a 18 anos ainda não foram estabelecidas.

Não estão disponíveis quaisquer dados.

Modo de administração

Instanyl destina-se apenas a utilização nasal.

Recomenda-se que o doente esteja sentado ou se mantenha em pé durante a administração de Instanyl. É necessário limpar a extremidade da embalagem da solução para pulverização nasal após cada utilização.

Instanyl integra um dosímetro eletrónico e contém um período de bloqueio entre doses para minimizar o risco de sobredosagem acidental, utilização indevida ou utilização excessiva, e para oferecer algumas garantias aos doentes relativamente a estes riscos. Após a administração de duas doses no período de 60 minutos, o Instanyl bloqueia por um período de 2 horas a partir da primeira dose tomada, antes que outra dose possa ser administrada.

Precauções que devem ser tomadas antes de manusear ou administrar o medicamento

Antes de utilizar Instanyl pela primeira vez, o pulverizador nasal deve ser pressionado. É necessária uma sequência de preparação de 5 pulverizações da embalagem da solução de pulverização nasal, indicadas por “P5”, “P4”, “P3”, “P2” e “P1” no visor.

Se o produto não tiver sido usado durante um período superior a sete dias, o pulverizador nasal tem que ser pressionado de forma a funcionar, antes de ser tomada a dose seguinte, o que é indicado pela letra “P” no visor.

Durante o processo de preparação, será expelido produto. Por isso, deverá ser indicado ao doente que a preparação deverá ser realizada numa zona com boa ventilação, sem que esteja direcionada para o doente e para outras pessoas e longe de superfícies e objetos com os quais outras pessoas possam entrar em contacto, em especial crianças.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Doentes sem terapêutica de manutenção com opioides, dado haver um risco aumentado de depressão respiratória.

Tratamento de dor aguda, que não dor disruptiva.

Doentes a serem tratados com medicamentos que contenham oxibato de sódio.

Depressão respiratória grave ou quadros clínicos com obstrução pulmonar grave.

Radioterapia facial anterior.

Episódios recorrentes de epistaxe (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Devido aos riscos, incluindo os resultados fatais, associados à exposição acidental, à utilização incorreta e ao abuso, os doentes e os seus prestadores de cuidados devem ser aconselhados a manter Instanyl num local seguro e não acessível a terceiros.

Depressão respiratória

Pode ocorrer depressão respiratória clinicamente significativa associada ao uso de fentanilo, e os doentes devem ser observados em relação a este efeito. Doentes com dor que recebem terapêutica opioide crónica, desenvolvem tolerância à depressão respiratória, e portanto, o risco de depressão respiratória nestes doentes pode ser reduzido. A utilização concomitante de depressores do sistema nervoso central pode aumentar o risco de depressão respiratória (ver secção 4.5).

Doença pulmonar crónica

Em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica, o fentanilo pode ter reações adversas mais graves. Nestes doentes, os opioides podem diminuir a capacidade respiratória.

Risco de utilização concomitante de medicamentos sedativos, como benzodiazepinas ou medicamentos relacionados

A utilização concomitante de Instanyl e medicamentos sedativos, como benzodiazepinas ou medicamentos relacionados, poderá resultar em sedação, depressão respiratória, coma e morte. Devido a estes riscos, a prescrição concomitante com estes medicamentos sedativos deverá ser reservada para doentes para os quais não são possíveis opções de tratamento alternativas. Caso seja tomada uma

decisão para a prescrição concomitante de Instanyl com medicamentos sedativos, deverá ser usada a dose eficaz mais baixa e a duração do tratamento deverá ser tão breve quanto possível. Os doentes deverão ser seguidos de perto em relação a sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação. Por isso, é veementemente recomendado que os doentes e respetivos cuidadores sejam informados de forma a estarem cientes destes sintomas (ver secção 4.5).

Compromisso renal ou afeção hepática

O fentanilo deve ser administrado com precaução a doentes com disfunção hepática ou renal moderada a grave. Não foi avaliada a influência da disfunção hepática e renal na farmacocinética do Instanyl; contudo, quando administrado por via intravenosa, a depuração do fentanilo mostrou estar alterada na disfunção hepática e renal, devido a alterações na depuração metabólica e nas proteínas plasmáticas.

Pressão intracraniana aumentada

O fentanilo deve ser administrado com cuidado em doentes com evidência de pressão intracraniana aumentada ou consciência diminuída ou coma.

Instanyl deve ser usado com precaução em doentes com tumor cerebral ou lesão encefálica.

Doença cardíaca

A utilização de fentanilo pode estar associada a bradicardia. O fentanilo deve, conseqüentemente, ser utilizado com precaução em doentes com bradiarritmias anteriores ou pré-existentes. Os opióides podem causar hipotensão, especialmente em doentes com hipovolemia. Instanyl deve ser usado com precaução em doentes com hipotensão e/ou hipovolemia.

Síndrome serotoninérgica

Aconselha-se precaução quando Instanyl é coadministrado com medicamentos que afetam os sistemas neurotransmissores serotoninérgicos.

O desenvolvimento de uma síndrome serotoninérgica, potencialmente fatal, pode ocorrer com a utilização concomitante de medicamentos serotoninérgicos tais como os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) e os Inibidores da Recaptação da Serotonina e da Norepinefrina (IRSN), e com medicamentos que alteram o metabolismo da serotonina (incluindo os Inibidores da Monoamino Oxidase [IMAO]). Isto pode ocorrer na dose recomendada.

A síndrome serotoninérgica pode incluir alterações do estado mental (p. ex., agitação, alucinações, coma), instabilidade do sistema autónomo (p. ex., taquicardia, tensão arterial lábil, hipertermia), anomalias neuromusculares (p. ex., hiperreflexia, descoordenação, rigidez) e/ou sintomas gastrointestinais (p. ex., náuseas, vômitos, diarreia).

No caso de suspeita de síndrome serotoninérgica, o tratamento com Instanyl deve ser descontinuado.

Hiperalgesia

Assim como com outros opiáceos, em caso de um controlo insuficiente da dor em resposta a um aumento da dose de fentanilo, deve ter-se em consideração a possibilidade de hiperalgesia induzida por opiáceos. Pode haver indicação para uma redução da dose ou para a descontinuação do fentanilo ou a revisão do tratamento.

Condições nasais

Se o doente apresentar episódios recorrentes de epistaxe ou desconforto nasal enquanto estiver a tomar Instanyl, deve ser considerada uma forma de administração alternativa para o tratamento da dor intercorrente.

Gripe comum

A extensão total da exposição ao fentanilo em indivíduos com gripe comum sem tratamento anterior com vasoconstritor nasal é comparável à extensão em indivíduos saudáveis. Para a utilização concomitante de vasoconstritor nasal ver secção 4.5.

Tolerância e distúrbio de utilização de opioides (abuso e dependência)

Podem desenvolver-se tolerância e dependência física e/ou psicológica com a administração repetida de opioides como o fentanilo.

A utilização repetida de Instanyl pode levar ao Distúrbio de Utilização de Opioides (DUO). Uma dose mais elevada e uma duração mais longa do tratamento com opioides podem aumentar o risco de desenvolvimento de DUO. O abuso ou má utilização intencional de Instanyl pode resultar em sobredosagem e/ou morte. O risco de desenvolver DUO é maior em doentes com historial pessoal ou familiar (pais ou irmãos) de perturbações de utilização de substâncias (incluindo perturbação de consumo de álcool), em consumidores habituais de tabaco ou em doentes com historial de outros problemas de saúde mental (por exemplo, depressão major, ansiedade e perturbação da personalidade).

Antes de iniciar o tratamento com Instanyl e durante o tratamento, devem ser acordados com o doente os objetivos do tratamento e um plano de descontinuação (ver secção 4.2). Antes e durante o tratamento, o doente também deve ser informado dos riscos e sinais de DUO. Se estes sinais ocorrerem, os doentes devem ser aconselhados a contactar o seu médico.

Os doentes irão necessitar de monitorização em relação a sinais de comportamento de procura de medicamentos (por exemplo, pedidos demasiado precoces para reabastecimento). Isto inclui revisão de opioides concomitantes e medicamentos psicoativos (como benzodiazepinas). Para os doentes com sinais e sintomas de DUO, deverá considerar-se a consulta com um especialista em adição.

Sintomas de privação

Sintomas de privação podem ser desencadeados através da administração de substâncias com atividade antagonista opioide, p. ex., naloxona, ou analgésicos agonistas/antagonistas mistos (p. ex.: pentazocina, butorfanol, buprenorfina, nalbufina).

Perturbações na respiração relacionadas com o sono

Os opioides podem provocar perturbações na respiração relacionadas com o sono, incluindo apneia central do sono (ACS) e hipoxemia relacionada com o sono. A utilização de opioides aumenta o risco de ACS de forma dependente da dose. Nos doentes que apresentem ACS, considere diminuir a dose total de opioides.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O uso concomitante de medicamentos que contenham oxibato de sódio e fentanilo é contraindicado (ver secção 4.3).

A coadministração de fentanilo com um agente serotoninérgico, como um Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina (ISRS), um Inibidor da Recaptação da Serotonina e da Norepinefrina (IRSN) ou um Inibidor da Monoamino Oxidase (IMAO), pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica, potencialmente fatal.

Instanyl não é recomendado em doentes que tenham feito Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAOs) num prazo de 14 dias, visto ter sido descrita potenciação grave e imprevisível pelos inibidores da MAO, com analgésicos opioides.

O fentanilo é metabolizado principalmente através do sistema da isoenzima 3A4 do citocromo humano

P450 (CYP3A4); por conseguinte, poderão ocorrer interações potenciais quando Instanyl é administrado em simultâneo com medicamentos que afetem a atividade do CYP3A4. A coadministração com medicamentos que induzam a atividade do 3A4 poderá reduzir a eficácia de Instanyl. O uso concomitante de Instanyl com fortes inibidores do CYP3A4 (p. ex., ritonavir, cetoconazol, itraconazol, troleandomicina, claritromicina e nelfinavir) ou inibidores moderados do CYP3A4 (p. ex., amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir e verapamilo) poderá resultar em concentrações plasmáticas aumentadas de fentanilo, causando reações adversas potencialmente graves ao fármaco, incluindo depressão respiratória fatal. Os doentes medicados com Instanyl concomitantemente com inibidores moderados ou fortes do CYP3A4 devem ser cuidadosamente monitorizados por um período de tempo alargado. O aumento da dose deve efetuar-se cautelosamente.

Num estudo de interação farmacocinética, foi demonstrado que a concentração plasmática máxima do fentanilo administrado por via nasal estava reduzida em cerca de 50% através do uso concomitante de oximetazolina, enquanto que o tempo para alcançar a C_{max} (T_{max}) era duas vezes superior. Isto pode reduzir a eficácia do fentanilo. É aconselhável evitar a utilização concomitante de descongestionantes nasais (ver secção 5.2).

O uso concomitante de Instanyl com outros depressores do sistema nervoso central (incluindo outros opioides, sedativos, hipnóticos, agentes de anestesia geral, fenotiazinas, tranquilizantes, anti-histamínicos sedativos e álcool), relaxantes da musculatura esquelética e gabapentinoides (gabapentina e pregabalina) poderá produzir efeitos depressivos aditivos: pode ocorrer hipoventilação, hipotensão, sedação profunda, depressão respiratória, coma ou morte. Logo, a utilização concomitante de qualquer um destes medicamentos com Instanyl exige cuidados especiais e observação do doente.

A utilização concomitante de opioides com medicamentos sedativos, como benzodiazepinas ou medicamentos relacionados, aumenta o risco de sedação, depressão respiratória, coma e morte devido ao efeito depressor no SNC aditivo. A dose e duração da utilização concomitante deverão ser limitadas (ver secção 4.4).

Não é recomendada a utilização concomitante de agonistas/antagonistas opioides parciais (p. ex., buprenorfina, nalbufina, pentazocina). Estes têm afinidade elevada para os recetores opioides com atividade intrínseca relativamente baixa e, por conseguinte, antagonizam parcialmente o efeito analgésico de fentanilo e podem induzir sintomas de abstinência em doentes dependentes de opioides.

A utilização concomitante de Instanyl com outros medicamentos (outros para além de oximetazolina) administrados por via nasal não foi avaliada em ensaios clínicos. É aconselhável que sejam consideradas formas de administração alternativas para o tratamento concomitante de doenças que ocorrem simultaneamente e que podem ser tratadas por administração nasal.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre o uso de fentanilo em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Instanyl não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que tal seja claramente necessário e que os benefícios sejam superiores aos riscos.

Em recém-nascidos, o fentanilo poderá causar síndrome de abstinência pós tratamento prolongado. Recomenda-se que não se utilize fentanilo durante as dores e o trabalho de parto (incluindo cesariana) porque fentanilo atravessa a placenta e poderá causar depressão respiratória no recém-nascido (neonato). Se tiver sido administrado Instanyl, deve encontrar-se prontamente disponível um antídoto para a criança.

Amamentação

O fentanilo passa para o leite materno e poderá causar sedação e depressão respiratória no recém-nascido. O fentanilo não deve ser utilizado por mulheres em aleitamento e o aleitamento apenas deve ser reiniciado depois de terem passado, pelo menos, 5 dias desde a última administração de fentanilo.

Fertilidade

Não existem disponíveis dados sobre a fertilidade humana. Em estudos em animais, a fertilidade masculina e feminina foi diminuída em doses sedativas (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, os analgésicos opioides diminuem a capacidade mental e/ou física necessárias para a condução ou utilização de máquinas. Os doentes em tratamento com Instanyl devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas. Instanyl pode causar sonolência, tonturas ou perturbações visuais ou outras reações adversas que podem afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Devem ser esperadas as reações adversas típicas dos opioides durante a utilização de Instanyl. Frequentemente, a maioria destas reações adversas cessarão ou diminuirão de intensidade com o uso continuado do medicamento. As reações adversas mais graves são a depressão respiratória (conduzindo potencialmente a apneia ou a paragem respiratória), depressão circulatória, hipotensão e choque, e todos os doentes devem ser atentamente monitorizados quanto a estas reações.

As reações adversas consideradas como sendo pelo menos possivelmente relacionadas com o tratamento de ensaios clínicos com Instanyl estão incluídas na tabela seguinte.

Lista tabelada das reações adversas

São usadas as seguintes categorias para ordenar os efeitos indesejáveis pela frequência da ocorrência: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); e muito raros ($< 1/10.000$), desconhecidos (não podem ser avaliados a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade, dentro de cada classe de frequência.

As reações adversas abaixo indicadas ocorreram com Instanyl e/ou com outros compostos contendo fentanilo durante estudos clínicos e na experiência pós-comercialização:

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecidos
Doenças do sistema imunitário			Choque anafilático, reação anafilática, hipersensibilidade
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia	Alucinação, delirium, toxicod dependência (adição), abuso de drogas
Doenças do sistema nervoso	Sonolência, tonturas, cefaleia	Sedação, mioclonia, parestesia, disastesia, disgeusia	Convulsões, perda de consciência
Afeções do ouvido e do labirinto	Vertigem	Desconforto auricular	
Perturbações cardíacas		Hipotensão	
Perturbações vasculares	Rubor, afrontamento		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Irritação da garganta	Depressão respiratória, epistaxe, úlcera nasal, rinorreia	Perfuração do septo nasal, dispneia
Doenças gastrointestinais	Náuseas, vômitos	Obstipação, estomatite, boa seca	Diarreia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Hiperidrose	Prurido generalizado	
Perturbações de ordem geral e alterações no local de administração		Febre	Fadiga, mal-estar geral, edema periférico, síndrome de privação*, síndrome de privação do recém-nascido, tolerância ao medicamento
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			Queda

*foram observados sintomas de privação de opioides como náuseas, vômitos, diarreia, ansiedade, arrepios, tremor e sudorese com fentanilo por via transmucosa

Descrição de reações adversas selecionadas

Tolerância

Pode desenvolver-se tolerância com o uso repetido.

Toxicod dependência

A utilização repetida do Instanyl pode provocar dependência do medicamento, mesmo em doses terapêuticas. O risco de dependência do medicamento pode variar em função dos fatores de risco individuais do doente, da dosagem e da duração do tratamento com opioides (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Espera-se que os sinais e sintomas da sobredosagem de fentanilo sejam uma extensão das suas ações farmacológicas p. ex.: letargia, coma e depressão respiratória grave. Outros sinais podem ser hipotermia, tônus muscular diminuído, bradicardia e hipotensão. Sinais de toxicidade são sedação profunda, ataxia, miose, convulsões e depressão respiratória, que é o principal sintoma. Foi também observada leucoencefalopatia tóxica com sobredosagem de fentanilo.

Foram observados casos de respiração de Cheynes-Stokes em casos de sobredosagem com fentanilo, especialmente em doentes com histórico de insuficiência cardíaca.

Tratamento

Para o tratamento de depressão respiratória devem ser iniciadas medidas imediatas, incluindo estimulação física ou verbal do doente. Estas ações podem ser seguidas por administração de um antagonista opioide específico, como a naloxona. A depressão respiratória após uma sobredosagem pode prolongar a duração da ação do antagonista opioide. A semivida do antagonista pode ser curta, e consequentemente, pode ser necessária a administração repetida ou infusão contínua. A anulação do efeito narcótico pode originar início de dor aguda e libertação de catecolaminas.

Se a situação clínica permitir, deve ser estabelecida e mantida uma ventilação assistida, possivelmente com ventilação orofaríngea ou tubo endotraqueal, e deve ser administrado oxigénio, e a respiração deve ser assistida e controlada, como adequado. Deve ser mantida a temperatura corporal adequada e a ingestão de líquidos.

Se ocorrer hipotensão grave ou persistente, deve ser considerada hipovolémia, e a condição deve ser controlada com uma adequada terapêutica parentérica de fluídos.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Analgésicos, Opioides. Código ATC N02AB03.

Mecanismo de ação

O fentanilo é um analgésico opioide, que interage predominantemente com o recetor- μ opioide, como agonista puro com baixa afinidade para os recetores opioides δ e κ . A ação terapêutica primária é a analgesia. Os efeitos farmacológicos secundários são a depressão respiratória, bradicardia, hipotermia, obstipação, miose, dependência física e euforia.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança de Instanyl (50, 100 e 200 microgramas) foram avaliadas em dois ensaios controlados com placebo, cruzados, duplamente cegos e aleatorizados, em 279 doentes adultos com cancro com tolerância aos opioides (idade 32-86 anos) com dor intercorrente. Os doentes tiveram uma média de 1 a 4 episódios por dia, enquanto foi administrada a terapêutica opioide de manutenção. Os

doentes do segundo estudo participaram anteriormente no estudo farmacocinético de Instanyl ou no primeiro estudo.

Os ensaios clínicos demonstraram a eficácia e segurança de Instanyl. Não foi estabelecida uma relação clara entre a dose de manutenção de opioides e a dose de Instanyl; no entanto, no segundo estudo, houve uma tendência nos doentes a receber uma baixa dose de manutenção de opioides de conseguirem alcançar o alívio efetivo da dor com uma baixa dosagem de Instanyl, em comparação com doentes a receberem doses mais elevadas de dose de manutenção de opioides. Esta observação foi mais evidente nos doentes que receberam a dose de 50 microgramas de Instanyl.

Nos ensaios clínicos em doentes com cancro, as dosagens mais frequentemente utilizadas foram 100 e 200 microgramas; no entanto, os doentes devem ser titulados para a dose ótima de Instanyl para tratar a dor intercorrente no cancro (ver secção 4.2).

Todas as três dosagens de Instanyl demonstraram uma maior diferença de intensidade de dor em 10 minutos (PID₁₀), estatisticamente significativa ($p < 0,001$), em comparação com o placebo. Além disso, o Instanyl foi significativamente superior ao placebo no alívio da dor intercorrente aos 10,20,40 e 60 minutos após a administração. Os resultados do resumo de PID aos 60 minutos (SPID₀₋₆₀) demonstraram que todas as dosagens de Instanyl tinham resultados de SPID₀₋₆₀ médios significativamente superiores em comparação com o placebo ($p < 0,001$), revelando melhor alívio de dor com o Instanyl, em comparação com placebo durante 60 minutos.

A segurança e eficácia de Instanyl foram avaliadas em doentes a tomarem o fármaco no início do episódio de dor intercorrente. Instanyl não deve ser usado com objetivo preventivo.

A experiência clínica com Instanyl é limitada em doentes com tratamento opioide de fundo equivalente a ≥ 500 mg/dia de morfina ou ≥ 200 microgramas/hora de fentanilo por via transdérmica.

Não foram avaliadas em ensaios clínicos doses de Instanyl superiores a 400 microgramas.

Os opiáceos podem influenciar os eixos hipotalâmico-pituitário-suprarrenal ou –gonadal. Algumas alterações que podem ser observadas incluem um aumento da prolactina sérica e uma diminuição do cortisol e da testosterona no plasma. Podem manifestar-se sinais e sintomas clínicos devido a estas alterações hormonais.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O fentanilo é altamente lipofílico. O fentanilo apresenta uma cinética de distribuição de três compartimentos. Dados em animais mostram que após absorção, o fentanilo é rapidamente distribuído no cérebro, coração, pulmões, rins e baço, seguido de uma lenta redistribuição nos músculos e gordura. A ligação do fentanilo às proteínas plasmáticas é aproximadamente 80%. A biodisponibilidade absoluta do Instanyl é aproximadamente 89%.

Dados clínicos mostram que o fentanilo é absorvido muito rapidamente através da mucosa nasal. A administração de Instanyl em doses únicas, variando entre 50 e 200 microgramas de fentanilo por dose, em doentes com cancro tolerantes aos opioides, produz um rápido nível de C_{max} de 0,35 a 1,2 ng/ml. Os T_{max} medianos correspondentes são 12-15 minutos. No entanto, foram observados valores mais elevados para T_{max} num estudo de proporcionalidade de dose em voluntários saudáveis.

Distribuição

Após administração intravenosa de fentanilo, a semivida de distribuição é aproximadamente 6 minutos e observa-se uma semivida semelhante após a administração nasal de Instanyl. A semivida de eliminação é aproximadamente 3-4 horas para Instanyl em doentes com cancro.

Biotransformação

O fentanilo é inicialmente metabolizado no fígado através do CYP3A4. O principal metabolito, norfentanilo é inativo.

Eliminação

Cerca de 75% de fentanilo é excretado na urina, maioritariamente na forma de metabolitos inativos, com menos de 10% como substância ativa inalterada. Cerca de 9% da dose é recuperada nas fezes principalmente, na forma de metabolitos.

Linearidade

O Instanyl apresenta cinética linear. A linearidade de dose de 50 microgramas a 400 microgramas de Instanyl foi demonstrada em indivíduos saudáveis.

Foi realizado um estudo de interação fármaco-fármaco com um vasoconstritor nasal (oximetazolina). Indivíduos com rinite alérgica receberam oximetazolina solução de pulverização nasal, uma hora antes de Instanyl. Foi alcançada biodisponibilidade comparável de fentanilo com e sem oximetazolina, enquanto a C_{max} de Instanyl diminuiu e a T_{max} aumentou duplamente quando se administrou oximetazolina. A extensão total da exposição de fentanilo em indivíduos com rinite alérgica sem tratamento anterior, com vasoconstrição nasal, é comparável à extensão em indivíduos saudáveis. Deve ser evitada a utilização concomitante de vasoconstritor nasal (ver secção 4.5)

Bioequivalência

Um estudo farmacocinético demonstrou que Instanyl pulverização nasal unidose e multidose são bioequivalentes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e carcinogenicidade.

Num estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário prematuro em ratos, foi observado um efeito na população masculina em doses elevadas (300 µg/kg/dia, subcutânea) e que é coerente com o efeito sedativo de fentanilo em estudos em animais. Além disso, os estudos em fêmeas de rato revelaram fertilidade reduzida e aumento da mortalidade embrionária. Estudos mais recentes mostraram que os efeitos sobre o embrião se deveram a toxicidade materna e não a efeitos diretos da substância sobre o embrião em desenvolvimento. Num estudo de desenvolvimento pré- e pós-natal, a taxa de sobrevivência da descendência foi significativamente reduzida a doses que reduziram ligeiramente o peso materno. Este efeito pode ter-se devido quer a uma alteração nos cuidados maternos quer a um efeito direto do fentanilo sobre as crias. Não se observaram efeitos sobre o desenvolvimento somático e o comportamento da descendência. Não se demonstraram efeitos teratogénicos.

Os estudos de tolerância local com Instanyl em mini-porcos demonstraram que a administração de Instanyl foi bem tolerada.

Estudos de carcinogenicidade (bioanálise alternativa dérmica de 26 semanas em ratos transgénicos Tg.AC; estudo de carcinogenicidade subcutâneo de dois anos em ratos) com fentanilo não revelaram quaisquer descobertas indicativas do potencial oncogénico. A avaliação de cortes de cérebro obtidos num estudo de carcinogenicidade em ratos revelou lesões cerebrais em animais aos quais se administraram doses elevadas de citrato de fentanilo. Desconhece-se qual é a relevância destas observações para o ser humano.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Fosfato monossódico di-hidratado
Fosfato dissódico di-hidratado
Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.
Não congelar.
Manter o frasco armazenado na vertical.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Recipiente de polipropileno (PP) para pulverização nasal que consiste num frasco de vidro (vidro tipo 1 castanho) com bomba doseadora. O pulverizador nasal tem um visor eletrónico, um contabilizador de doses, um mecanismo de bloqueio integrado e uma tampa resistente a crianças.

Disponível nas seguintes apresentações:

Inстанyl 50 microgramas/dose de solução para pulverização nasal DoseGuard

3,2 ml contendo 1,60 mg de fentanilo, permitindo a libertação de 20 doses de 50 microgramas
4,3 ml contendo 2,15 mg de fentanilo, permitindo a libertação de 30 doses de 50 microgramas
5,3 ml contendo 2,65 mg de fentanilo, permitindo a libertação de 40 doses de 50 microgramas

Inстанyl 100 microgramas/dose de solução para pulverização nasal DoseGuard

3,2 ml contendo 3,20 mg de fentanilo, permitindo a libertação de 20 doses de 100 microgramas
4,3 ml contendo 4,30 mg de fentanilo, permitindo a libertação de 30 doses de 100 microgramas
5,3 ml contendo 5,30 mg de fentanilo, permitindo a libertação de 40 doses de 100 microgramas

Inстанyl 200 microgramas/dose de solução para pulverização nasal DoseGuard

3,2 ml contendo 6,40 mg de fentanilo, permitindo a libertação de 20 doses de 200 microgramas
4,3 ml contendo 8,60 mg de fentanilo, permitindo a libertação de 30 doses de 200 microgramas
5,3 ml contendo 10,60 mg de fentanilo, permitindo a libertação de 40 doses de 200 microgramas

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Devido à possível utilização incorreta de fentanilo, e à possível quantidade de solução residual, as soluções para pulverização nasal utilizadas e não utilizadas devem ser repostas sistemática e adequadamente de acordo com as exigências locais ou devolvidas à farmácia.

O recipiente da solução de pulverização nasal contém baterias. As baterias não podem ser substituídas.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Instanyl 50 microgramas/dose de solução para pulverização nasal
EU/1/09/531/023-025

Instanyl 100 microgramas/dose de solução para pulverização nasal
EU/1/09/531/027-029

Instanyl 50 microgramas/dose de solução para pulverização nasal
EU/1/09/531/031-033

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de julho de 2009

Data da última renovação: 01 de julho de 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(EIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Curida AS
Solbærvegen 5
NO-2409 Elverum
Noruega

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica especial e restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento do medicamento multidoso e unidoso em cada Estado Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve chegar a acordo sobre o material educacional final com a Autoridade Nacional Competente.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve assegurar que, todos os médicos, farmacêuticos e doentes que podem prescrever/dispensar/usar Instanyl recebem material educacional em relação à correta e segura utilização do produto.

O material educacional para doentes irá conter o seguinte:

- Folheto informativo para o doente
- Um guia para o doente/prestados de cuidados

- Informação de acesso digital melhorada

Guia para o doente/prestados de cuidados

- Instanyl deverá ser usado apenas quando os doentes/prestados de cuidados tiverem recebido informação adequada acerca da utilização do dispositivo e das precauções de segurança.
- Explicação da indicação.
- Explicação da dor intercorrente, perceção da dor dos doentes e respetivo tratamento.
- Explicação sobre a utilização “*off label*”, má utilização, abuso, erro de medicação, sobredosagem, morte e adição.
- Definição de um doente em risco de sobredosagem, abuso, má utilização, dependência e adição de forma a informar os prescritores/farmacêuticos.
- Não usar Instanyl para tratar qualquer outra dor passageira ou estado de dor e/ou para tratamento de mais de 4 episódios de dor oncológica intercorrente por dia (Secção 3 do FI).
- As formulações não são intermutáveis.
- Necessidade de referência ao prescritor/farmacêuticos em caso de dúvida.

Como usar o Instanyl

- Instruções para utilização do dispositivo de pulverização nasal.
- Instruções para abertura e fecho da caixa resistente a crianças (para o pulverizador nasal multidose), a tampa resistente a crianças (para o pulverizador nasal multidose DoseGuard) ou blister (para o pulverizador nasal unidose).
- Para o pulverizador nasal multidose e pulverizador nasal multidose DoseGuard: informações sobre o esquema de determinação da dose.
- Para o pulverizador nasal multidose ou pulverizador nasal multidose DoseGuard: todos os dispositivos não utilizados ou recipientes vazios devem ser devolvidos sistematicamente de acordo com os regulamentos locais
- Para o pulverizador nasal unidose todos os dispositivos não utilizados devem ser devolvidos sistematicamente de acordo com os regulamentos locais.
- Aconselhamento sobre como encontrar informação digital e vídeos com instruções.

O material educacional para o médico irá conter o seguinte:

- Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo
- Guia para o médico
- Lista de verificação de prescrição
- Informação de acesso digital melhorada

Guia para o médico

- Tratamento a ser iniciado/supervisionado por um médico experiente na gestão de terapêutica com opioides em doentes com cancro, em especial em relação à transição do hospital para casa.
- Explicação sobre utilizações “*off label*” (isto é, indicação, idade), e riscos graves de má utilização, abuso, erro de medicação, sobredosagem, morte e adição.
- Necessidade de comunicação entre doentes/prestadores de cuidados:
 - Gestão do tratamento e riscos de abuso e dependência.
 - Necessidade de revisão periódica pelos prescritores.
 - Recomendação de notificação de qualquer problema com a gestão do tratamento.
- Identificação e monitorização de doentes em risco de abuso ou má utilização antes e durante o tratamento para identificar as principais características da perturbação de utilização de opioides (PUS); distinguir as características dos efeitos secundários relacionados com opioides e perturbação de utilização de opioides.
- Importância de notificar utilização “*off label*”, má utilização, abuso, adição e sobredosagem.
- Necessidade de personalizar a terapêutica se for reconhecida PUS.

Os médicos prescritores de Instanyl pulverizador nasal devem selecionar criteriosamente os doentes e aconselhá-los sobre:

- Instruções para utilização do dispositivo de pulverização nasal.
- Instruções para abertura e fecho da caixa resistente a crianças (para o pulverizador nasal multidose), a tampa resistente a crianças (para o pulverizador nasal multidose DoseGuard) ou blister (para o pulverizador nasal unidose).
- Informação sobre o esquema de determinação da dose incluído na rotulagem e no material educacional para o pulverizador nasal multidose.
- Para o pulverizador nasal multidose e pulverizador nasal multidose (DoseGuard) todos os dispositivos não utilizados ou recipientes vazios devem ser devolvidos sistematicamente de acordo com os regulamentos locais.
- Para o pulverizador nasal unidose todos os dispositivos não utilizados devem ser devolvidos sistematicamente de acordo com os regulamentos locais.
- Nunca partilhar a medicação ou divergir do objetivo da sua utilização.
- Informação atualizada, incluindo hiperalgesia, utilização na gravidez, interações medicamentosas, como com benzodiazepinas, adição iatrogénica, suspensão da terapêutica e dependência.
- O médico prescritor deve usar a lista de verificação para médicos prescritores.

Lista de verificação de prescrição

Ações necessárias antes de prescrever o Instanyl. Por favor, cumpra todos os itens seguintes antes de prescrever Instanyl pulverização nasal de dose única ou multidose ou pulverizador nasal multidose DoseGuard:

- Certifique-se de que todos os elementos da indicação aprovada são cumpridos.
- Forneça instruções sobre a utilização da pulverização nasal ao doente e/ou prestador de cuidados.
- Apenas para pulverização nasal de dose única: aconselhe o doente sobre a natureza de utilização única da pulverização nasal (cada pulverização nasal contém uma dose e o êmbolo só deve ser pressionado uma vez depois de a ponta do pulverizador ser inserida no nariz; não deverá ser testado antes da utilização).
- Certifique-se de que o doente lê o folheto informativo incluso na embalagem de Instanyl.
- Dê ao doente a brochura do doente de Instanyl que cobre o seguinte:
 - Cancro e Dor.
 - Instanyl. O que é? Como uso?
 - Instanyl. Risco de má utilização.
- Aconselhe o doente sobre como abrir o blister resistente a crianças (Instanyl de utilização única) ou a caixa resistente a crianças (para Instanyl multidose) ou a tampa resistente a crianças (para o DoseGuard Instanyl multidose) conforme descrito na brochura “Instanyl. O que é? Como uso?”
- Explicar os riscos de usar mais do que a quantidade recomendada de Instanyl.
- Explicar a utilização de cartões de monitorização.
- Aconselhar o doente sobre os sinais de sobredosagem de fentanilo e necessidade de assistência médica imediata.
- Explicar a conservação segura e necessidade de manter fora do alcance e vista das crianças.
- Explicar a eliminação correta de Instanyl pulverização nasal de dose única ou multidose ou pulverizador nasal multidose DoseGuard.
- Relembrar o doente e/ou o prestador de cuidados de que deverá perguntar ao médico caso tenha quaisquer questões ou receios sobre como usar Instanyl ou sobre os riscos associados com a má utilização e abuso.

O material educacional para os farmacêuticos irá conter o seguinte:

- Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo
- Guia para o farmacêutico
- Lista de verificação de dispensa
- Informação de acesso digital melhorada

Guia para farmacêuticos

- Tratamento a ser iniciado/supervisionado por um médico experiente na gestão de terapêutica com opioides em doentes com cancro, em especial em relação à transição do hospital para casa.
- Explicação sobre utilizações “*off label*” (isto é, indicação, idade), e riscos graves de má utilização, abuso, erro de medicação, sobredosagem, morte e adição.
- Necessidade de comunicação entre doentes/prestadores de cuidados:
 - Gestão do tratamento e riscos de abuso e dependência.
 - Necessidade de revisão periódica pelos prescritores.
 - Recomendação de notificação de qualquer problema com a gestão do tratamento.
- Monitorização de doentes em risco de abuso ou má utilização antes e durante do tratamento para identificar as principais características da perturbação de utilização de opioides (PUS); distinguir as características dos efeitos secundários relacionados com opioides e perturbação de utilização de opioides.
- Importância de notificar utilização “*off label*”, má utilização, abuso, adição e sobredosagem.
- O médico deve ser contactado caso seja reconhecida PUS.
- O farmacêutico deve estar familiarizado com o material educacional antes deste ser dado ao doente.
- O pulverizador nasal Instanyl não é intermutável com outros produtos de fentanilo.

O farmacêutico que dispensar o pulverizador nasal Instanyl deve aconselhar os doentes sobre:

- Instruções para utilização do dispositivo de pulverização nasal.
- Instruções para abertura e fecho da caixa resistente a crianças (para o pulverizador nasal multidose), a tampa resistente a crianças (para o pulverizador nasal multidose DoseGuard) ou blister (para o pulverizador nasal unidose).
- Informação sobre o esquema de determinação da dose incluído na rotulagem e no material educacional para o pulverizador nasal multidose ou pulverizador nasal multidose DoseGuard.
- O farmacêutico tem que informar os doentes que, com a finalidade de prevenir o roubo e abuso de Instanyl pulverização nasal, têm que guardar o medicamento em lugar seguro para evitar abuso e desvio.
- Para o pulverizador nasal multidose ou pulverizador nasal multidose DoseGuard todos os dispositivos não utilizados ou recipientes vazios devem ser devolvidos sistematicamente de acordo com os regulamentos locais.
- Para o pulverizador nasal unidose todos os dispositivos não utilizados devem ser devolvidos sistematicamente de acordo com os regulamentos locais.
- O farmacêutico deve usar a lista de verificação para farmacêuticos.

Lista de verificação de dispensa

Ações exigidas antes de fornecer Instanyl. Cumpra todos os seguintes itens antes de dispensar Instanyl pulverização nasal de dose única, pulverizador nasal multidose ou pulverizador nasal multidose DoseGuard:

- Certifique-se de que todos os elementos da indicação aprovada são cumpridos.
- Forneça instruções sobre a utilização do pulverizador nasal ao doente e/ou ao prestados de cuidados.
- Apenas para pulverização nasal de dose única: aconselhe o doente sobre a natureza de utilização única da pulverização nasal (cada pulverização nasal contém uma dose e o êmbolo só deve ser pressionado uma vez depois de a ponta do pulverizador ser inserida no nariz; não deverá ser testado antes da utilização).
- Certifique-se de que o doente lê o folheto informativo incluso na embalagem de Instanyl unidose, multidose ou multidose DoseGuard.
- Dê ao doente a brochura do doente de Instanyl que cobre o seguinte:
 - Cancro e Dor.
 - Instanyl. O que é? Como uso?
 - Instanyl. Risco de má utilização.

- Aconselhe o doente sobre como abrir o blister resistente a crianças (para Instanyl de utilização única), a caixa resistente a crianças (para Instanyl multidose) ou a tampa resistente a crianças (para o pulverizador nasal multidose DoseGuard) conforme descrito na brochura “Instanyl. O que é? Como uso?”
- Explicar os riscos de usar mais do que a quantidade recomendada de Instanyl.
- Explicar a utilização de cartões de monitorização.
- Aconselhar o doente sobre os sinais de sobredosagem de fentanilo e necessidade de assistência médica imediata.
- Explicar a conservação segura e necessidade de manter fora do alcance e vista das crianças.
- Explicar a eliminação correta de Instanyl pulverização nasal de dose única ou multidose ou pulverizador nasal multidose DoseGuard.

Acesso digital a material educacional

O acesso digital a todas as atualizações ao material educativo será melhorado. Os materiais educacionais do prescritor (médico), do farmacêutico e do doente estarão acessíveis por um website e disponíveis para download. Os vídeos de instruções sobre a utilização do produto estarão também disponíveis através de um website. Os detalhes da acessibilidade digital melhorada serão debatidos com as Autoridades nacionais competentes e EMA após aprovação deste RCM, conforme adequado.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR

EMBALAGEM EXTERIOR RESISTENTE A CRIANÇAS (MULTIDOSE)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Instanyl 50 microgramas/dose solução para pulverização nasal
fentanilo

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 ml contém citrato de fentanilo equivalente a 500 microgramas de fentanilo. 1 dose de 100 microlitros contém 50 microgramas de fentanilo.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: fosfato monossódico di-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado e água purificada.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para pulverização nasal 1,8 ml

Solução para pulverização nasal 2,9 ml

Solução para pulverização nasal 5,0 ml

1,8 ml – 10 doses

2,9 ml – 20 doses

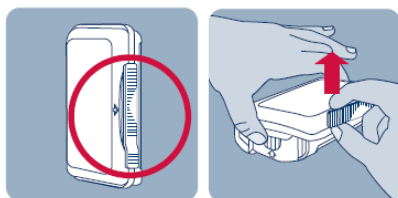
5,0 ml – 40 doses

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

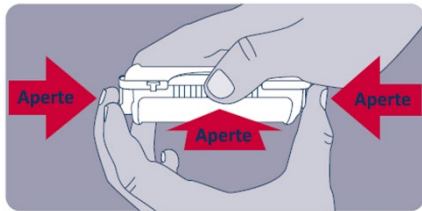
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para utilização nasal.

Instruções para abrir e fechar a caixa:

- Pegue na caixa



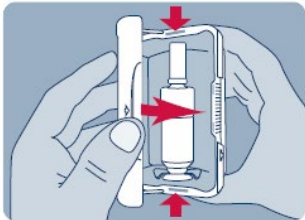
- Remova a prova de inviolabilidade na primeira vez em que a caixa for aberta
- Coloque o polegar e o dedo médio nas palas laterais



- Pressione as palas laterais usando o polegar e o dedo indicador
- Simultaneamente, coloque o outro polegar na pala frontal e pressione também para dentro
- Continue a aplicar pressão nos três pontos

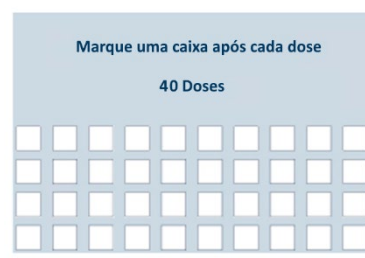
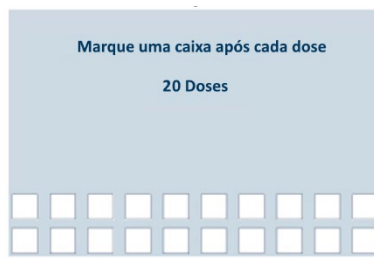
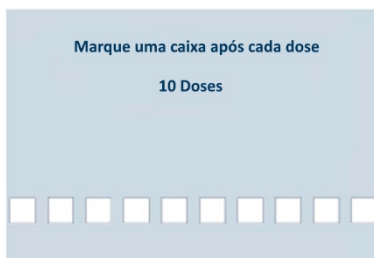


- Puxe a tampa para abrir
- Após usar o Instanyl, o pulverizador nasal deve ser colocado novamente no tabuleiro interior, e a caixa deve ser fechada



- Quando fechar a caixa, certifique-se que as palas laterais se encontram no interior das ranhuras
- Pressione para baixo com firmeza, até as palas laterais ficarem na posição de fecho

Assinale um quadrado após cada dose.
(Assinale os quadrados de 10, 20 ou 40 doses)



Coloque sempre o pulverizador nasal na embalagem resistente a crianças após a utilização.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas usado para dor oncológica crónica enquanto estiver a tomar outros opioides.
A utilização accidental pode ser fatal.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.
Não congelar.
Manter o frasco armazenado na vertical.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Consultar o folheto incluso para informação sobre a eliminação.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Instanyl 50

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO / FRASCO (MULTIDOSE)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Instanyl 50 microgramas/dose, pulverização nasal
fentanilo

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

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

6. OUTRAS

A utilização acidental pode ser fatal.

INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR

EMBALAGEM EXTERIOR RESISTENTE A CRIANÇAS (MULTIDOSE)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Instanyl 100 microgramas/dose solução para pulverização nasal
fentanilo

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 ml contém citrato de fentanilo equivalente a 1000 microgramas de fentanilo. 1 dose de 100 microlitros contém 100 microgramas de fentanilo.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: fosfato monossódico di-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado e água purificada.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para pulverização nasal 1,8 ml

Solução para pulverização nasal 2,9 ml

Solução para pulverização nasal 5,0 ml

1,8 ml – 10 doses

2,9 ml – 20 doses

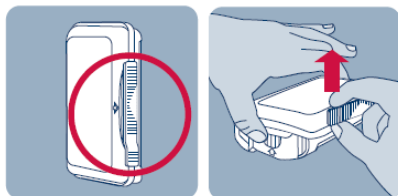
5,0 ml – 40 doses

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

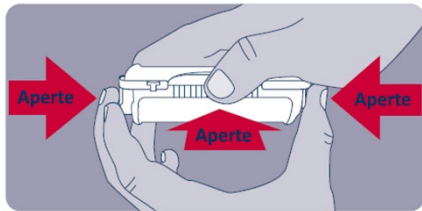
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para utilização nasal.

Instruções para abrir e fechar a caixa:

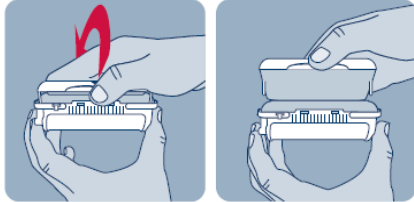
- Pegue na caixa



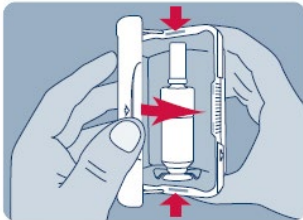
- Remova a prova de inviolabilidade na primeira vez em que a caixa for aberta
- Coloque o polegar e o dedo médio nas palas laterais



- Pressione as palas laterais usando o polegar e o dedo indicador
- Simultaneamente, coloque o outro polegar na pala frontal e pressione também para dentro
- Continue a aplicar pressão nos três pontos

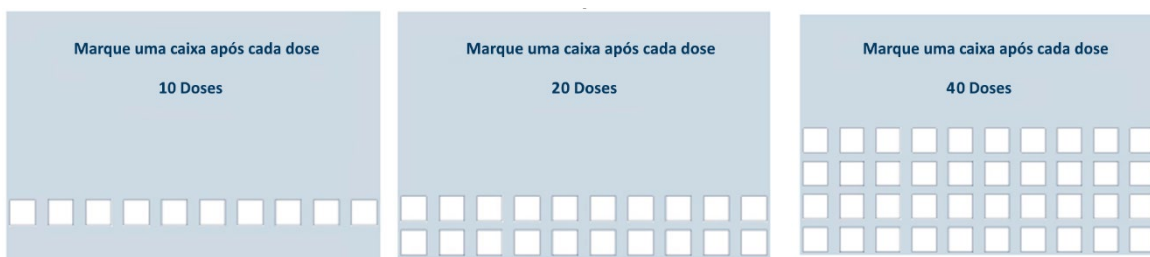


- Puxe a tampa para abrir
- Após usar o Instanyl, o pulverizador nasal deve ser colocado novamente no tabuleiro interior, e a caixa deve ser fechada



- Quando fechar a caixa, certifique-se que as palas laterais se encontram no interior das ranhuras
- Pressione para baixo com firmeza, até as palas laterais ficarem na posição de fecho

Assinale um quadrado após cada dose.
(Assinale os quadrados de 10, 20 ou 40 doses)



Coloque sempre o pulverizador nasal na embalagem resistente a crianças após a utilização.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas usado para dor oncológica crónica enquanto estiver a tomar outros opioides.
A utilização acidental pode ser fatal.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.
Não congelar.
Manter o frasco armazenado na vertical.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Consultar o folheto incluso para informação sobre a eliminação.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Instanyl 100

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO / FRASCO (MULTIDOSE)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Instanyl 100 microgramas/dose, pulverização nasal
fentanilo

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

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

6. OUTRAS

A utilização acidental pode ser fatal.

INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR

EMBALAGEM EXTERIOR RESISTENTE A CRIANÇAS (MULTIDOSE)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Instanyl 200 microgramas/dose solução para pulverização nasal
fentanilo

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 ml contém citrato de fentanilo equivalente a 2000 microgramas de fentanilo. 1 dose de 100 microlitros contém 200 microgramas de fentanilo.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: fosfato monossódico di-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado e água purificada.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para pulverização nasal 1,8 ml

Solução para pulverização nasal 2,9 ml

Solução para pulverização nasal 5,0 ml

1,8 ml – 10 doses

2,9 ml – 20 doses

5,0 ml – 40 doses

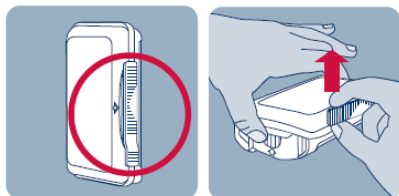
5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para utilização nasal.

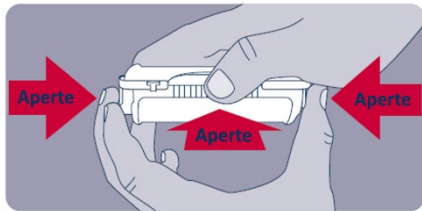
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Instruções para abrir e fechar a caixa:

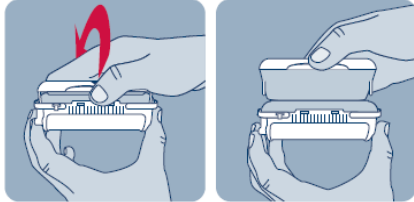
- Pegue na caixa



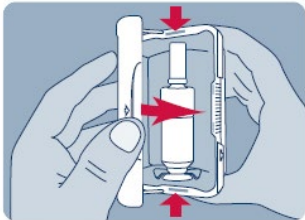
- Remova a prova de inviolabilidade na primeira vez em que a caixa for aberta
- Coloque o polegar e o dedo médio nas palas laterais



- Pressione as palas laterais usando o polegar e o dedo indicador
- Simultaneamente, coloque o outro polegar na pala frontal e pressione também para dentro
- Continue a aplicar pressão nos três pontos

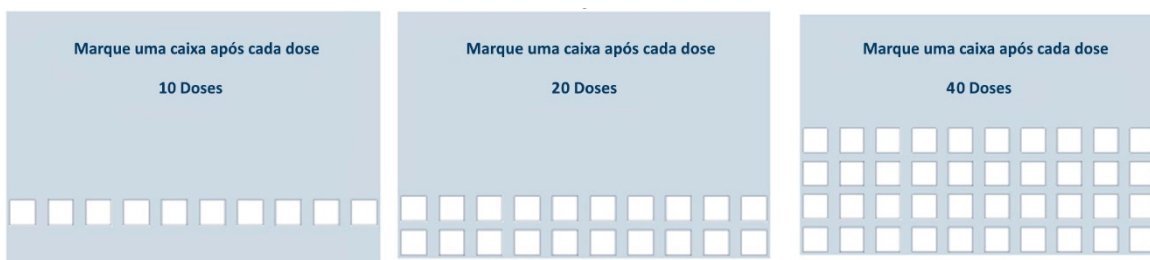


- Puxe a tampa para abrir
- Após usar o Instanyl, a pulverização nasal deve ser colocado novamente no tabuleiro interior, e a caixa deve ser fechada



- Quando fechar a caixa, certifique-se que as palas laterais se encontram no interior das ranhuras
- Pressione para baixo com firmeza, até as palas laterais ficarem na posição de fecho

Assinale um quadrado após cada dose.
(Assinale os quadrados de 10, 20 ou 40 doses)



Coloque sempre o pulverizador nasal na embalagem resistente a crianças após a utilização.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas usado para dor oncológica crónica enquanto estiver a tomar outros opioides.
A utilização acidental pode ser fatal.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.
Não congelar.
Manter o frasco armazenado na vertical.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Consultar o folheto incluso para informação sobre a eliminação.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Instanyl 200

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO / FRASCO (MULTIDOSE)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Instanyl 200 microgramas/dose, pulverização nasal
fentanilo

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

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

6. OUTRAS

A utilização acidental pode ser fatal.

INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR**EMBALAGEM EXTERIOR (UNIDOSE)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Instanyl 50 microgramas solução para pulverização nasal, recipiente unidose
fentanilo

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 dose (100 microlitros) contém citrato de fentanilo equivalente a 50 microgramas (μg) de fentanilo.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: fosfato monossódico di-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para pulverização nasal

2 frascos de dose única

6 frascos de dose única

8 frascos de dose única

10 frascos de dose única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para utilização nasal.

O frasco nebulizador contém apenas uma dose. Não testar antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas usado para dor oncológica crónica enquanto estiver a tomar outros opioides.

A utilização acidental pode provocar lesões graves e ser fatal.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.
Manter o blister dentro da embalagem exterior. Manter armazenado na posição vertical.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Consultar o folheto incluso para informação sobre a eliminação.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Instanyl 50, unidose

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM BLISTERS OU STRIPS

BLISTER RESISTENTE A CRIANÇAS (UNIDOSE)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Instanyl 50 microgramas, pulverização nasal
fentanilo

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharma A/S

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Utilização nasal
1 dose
Manter fora da vista e do alcance das crianças.
A utilização acidental pode ser fatal.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO / NEBULIZADOR NASAL UNIDOSE

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Instanyl 50 µg, pulverização nasal
fentanilo
Via nasal

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 dose

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR**EMBALAGEM EXTERIOR (UNIDOSE)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Instanyl 100 microgramas solução para pulverização nasal, recipiente unidose
fentanilo

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 dose (100 microlitros) contém citrato de fentanilo equivalente a 100 microgramas (μg) de fentanilo.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: fosfato monossódico di-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para pulverização nasal

2 frascos de dose única

6 frascos de dose única

8 frascos de dose única

10 frascos de dose única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para utilização nasal.

O frasco nebulizador contém apenas uma dose. Não testar antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas usado para dor oncológica crónica enquanto estiver a tomar outros opioides.

A utilização acidental pode provocar lesões graves e ser fatal.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.
Manter o blister dentro da embalagem exterior. Manter armazenado na posição vertical.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Consultar o folheto incluso para informação sobre a eliminação.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Instanyl 100 unidose

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM BLISTERS OU STRIPS

BLISTER RESISTENTE A CRIANÇAS (UNIDOSE)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Instanyl 100 microgramas, pulverização nasal
fentanilo

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharma A/S

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Utilização nasal
1 dose
Manter fora da vista e do alcance das crianças.
A utilização acidental pode ser fatal.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO / NEBULIZADOR NASAL UNIDOSE

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Instanyl 100 µg, pulverização nasal
fentanilo
Via nasal

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 dose

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR**EMBALAGEM EXTERIOR (UNIDOSE)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Instanyl 200 microgramas solução para pulverização nasal, recipiente unidose
fentanilo

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 dose (100 microlitros) contém citrato de fentanilo equivalente a 200 microgramas (μg) de fentanilo.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: fosfato monossódico di-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para pulverização nasal

2 frascos de dose única

6 frascos de dose única

8 frascos de dose única

10 frascos de dose única

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para utilização nasal.

O frasco nebulizador contém apenas uma dose. Não testar antes de usar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas usado para dor oncológica crónica enquanto estiver a tomar outros opioides.

A utilização acidental pode provocar lesões graves e ser fatal.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.
Manter o blister dentro da embalagem exterior. Manter armazenado na posição vertical.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Consultar o folheto incluso para informação sobre a eliminação.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Instanyl 200, unidose

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM BLISTERS OU STRIPS

BLISTER RESISTENTE A CRIANÇAS (UNIDOSE)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Instanyl 200 microgramas, pulverização nasal
fentanilo

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharma A/S

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Utilização nasal
1 dose
Manter fora da vista e do alcance das crianças.
A utilização acidental pode ser fatal.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO / NEBULIZADOR NASAL UNIDOSE

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Instanyl 200 µg, pulverização nasal
fentanilo
Via nasal

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 dose

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR**EMBALAGEM EXTERIOR DoseGuard****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Instanyl 50 microgramas/dose solução para pulverização nasal fentanilo.

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 ml contém citrato de fentanilo equivalente a 500 microgramas de fentanilo. 1 dose de 100 microlitros contém 50 microgramas de fentanilo.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: fosfato monossódico di-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado e água purificada.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

DoseGuard

Solução para pulverização nasal 3,2 ml

Solução para pulverização nasal 4,3 ml

Solução para pulverização nasal 5,3 ml

20 doses (3,2 ml)

30 doses (4,3 ml)

40 doses (5,3 ml)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para utilização nasal.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Fechar sempre o pulverizador nasal após utilização colocando novamente a tampa resistente a crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas usado para dor oncológica crônica enquanto estiver a tomar outros opioides.

A utilização acidental pode provocar lesões graves e ser fatal.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.
Não congelar.
Manter o frasco armazenado na vertical.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Consultar o folheto incluso para informação sobre a eliminação.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Instanyl 50

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO / PULVERIZADOR NASAL DoseGuard

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Instanyl 50 microgramas/dose, pulverização nasal
fentanilo
Via nasal

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

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

6. OUTRAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.
Fechar sempre o pulverizador nasal após utilização colocando novamente a tampa resistente a
crianças.
A utilização acidental pode ser fatal.

INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR**EMBALAGEM EXTERIOR DoseGuard****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Instanyl 100 microgramas/dose solução para pulverização nasal
fentanilo

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 ml contém citrato de fentanilo equivalente a 1000 microgramas de fentanilo. 1 dose de 100 microlitros contém 100 microgramas de fentanilo.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: fosfato monossódico di-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado e água purificada.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

DoseGuard
Solução para pulverização nasal 3,2 ml
Solução para pulverização nasal 4,3 ml
Solução para pulverização nasal 5,3 ml

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para utilização nasal.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.
Fechar sempre o pulverizador nasal após utilização colocando novamente a tampa resistente a crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas usado para dor oncológica crônica enquanto estiver a tomar outros opioides.
A utilização acidental pode provocar lesões graves e ser fatal.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.
Não congelar.
Manter o frasco armazenado na vertical.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Consultar o folheto incluso para informação sobre a eliminação.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Instanyl 100

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO / PULVERIZADOR NASAL DoseGuard

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Instanyl 100 microgramas/dose, pulverização nasal
fentanilo
Via nasal

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

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

6. OUTRAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.
Fechar sempre o pulverizador nasal após utilização colocando novamente a tampa resistente a
crianças.
A utilização acidental pode ser fatal.

INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR**EMBALAGEM EXTERIOR DoseGuard****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Instanyl 200 microgramas/dose solução para pulverização nasal
fentanilo

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 ml contém citrato de fentanilo equivalente a 2000 microgramas de fentanilo. 1 dose de 100 microlitros contém 200 microgramas de fentanilo.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: fosfato monossódico di-hidratado, fosfato isódico di-hidratado e água purificada.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

DoseGuard
Solução para pulverização nasal 3,2 ml
Solução para pulverização nasal 4,3 ml
Solução para pulverização nasal 5,3 ml

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para utilização nasal.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.
Fechar sempre o pulverizador nasal após utilização colocando novamente a tampa resistente a crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas usado para dor oncológica crônica enquanto estiver a tomar outros opioides.
A utilização acidental pode provocar lesões graves e ser fatal.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.
Não congelar.
Manter o frasco armazenado na vertical.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Consultar o folheto incluso para informação sobre a eliminação.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Instanyl 200

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO / PULVERIZADOR NASAL DoseGuard

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Instanyl 200 microgramas/dose, pulverização nasal
fentanilo
Via nasal

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

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

6. OUTRAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.
Fechar sempre o pulverizador nasal após utilização colocando novamente a tampa resistente a
crianças.
A utilização acidental pode ser fatal.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Instanyl 50 microgramas/dose solução para pulverização nasal **Instanyl 100 microgramas/dose solução para pulverização nasal** **Instanyl 200 microgramas/dose Solução para pulverização nasal** fentanilo

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Instanyl e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Instanyl
3. Como utilizar Instanyl
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Instanyl
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Instanyl e para que é utilizado

Instanyl contém a substância ativa fentanilo e pertence a um grupo de analgésicos fortes denominados opioides. Os opioides atuam bloqueando os sinais de dor para o cérebro.

Instanyl atua rapidamente e é usado para o alívio da dor intercorrente em doentes com cancro que já estejam a tomar opioides para a dor oncológica comum. A dor intercorrente é uma dor adicional súbita, que ocorre apesar de ter tomado os seus medicamentos opioides habituais para o alívio da dor.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Instanyl

Não utilize Instanyl

- se tem alergia ao fentanilo ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se não estiver a utilizar regularmente um medicamento opioide receitado por um médico (p. ex., codeína, fentanilo, hidromorfona, morfina, oxicodona, petidina), todos os dias num horário regular, durante pelo menos uma semana, para controlar a sua dor persistente. Se não tiver estado a utilizar estes medicamentos, não deve utilizar Instanyl porque pode aumentar o risco de que a sua respiração possa ficar perigosamente lenta e /ou superficial, ou de que possa mesmo parar.
- se estiver a tomar um medicamento que contenha oxibato de sódio.
- se sofre de dor de curta duração, que não dor intercorrente.
- se tiver graves dificuldades respiratórias ou se sofrer de doenças pulmonares obstrutivas graves;
- se tiver recebido anteriormente radioterapia facial.
- se sofrer de episódios recorrentes de hemorragia nasal.

Advertências e precauções

Conserve este medicamento num local seguro e protegido, onde outras pessoas não possam aceder ao mesmo (ver secção 5. ‘Como conservar Instanyl’ para mais informações).

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Instanyl, especialmente:

- se sofrer de doença pulmonar obstrutiva prolongada, a sua respiração pode ser prejudicada pelo Instanyl.
- se tiver problemas com o seu coração, principalmente, frequência cardíaca lenta, pressão arterial baixa ou volume sanguíneo reduzido.
- se tiver problemas com o seu fígado ou rins.
- se tiver problemas com a sua função cerebral, ex.: devido a tumor cerebral, lesão cerebral ou pressão intracraniana aumentada.
- se alguma vez desenvolveu insuficiência suprarrenal ou uma falta de hormonas sexuais (deficiência de androgénios) com a utilização de opiáceos.
- se toma medicamentos sedativos, como benzodiazepinas ou medicamentos relacionados (consulte também a secção ‘Outros medicamentos e Instanyl’).
- se toma antidepressivos ou antipsicóticos (consulte também a secção ‘Outros medicamentos e Instanyl’).
- se tomar medicamentos denominados agonistas/antagonistas parciais, por exemplo buprenorfina, nalbufina e pentazocina (medicamentos para o tratamento da dor), pois poderá apresentar sintomas de síndrome de privação. Para mais informações, consulte a secção ‘Outros medicamentos e Instanyl’.
- se usar outros produtos em solução para pulverização nasal, ex. para gripe comum ou alergias.

Perturbações na respiração relacionadas com o sono

O Instanyl pode provocar perturbações na respiração relacionadas com o sono, como apneia do sono (pausas na respiração durante o sono) e hipoxemia relacionada com o sono (nível baixo de oxigénio no sangue). Os sintomas podem incluir pausas na respiração durante o sono, acordar durante a noite devido a faltas de ar, dificuldades em continuar a dormir ou sonolência excessiva durante o dia. Se o utilizador ou outra pessoa observar estes sintomas, contacte o seu médico. O seu médico pode considerar uma redução da dose.

Se tiver dificuldades respiratórias enquanto estiver a ser tratado com Instanyl, é muito importante que contacte o seu médico ou hospital imediatamente.

Consulte o seu médico enquanto estiver a utilizar Instanyl:

- se tiver dor ou um aumento da sensibilidade à dor (hiperalgesia) que não responde a uma dosagem mais elevada do seu medicamento, conforme prescrito pelo seu médico.
- se tiver uma combinação dos seguintes sintomas: náuseas, vômitos, anorexia, fadiga, fraqueza, tonturas e tensão arterial baixa. Estes sintomas em conjunto podem ser um sinal de uma doença com potencial de morte chamada insuficiência suprarrenal, uma afeção na qual as glândulas suprarrenais não produzem hormonas suficientes.

Se tiver hemorragia nasal recorrente ou desconforto nasal enquanto estiver a ser tratado com Instanyl, deve contactar o seu médico, que irá considerar tratamentos alternativos para a sua dor intercorrente.

Utilização e tolerância a longo prazo

Este medicamento contém fentanilo, que é um medicamento opioide. A utilização repetida de analgésicos opioides pode provocar a diminuição da eficácia do medicamento (pode desenvolver habitação ao medicamento, também designada por tolerância ao medicamento). Poderá ainda tornar-se mais sensível à dor durante a utilização de Instanyl. Também designada por hiperalgesia. O aumento da dose de Instanyl pode ajudar a reduzir ainda mais a sua dor durante algum tempo, mas também pode ser prejudicial. Se se aperceber de que o seu medicamento se está a tornar menos eficaz, fale com o seu médico. O seu médico irá decidir se é melhor para si aumentar a dose ou diminuir gradualmente a sua utilização de Instanyl.

Dependência e adição

A utilização repetida de Instanyl pode também levar à dependência, ao abuso e à adição, o que pode provocar uma sobredosagem potencialmente fatal. O risco destes efeitos secundários pode aumentar com uma dose mais elevada e uma duração de utilização mais longa. A dependência ou adição podem fazê-lo sentir que já não controla a quantidade de medicamento que necessita de utilizar ou a frequência com que precisa de utilizar. Poderá sentir que necessita de continuar a utilizar o seu medicamento, mesmo quando este não ajuda a aliviar a sua dor.

O risco de se tornar dependente ou viciado varia de pessoa para pessoa. Poderá apresentar um risco maior de se tornar dependente ou viciado em Instanyl se:

- Tem historial pessoal ou familiar de abuso ou dependência de álcool, de medicamentos sujeitos a receita médica ou de drogas ilegais («dependência»).
- É fumador.
- Já teve problemas de humor (depressão, ansiedade ou uma perturbação da personalidade) ou já foi tratado por um psiquiatra para outras doenças do foro mental.

Se se aperceber de algum dos sinais seguintes durante a utilização de Instanyl, pode ser um sinal de que se tornou dependente ou viciado.

- Necessita de utilizar o medicamento durante mais tempo do que o aconselhado pelo seu médico
- Necessita de utilizar mais do que a dose recomendada
- Está a utilizar o medicamento por outros motivos que não os prescritos, por exemplo, «manter a calma» ou «ajudá-lo a dormir»
- Fez tentativas repetidas e sem êxito para deixar de utilizar ou para controlar a utilização deste medicamento
- Quando para de tomar o medicamento, se sente indisposto (por exemplo, náuseas, vômitos, diarreia, ansiedade, arrepios, tremores e suores) e se sente melhor quando volta a utilizar o medicamento («efeitos de abstinência»)

Se detetar qualquer um destes sinais, fale com o seu médico para discutir a melhor via de tratamento para si, incluindo quando é adequado parar e como parar com segurança.

Crianças e adolescentes

O Instanyl não deve ser usado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Instanyl

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Instanyl pode afetar ou ser afetado por outros medicamentos.

Devem ser tomadas precauções especiais se estiver a ser tratado com qualquer dos seguintes medicamentos:

- outros medicamentos para a dor e alguns analgésicos para a nevralgia (como gabapentina e pregabalina).

- quaisquer medicamentos que possam normalmente deixá-lo sonolento (ter um efeito sedativo), tais como medicamentos para dormir, medicamentos sedativos como benzodiazepinas ou medicamentos relacionados, medicamentos para o tratamento da ansiedade, anti-histamínicos (medicamentos para a alergia) ou tranquilizantes, relaxantes da musculatura esquelética e gabapentinóides (gabapentina e pregabalina). O uso destes outros medicamentos enquanto está a tomar Instanyl poderá provocar o risco de sonolência, sedação profunda e afetar a sua capacidade de respirar (depressão respiratória), o que pode levar ao coma e poderá representar risco de vida. Por isso, a utilização concomitante só deverá ser considerada quando outras opções de tratamento não são possíveis.
No entanto, se o seu médico prescrever Instanyl juntamente com medicamentos sedativos, a dose e duração do tratamento concomitante deverá ser limitada pelo seu médico. Informe o seu médico sobre todos os medicamentos sedativos que esteja a tomar e siga atentamente a recomendação de dose do seu médico. Poderá ser útil informar amigos e familiares para que estejam atentos aos sinais e sintomas acima indicados. Contacte o seu médico caso tenha estes sintomas.
- quaisquer medicamentos que possam ter um efeito sobre a forma como o seu organismo decompõe Instanyl, tais como:
 - ritonavir, nelfinavir, amprenavir e fosamprenavir (medicamentos que ajudam a controlar a infeção por VIH);
 - inibidores do CYP3A4, tais como o cetoconazol, itraconazol ou fluconazol (utilizados para o tratamento de infeções fúngicas);
 - troleandomicina, claritromicina ou eritromicina (medicamentos para o tratamento de infeções bacterianas);
 - aprepitant (utilizado para náusea grave);
 - diltiazem e verapamil (medicamentos para o tratamento de pressão arterial elevada ou doenças cardíacas).
- medicamentos chamados Inibidores da Monamina Oxidase (IMAO) utilizados para a depressão grave, mesmo se tiver tomado nas últimas 2 semanas.
- o risco de efeitos indesejáveis aumenta se estiver a tomar medicamentos como certos antidepressivos ou antipsicóticos. Instanyl pode interagir com estes medicamentos, e poderá ter alterações do seu estado mental (p. ex., agitação, alucinações, coma), e outros efeitos como uma temperatura corporal superior a 38 °C, aumento da frequência cardíaca, tensão arterial instável, e reflexos exagerados, rigidez muscular, falta de coordenação e/ou sintomas gastrointestinais (p. ex., náuseas, vômitos, diarreia). O seu médico dir-lhe-á se Instanyl é adequado para si.
- medicamentos denominados agonistas/antagonistas parciais, ex.: buprenorfina, nalbufina e pentazocina (medicamentos para o tratamento da dor). Poderá apresentar sintomas de síndrome de privação (náuseas, vômitos, diarreia, ansiedade, arrepios, tremor e transpiração excessiva).
- outros medicamentos administrados por via nasal, especialmente oximetazolina, xilometazolina e medicamentos semelhantes, que são usados para o alívio da congestão nasal.

Instanyl com alimentos, bebidas e álcool

Não beba álcool enquanto estiver a ser tratado com Instanyl, porque pode aumentar o risco de ter efeitos indesejáveis perigosos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Instanyl não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que tenha conversado com o seu médico acerca dessa utilização.

Instanyl não deve ser utilizado durante o parto, porque o fentanilo pode causar problemas respiratórios graves no recém-nascido.

O fentanilo pode passar para o leite materno e poderá causar efeitos indesejáveis no recém-nascido. Não utilize Instanyl se estiver a amamentar. Não deve começar a amamentar até pelo menos 5 dias após a toma da última dose de Instanyl.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não deve conduzir nem utilizar máquinas enquanto estiver a ser tratado com Instanyl. Instanyl pode causar tonturas, sonolência e perturbações visuais, que podem afetar a sua capacidade para conduzir ou utilizar máquinas.

3. Como utilizar Instanyl

Antes de iniciar o tratamento e regularmente durante o tratamento, o seu médico também discutirá consigo o que pode esperar da utilização de Instanyl, quando e durante quanto tempo deve tomá-lo, quando contactar o seu médico e quando deve interrompê-lo (ver também secção 2).

Utilize sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose de Instanyl é independente do seu tratamento de dor oncológica habitual.

Quando começar a tomar Instanyl pela primeira vez, o seu médico irá ajudá-lo a encontrar a dose que irá aliviar a dor intercorrente.

A dose inicial é uma inalação de 50 microgramas numa narina, cada vez que tiver um episódio de dor intercorrente. Durante a determinação da sua dose adequada, o seu médico pode instruí-lo para alterar para uma dose superior.

Se a sua dor intercorrente não for aliviada após 10 minutos, pode usar apenas mais uma inalação para este episódio.

Geralmente, deve esperar 4 horas antes de tratar outro episódio de dor intercorrente. Em circunstâncias excepcionais em que ocorre um novo episódio mais cedo, pode usar o Instanyl para o tratar, mas deve aguardar pelo menos 2 horas antes de o fazer. Se tiver regularmente episódios de dor intercorrente com intervalos inferiores a 4 horas, contacte o seu médico pois o seu tratamento habitual para a dor oncológica pode ter que ser alterado.

Pode usar Instanyl para tratar até quatro episódios de dor intercorrente por dia.

Se tiver mais do que quatro episódios de dor intercorrente por dia, contacte o seu médico, uma vez que pode ser necessário alterar o seu tratamento de dor oncológica habitual.

A fim de acompanhar atentamente o número de doses de Instanyl usadas, deve usar os locais assinalados na brochura colocada na parte superior da embalagem exterior resistente a crianças.

Não altere a dose de Instanyl ou os seus outros medicamentos para a dor, por sua iniciativa. A alteração na dosagem deve ser efetuada em conjunto com o seu médico.

Instanyl destina-se a utilização nasal.

Leia as instruções de utilização no final deste folheto para saber como usar Instanyl.

Se utilizar mais Instanyl do que deveria ou se pensar que alguém usou Instanyl acidentalmente

Deve contactar o seu médico, hospital ou emergência para avaliação do risco e para aconselhamento, se tiver tomado mais Instanyl do que devia.

Os sintomas de sobredosagem são:

Sonolência, ausência ou escassez de energia, tonturas, temperatura corporal reduzida, batimentos cardíacos lentos, dificuldades de coordenação dos braços e pernas.

Em casos graves devido à elevada utilização de Instanyl, pode ocorrer coma, sedação, convulsões ou dificuldades respiratórias graves (respiração muito lenta ou superficial). Uma sobredosagem pode causar igualmente uma disfunção cerebral denominada leucoencefalopatia tóxica. Se sentir algum dos sintomas acima descritos, deve procurar assistência médica imediata.

Nota para os prestadores de cuidados de saúde

Se vir a pessoa que toma Instanyl inesperadamente a atuar lentamente, tendo dificuldade em respirar ou se tiver dificuldade em acordar a pessoa:

- deve procurar assistência médica imediatamente.
- enquanto estiver à espera da assistência médica, deve tentar manter a pessoa acordada, conversando ou abanando suavemente a pessoa de vez em quando.
- se a pessoa tiver dificuldade em respirar, deve induzir a pessoa a respirar em cada 5-10 segundos;
- se a pessoa parou de respirar, deve tentar ressuscitá-la até chegar a assistência médica.

Se pensar que alguém tomou acidentalmente Instanyl, por favor procure assistência médica imediata. Tente manter a pessoa acordada até chegar a assistência médica.

Se alguém tiver tomado Instanyl acidentalmente, podem ter os mesmos sintomas acima descritos para a sobredosagem.

Caso se tenha esquecido de utilizar Instanyl

Caso a dor intercorrente ainda continue, pode tomar Instanyl tal como receitado pelo seu médico. Caso a dor intercorrente tenha parado, não tome Instanyl até que ocorra o episódio seguinte de dor intercorrente.

Se parar de utilizar Instanyl

Deve descontinuar o Instanyl quando não tiver qualquer dor intercorrente. No entanto, deve continuar a tomar os seus medicamentos de alívio de dor habituais para tratar a sua dor oncológica. Contacte o seu médico para confirmar a dose correta do seu medicamento habitual, se não tiver a certeza.

Pode apresentar sintomas de privação semelhantes aos possíveis efeitos indesejáveis de Instanyl quando se descontinua o Instanyl. Se apresentar sintomas de privação, deve contactar o seu médico. O seu médico avaliará se necessita de medicamentos para reduzir ou eliminar os sintomas de privação.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora, estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis frequentemente param ou diminuem de intensidade após a utilização continuada do produto.

Interrompa o tratamento e contacte imediatamente o seu médico, o hospital ou a urgência, se:

- sofrer uma reação alérgica súbita e grave com dificuldade em respirar, inchaço, tonturas, batimentos cardíacos acelerados, suores ou perda de consciência.
- tiver dificuldades respiratórias graves.
- tiver um som ruidoso quando respira.
- tiver uma dor convulsiva.
- tiver tonturas extremas.

Estes efeitos indesejáveis podem ser muito graves.

Outros efeitos indesejáveis descritos após a utilização de Instanyl:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

Sonolência, tonturas mesmo com dificuldade de equilíbrio, dores de cabeça, irritação da garganta, náuseas (enjoo), vômitos, rubor (vermelhidão), sensação de muito calor, transpiração excessiva.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

Insônia, ausência ou escassez de energia, tonturas, contrações musculares convulsivas, sensação anormal da pele mesmo desagradável, alteração do paladar, baixa pressão sanguínea, problemas respiratórios graves, hemorragia (sangramento) nasal, obstipação (prisão de ventre), inflamação da boca, boca seca, dor de pele, erupção cutânea, febre.

Desconhecida (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis):

Reação alérgica, quedas, diarreia, convulsões (crises convulsivas), perda de consciência, inchaço dos braços ou pernas, ver ou ouvir coisas que não existem na realidade (alucinações), delirium (os sintomas podem incluir uma combinação de agitação, nervosismo, desorientação, confusão, medo, ver ou ouvir coisas que na realidade não estão presentes, perturbação do sono, pesadelos), tolerância ao medicamento, toxicod dependência (adição), toxicomania (ver secção 2), fadiga, mal-estar, síndrome de privação (pode manifestar-se pela ocorrência dos seguintes efeitos indesejáveis: náuseas, vômitos, diarreia, ansiedade, arrepios, tremor e transpiração excessiva), falta de ar.

Também têm havido casos de doentes que desenvolveram um orifício no septo do nariz – a estrutura que separa as narinas.

O tratamento prolongado com fentanilo durante a gravidez pode causar sintomas de privação no recém-nascido que podem constituir perigo de morte (ver secção 2).

Deve informar o seu médico se ocorrer episódios recorrentes de hemorragia nasal ou desconforto nasal.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Instanyl

O medicamento de alívio da dor presente em Instanyl é muito forte e pode constituir perigo de vida para crianças. Instanyl tem de ser mantido fora da vista e do alcance das crianças. Coloque sempre a solução para pulverização nasal na caixa resistente a crianças após a utilização.

Conserve este medicamento num local seguro e protegido, onde outras pessoas não possam aceder ao mesmo. Pode causar danos graves e ser fatal para as pessoas que possam tomar este medicamento de forma acidental ou intencional quando não lhes tenha sido receitado.

Não utilize Instanyl após a data de validade impressa no frasco após EXP. O prazo de validade refere-se ao último dia do mês.

Conservar a temperatura inferior a 30 °C. Manter o pulverizador nasal armazenado na posição vertical. Não congelar. Se o Instanyl solução para pulverização nasal for congelado, o inalador pode partir. Se não tiver a certeza de como o inalador esteve armazenado, deve verificar o inalador antes de usar.

As embalagens de Instanyl cujo prazo de validade já expirou ou que já não são necessárias, podem ainda conter uma quantidade de medicamento suficientemente perigosa para as outras pessoas, especialmente para crianças. Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Todos os pulverizadores nasais usados ou não usados devem ser sistemática e

adequadamente repostos na embalagem exterior resistente a crianças e eliminados de acordo com as exigências locais ou devolvidos às farmácias. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Instanyl

A substância ativa é o fentanilo. O conteúdo é:

50 microgramas/dose: 1 ml contém citrato de fentanilo equivalente a 500 microgramas de fentanilo.

1 pulverização (100 microlitros) contém 50 microgramas de fentanilo.

100 microgramas/dose: 1 ml contém citrato de fentanilo equivalente a 1.000 microgramas de fentanilo.

1 pulverização (100 microlitros) contém 100 microgramas de fentanilo.

200 microgramas/dose: 1 ml contém citrato de fentanilo equivalente a 2.000 microgramas de fentanilo.

1 pulverização (100 microlitros) contém 200 microgramas de fentanilo.

Os outros componentes são fosfato monossódico di-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado e água purificada.

Qual o aspeto de Instanyl e conteúdo da embalagem

Instanyl é uma solução para pulverização nasal. A solução é clara e incolor. Está acondicionada em frasco de vidro castanho com um doseador.

A solução para pulverização nasal é fornecida numa embalagem exterior resistente a crianças e apresenta-se em três dimensões de embalagens diferentes:

1,8 ml (igual a 10 doses), 2,9 ml (igual a 20 doses) e 5,0 ml (igual a 40 doses).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

A rotulagem das três dosagens de Instanyl distingue-se pela cor:

50 microgramas/dose: rotulagem é laranja

100 microgramas/dose: rotulagem é roxa

200 microgramas/dose: rotulagem é azul-esverdeada.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Dinamarca

Fabricante

Curida AS

Solbærvegen 5

NO-2409 Elverum

Noruega

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em .

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

INSTRUÇÕES PARA UTILIZAÇÃO DO PULVERIZADOR NASAL INSTANYL

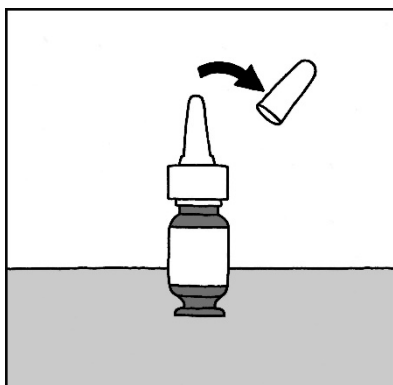
Leia atentamente as seguintes instruções para saber como utilizar o pulverizador nasal Instanyl:

Preparar o pulverizador nasal Instanyl para utilização:

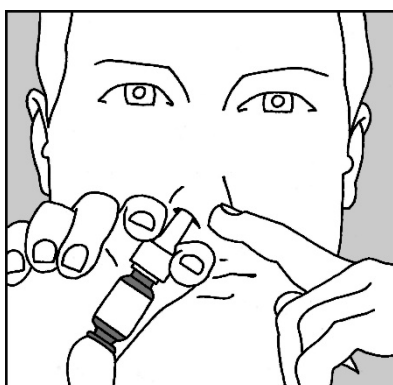
- Antes de usar o pulverizador nasal pela primeira vez:
 - Deverá ser acionado 3 ou 4 vezes (pressionado) até aparecer um nebulizado fino.
- Durante este processo de preparação, será expelido medicamento. Por isso:
 - O acionamento deve ser realizado numa área com boa ventilação.
 - Não deve apontar o pulverizador nasal na sua direção e na de outras pessoas.
 - Não aponte na direção de superfícies ou de objetos com os quais outras pessoas poderão entrar em contacto, em especial crianças.
- Caso o Instanyl não seja utilizado durante 7 dias ou mais, o inalador deverá ser novamente preparado pulverizando uma vez antes de a dose seguinte ser tomada.

O pulverizador nasal Instanyl deve ser usado do seguinte modo:

1. Assoe o seu nariz se o sentir entupido ou se estiver constipado.
2. Deve sentar-se ou permanecer em pé.
3. Remova a tampa protetora da solução para pulverização.



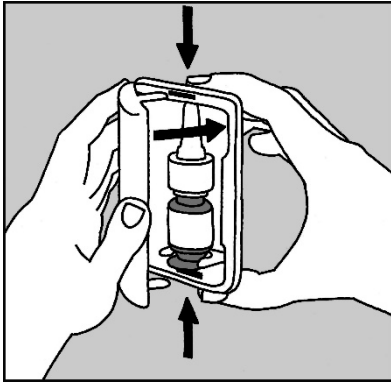
4. Mantenha o pulverizador nasal na posição vertical.
5. Incline a sua cabeça ligeiramente para a frente.
6. Tape uma narina, colocando o seu dedo contra o lado do seu nariz, e insira a extremidade do pulverizador nasal na outra narina (aproximadamente 1 cm). Não interessa qual a narina que usa. Se tiver que usar uma segunda dose 10 minutos depois, para obter alívio suficiente da dor, esta dose deve ser administrada na outra narina.



7. Enquanto inala pelo nariz e segurando com dois dedos, pressione o doseador uma vez, num movimento rápido e até ao fim. Certifique-se de que pressiona totalmente o doseador. Pode não sentir a dose no seu nariz, mas recebeu-a quando pressionou o doseador.
8. Limpe a extremidade do pulverizador nasal após a utilização com um tecido limpo e depois deite-o no lixo.

Se, após 10 minutos, precisar de uma segunda dose de Instanyl para alívio da dor, repita o passo 1 a 8 na outra narina.

Coloque sempre o Instanyl na caixa resistente a crianças após a utilização. **Manter fora da vista e do alcance das crianças.**



Acompanhe o número de doses usadas e as restantes no pulverizador nasal tomando nota no cartão de registo de doses disponibilizado com o pulverizador nasal. Sempre que utilizar o pulverizador nasal Instanyl certifique-se de que regista essa informação no cartão ou solicite ao seu prestador de cuidados de saúde para o fazer.

Se o pulverizador nasal Instanyl estiver bloqueado ou não pulverizar adequadamente:

- Se o pulverizador nasal estiver bloqueado, aponte-o para longe de si (e de outras pessoas) e pressione firmemente o doseador. Este procedimento deve eliminar qualquer bloqueio.
- Se o seu pulverizador nasal continuar a não funcionar, consulte o seu farmacêutico. **Nunca tente reparar ou desmontar o pulverizador nasal.** Ao fazê-lo poderá aplicar uma dose inadequada do produto.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Instanyl 50 microgramas/dose solução para pulverização nasal, recipiente unidose
Instanyl 100 microgramas/dose solução para pulverização nasal, recipiente unidose
Instanyl 200 microgramas/dose Solução para pulverização nasal, recipiente unidose
fentanilo

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Instanyl e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Instanyl
3. Como utilizar Instanyl
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Instanyl
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Instanyl e para que é utilizado

Instanyl contém a substância ativa fentanilo e pertence a um grupo de analgésicos fortes denominados opioides. Os opioides atuam bloqueando os sinais de dor para o cérebro. Instanyl atua rapidamente e é usado para o alívio da dor intercorrente em doentes com cancro que já estejam a tomar opioides para a dor oncológica comum. A dor intercorrente é uma dor adicional súbita, que ocorre apesar de ter tomado os seus medicamentos opioides habituais para o alívio da dor.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Instanyl

Não utilize Instanyl

- se tem alergia) ao fentanilo ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se não estiver a utilizar regularmente um medicamento opioide receitado por um médico (p. ex., codeína, fentanilo, hidromorfona, morfina, oxicodona, petidina), todos os dias num horário regular, durante pelo menos uma semana, para controlar a sua dor persistente. Se não tiver estado a utilizar estes medicamentos, não deve utilizar Instanyl porque pode aumentar o risco de que a sua respiração possa ficar perigosamente lenta e /ou superficial, ou de que possa mesmo parar.
- se estiver a tomar um medicamento que contenha oxibato de sódio.
- se sofre de dor de curta duração, que não dor intercorrente.
- se tiver graves dificuldades respiratórias ou se sofrer de doenças pulmonares obstrutivas graves.
- se tiver recebido anteriormente radioterapia facial.
- se sofrer de episódios recorrentes de hemorragia nasal.

Advertências e precauções

Conserve este medicamento num local seguro e protegido, onde outras pessoas não possam aceder ao mesmo (ver secção 5. 'Como conservar Instanyl' para mais informações).

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Instanyl, especialmente:

- se sofrer de doença pulmonar obstrutiva prolongada, a sua respiração pode ser prejudicada pelo Instanyl.
- se tiver problemas com o seu coração, principalmente, frequência cardíaca lenta, pressão arterial baixa ou volume sanguíneo reduzido.
- se tiver problemas com o seu fígado ou rins.
- se tiver problemas com a sua função cerebral, ex.: devido a tumor cerebral, lesão cerebral ou pressão intracraniana aumentada.
- se alguma vez desenvolveu insuficiência suprarrenal ou uma falta de hormonas sexuais (deficiência de androgénios) com a utilização de opiáceos.
- se toma medicamentos sedativos, como benzodiazepinas ou medicamentos relacionados (consulte também a secção ‘Outros medicamentos e Instanyl’.)
- se toma antidepressivos ou antipsicóticos (consulte também a secção ‘Outros medicamentos e Instanyl’).
- se tomar medicamentos denominados agonistas/antagonistas parciais, por exemplo buprenorfina, nalbufina e pentazocina (medicamentos para o tratamento da dor), pois poderá apresentar sintomas de síndrome de privação. Para mais informações, consulte a secção ‘Outros medicamentos e Instanyl’.
- se usar outros produtos em solução para pulverização nasal, ex. para gripe comum ou alergias.

Perturbações na respiração relacionadas com o sono

O Instanyl pode provocar perturbações na respiração relacionadas com o sono, como apneia do sono (pausas na respiração durante o sono) e hipoxemia relacionada com o sono (nível baixo de oxigénio no sangue). Os sintomas podem incluir pausas na respiração durante o sono, acordar durante a noite devido a faltas de ar, dificuldades em continuar a dormir ou sonolência excessiva durante o dia. Se o utilizador ou outra pessoa observar estes sintomas, contacte o seu médico. O seu médico pode considerar uma redução da dose.

Se tiver dificuldades respiratórias enquanto estiver a ser tratado com Instanyl, é muito importante que contacte o seu médico ou hospital imediatamente.

Consulte o seu médico enquanto estiver a utilizar Instanyl:

- se tiver dor ou um aumento da sensibilidade à dor (hiperalgesia) que não responde a uma dosagem mais elevada do seu medicamento, conforme prescrito pelo seu médico.
- se tiver uma combinação dos seguintes sintomas: náuseas, vômitos, anorexia, fadiga, fraqueza, tonturas e tensão arterial baixa. Estes sintomas em conjunto podem ser um sinal de uma doença com potencial de morte chamada insuficiência suprarrenal, uma afeção na qual as glândulas suprarrenais não produzem hormonas suficientes.

Se tiver hemorragia nasal recorrente ou desconforto nasal enquanto estiver a ser tratado com Instanyl, deve contactar o seu médico, que irá considerar tratamentos alternativos para a sua dor intercorrente.

Utilização e tolerância a longo prazo

Este medicamento contém fentanilo, que é um medicamento opioide. A utilização repetida de analgésicos opioides pode provocar a diminuição da eficácia do medicamento (pode desenvolver habituação ao medicamento, também designada por tolerância ao medicamento). Poderá ainda tornar-se mais sensível à dor durante a utilização de Instanyl. Também designada por hiperalgesia. O aumento da dose de Instanyl pode ajudar a reduzir ainda mais a sua dor durante algum tempo, mas também pode ser prejudicial. Se se aperceber de que o seu medicamento se está a tornar menos eficaz, fale com o seu médico. O seu médico irá decidir se é melhor para si aumentar a dose ou diminuir gradualmente a sua utilização de Instanyl.

Dependência e adição

A utilização repetida de Instanyl pode também levar à dependência, ao abuso e à adição, o que pode provocar uma sobredosagem potencialmente fatal. O risco destes efeitos secundários pode aumentar com uma dose mais elevada e uma duração de utilização mais longa. A dependência ou adição podem

fazê-lo sentir que já não controla a quantidade de medicamento que necessita de utilizar ou a frequência com que precisa de utilizar. Poderá sentir que necessita de continuar a utilizar o seu medicamento, mesmo quando este não ajuda a aliviar a sua dor.

O risco de se tornar dependente ou viciado varia de pessoa para pessoa. Poderá apresentar um risco maior de se tornar dependente ou viciado em Instanyl se:

- Tem historial pessoal ou familiar de abuso ou dependência de álcool, de medicamentos sujeitos a receita médica ou de drogas ilegais («dependência»).
- É fumador.
- Já teve problemas de humor (depressão, ansiedade ou uma perturbação da personalidade) ou já foi tratado por um psiquiatra para outras doenças do foro mental.

Se se aperceber de algum dos sinais seguintes durante a utilização de Instanyl, pode ser um sinal de que se tornou dependente ou viciado.

- Necessita de utilizar o medicamento durante mais tempo do que o aconselhado pelo seu médico
- Necessita de utilizar mais do que a dose recomendada
- Está a utilizar o medicamento por outros motivos que não os prescritos, por exemplo, «manter a calma» ou «ajudá-lo a dormir»
- Fez tentativas repetidas e sem êxito para deixar de utilizar ou para controlar a utilização deste medicamento
- Quando para de tomar o medicamento, se sente indisposto (por exemplo, náuseas, vômitos, diarreia, ansiedade, arrepios, tremores e suores) e se sente melhor quando volta a utilizar o medicamento («efeitos de abstinência»)

Se detetar qualquer um destes sinais, fale com o seu médico para discutir a melhor via de tratamento para si, incluindo quando é adequado parar e como parar com segurança.

Crianças e adolescentes

O Instanyl não deve ser usado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Instanyl

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Instanyl pode afetar ou ser afetado por outros medicamentos.

Devem ser tomadas precauções especiais se estiver a ser tratado com qualquer dos seguintes medicamentos:

- outros medicamentos para a dor e alguns analgésicos para a nevralgia (como gabapentina e pregabalina).
- quaisquer medicamentos que possam normalmente deixá-lo sonolento (ter um efeito sedativo), tais como medicamentos para dormir, medicamentos sedativos como benzodiazepinas ou medicamentos relacionados, medicamentos para o tratamento da ansiedade, anti-histamínicos (medicamentos para a alergia) ou tranquilizantes, relaxantes da musculatura esquelética e gabapentinoídes (gabapentina e pregabalina). O uso destes outros medicamentos enquanto está a tomar Instanyl poderá provocar o risco de sonolência, sedação profunda e afetar a sua capacidade de respirar (depressão respiratória), o que pode levar ao coma e poderá representar risco de vida. Por isso, a utilização concomitante só deverá ser considerada quando outras opções de tratamento não são possíveis.

No entanto, se o seu médico prescrever Instanyl juntamente com medicamentos sedativos, a dose e duração do tratamento concomitante deverá ser limitada pelo seu médico.

Informe o seu médico sobre todos os medicamentos sedativos que esteja a tomar e siga atentamente a recomendação de dose do seu médico. Poderá ser útil informar amigos e familiares para que estejam atentos aos sinais e sintomas acima indicados. Contacte o seu médico caso tenha estes sintomas.

- quaisquer medicamentos que possam ter um efeito sobre a forma como o seu organismo decompõe Instanyl, tais como:
 - ritonavir, nelfinavir, amprenavir e fosamprenavir (medicamentos que ajudam a controlar a infeção por VIH);

- inibidores do CYP3A4, tais como o cetoconazol, itraconazol ou fluconazol (utilizados para o tratamento de infecções fúngicas);
 - troleandomicina, claritromicina ou eritromicina (medicamentos para o tratamento de infecções bacterianas);
 - aprepitant (utilizado para náusea grave);
 - diltiazem e verapamilo (medicamentos para o tratamento de pressão arterial elevada ou doenças cardíacas).
- medicamentos chamados Inibidores da Monamina Oxidase (IMAO) utilizados para a depressão grave, mesmo se tiver tomado nas últimas 2 semanas.
 - o risco de efeitos indesejáveis aumenta se estiver a tomar medicamentos como certos antidepressivos ou antipsicóticos. Instanyl pode interagir com estes medicamentos, e poderá ter alterações do seu estado mental (p. ex., agitação, alucinações, coma), e outros efeitos como uma temperatura corporal superior a 38 °C, aumento da frequência cardíaca, tensão arterial instável, e reflexos exagerados, rigidez muscular, falta de coordenação e/ou sintomas gastrointestinais (p. ex., náuseas, vômitos, diarreia). O seu médico dir-lhe-á se Instanyl é adequado para si.
 - medicamentos denominados agonistas/antagonistas parciais, ex.: buprenorfina, nalbufina e pentazocina (medicamentos para o tratamento da dor). Poderá apresentar sintomas de síndrome de privação (náuseas, vômitos, diarreia, ansiedade, arrepios, tremor e transpiração excessiva).
 - outros medicamentos administrados por via nasal, especialmente oximetazolina, xilometazolina e medicamentos semelhantes, que são usados para o alívio da congestão nasal.

Instanyl com alimentos, bebidas e álcool

Não beba álcool enquanto estiver a ser tratado com Instanyl, porque pode aumentar o risco de ter efeitos indesejáveis perigosos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Instanyl não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que tenha conversado com o seu médico acerca dessa utilização.

Instanyl não deve ser utilizado durante o parto, porque o fentanilo pode causar problemas respiratórios graves no recém-nascido.

O fentanilo pode passar para o leite materno e poderá causar efeitos indesejáveis no recém-nascido. Não utilize Instanyl se estiver a amamentar. Não deve começar a amamentar até pelo menos 5 dias após a toma da última dose de Instanyl.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não deve conduzir nem utilizar máquinas enquanto estiver a ser tratado com Instanyl. Instanyl pode causar tonturas, sonolência e perturbações visuais, que podem afetar a sua capacidade para conduzir ou utilizar máquinas.

3. Como utilizar Instanyl

Antes de iniciar o tratamento e regularmente durante o tratamento, o seu médico também discutirá consigo o que pode esperar da utilização de Instanyl, quando e durante quanto tempo deve tomá-lo, quando contactar o seu médico e quando deve interrompê-lo (ver também secção 2).

Utilize sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose de Instanyl é independente do seu tratamento de dor oncológica habitual.

Quando começar a tomar Instanyl pela primeira vez, o seu médico irá ajudá-lo a encontrar a dose que irá aliviar a dor intercorrente.

A dose inicial é uma inalação de 50 microgramas numa narina, cada vez que tiver um episódio de dor intercorrente. Durante a determinação da sua dose adequada, o seu médico pode instruí-lo para alterar para uma dose superior.

Se a sua dor intercorrente não for aliviada após 10 minutos, pode usar apenas mais uma inalação para este episódio.

Geralmente, deve esperar 4 horas antes de tratar outro episódio de dor intercorrente. Em circunstâncias excepcionais em que ocorre um novo episódio mais cedo, pode usar o Instanyl para o tratar, mas deve aguardar pelo menos 2 horas antes de o fazer. Se tiver regularmente episódios de dor intercorrente com intervalos inferiores a 4 horas, contacte o seu médico pois o seu tratamento habitual para a dor oncológica pode ter que ser alterado.

Pode usar Instanyl para tratar até quatro episódios de dor intercorrente por dia.

Se tiver mais do que quatro episódios de dor intercorrente por dia, contacte o seu médico, uma vez que pode ser necessário alterar o seu tratamento de dor oncológica habitual.

Não altere a dose de Instanyl ou os seus outros medicamentos para a dor, por sua iniciativa. A alteração na dosagem deve ser efetuada em conjunto com o seu médico.

Instanyl destina-se a utilização nasal.

Leia as instruções de utilização no final deste folheto para saber como utilizar Instanyl.

Se utilizar mais Instanyl do que deveria ou se pensar que alguém usou o Instanyl acidentalmente

Deve contactar o seu médico, hospital ou emergência para avaliação do risco e para aconselhamento, se tiver tomado mais Instanyl do que devia.

Os sintomas de sobredosagem são:

Sonolência, ausência ou escassez de energia, tonturas, temperatura corporal reduzida, batimentos cardíacos lentos, dificuldades de coordenação dos braços e pernas.

Em casos graves devido à elevada utilização de Instanyl, pode ocorrer coma, sedação, convulsões ou dificuldades respiratórias graves (respiração muito lenta ou superficial). Uma sobredosagem pode causar igualmente uma disfunção cerebral denominada leucoencefalopatia tóxica.

Se sentir algum dos sintomas acima descritos, deve procurar assistência médica imediata.

Nota para os prestadores de cuidados de saúde

Se vir a pessoa que toma Instanyl inesperadamente a atuar lentamente, tendo dificuldade em respirar ou se tiver dificuldade em acordar a pessoa:

- deve procurar assistência médica imediatamente.
- enquanto estiver à espera da assistência médica, deve tentar manter a pessoa acordada, conversando ou abanando suavemente a pessoa de vez em quando.
- se a pessoa tiver dificuldade em respirar, deve induzir a pessoa a respirar em cada 5-10 segundos.
- se a pessoa parou de respirar, deve tentar ressuscitá-la até chegar a assistência médica.

Se pensar que alguém tomou acidentalmente Instanyl, por favor procure assistência médica imediata. Tente manter a pessoa acordada até chegar a assistência médica.

Se alguém tiver tomado Instanyl acidentalmente, podem ter os mesmos sintomas acima descritos para a sobredosagem.

Caso se tenha esquecido de utilizar Instanyl

Caso a dor intercorrente ainda continue, pode tomar Instanyl tal como receitado pelo seu médico. Caso a dor intercorrente tenha parado, não tome Instanyl até que ocorra o episódio seguinte de dor intercorrente.

Se parar de utilizar Instanyl

Deve descontinuar o Instanyl quando não tiver qualquer dor intercorrente. No entanto, deve continuar a tomar os seus medicamentos de alívio de dor habituais para tratar a sua dor oncológica. Contacte o seu médico para confirmar a dose correta do seu medicamento habitual, se não tiver a certeza.

Pode apresentar sintomas de privação semelhantes aos possíveis efeitos indesejáveis de Instanyl quando se descontinua o Instanyl. Se apresentar sintomas de privação, deve contactar o seu médico. O seu médico avaliará se necessita de medicamentos para reduzir ou eliminar os sintomas de privação.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis frequentemente param ou diminuem de intensidade após a utilização continuada do produto.

Interrompa o tratamento e contacte imediatamente o seu médico, o hospital ou a urgência, se:

- sofrer uma reação alérgica súbita e grave com dificuldade em respirar, inchaço, tonturas, batimentos cardíacos acelerados, suores ou perda de consciência.
- tiver dificuldades respiratórias graves.
- tiver um som ruidoso quando respira.
- tiver uma dor convulsiva.
- tiver tonturas extremas.

Estes efeitos indesejáveis podem ser muito graves.

Outros efeitos indesejáveis descritos após a utilização de Instanyl:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

Sonolência, tonturas mesmo com dificuldade de equilíbrio, dores de cabeça, irritação da garganta, náuseas (enjoo), vômitos, rubor (vermelhidão), sensação de muito calor, transpiração excessiva.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

Insónia, ausência ou escassez de energia, tonturas, contrações musculares convulsivas, sensação anormal da pele mesmo desagradável, alteração do paladar, baixa pressão sanguínea, problemas respiratórios graves, hemorragia (sangramento) nasal, obstipação (prisão de ventre), inflamação da boca, boca seca, dor de pele, erupção cutânea, febre.

Desconhecida (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis):

Reação alérgica, quedas, diarreia, convulsões (crises convulsivas), perda de consciência, inchaço dos braços ou pernas, ver ou ouvir coisas que não existem na realidade (alucinações), delirium (os sintomas podem incluir uma combinação de agitação, nervosismo, desorientação, confusão, medo, ver ou ouvir coisas que na realidade não estão presentes, perturbação do sono, pesadelos), tolerância ao medicamento, toxicod dependência (adição), toxicomania (ver secção 2), fadiga, mal-estar, síndrome de privação (pode manifestar-se pela ocorrência dos seguintes efeitos indesejáveis: náuseas, vômitos, diarreia, ansiedade, arrepios, tremor e transpiração excessiva), falta de ar.

Também têm havido casos de doentes que desenvolveram um orifício no septo do nariz – a estrutura que separa as narinas.

O tratamento prolongado com fentanilo durante a gravidez pode causar sintomas de privação no recém-nascido que podem constituir perigo de morte (ver secção 2).

Deve informar o seu médico se ocorrer episódios recorrentes de hemorragia nasal ou desconforto nasal.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Instanyl

O medicamento de alívio da dor presente em Instanyl é muito forte e pode constituir perigo de vida para crianças. Instanyl tem de ser mantido fora da vista e do alcance das crianças.

Conserve este medicamento num local seguro e protegido, onde outras pessoas não possam aceder ao mesmo. Pode causar danos graves e ser fatal para as pessoas que possam tomar este medicamento de forma acidental ou intencional quando não lhes tenha sido receitado.

Não utilize Instanyl após a data de validade impressa na embalagem exterior e no frasco de dose única após EXP. O prazo de validade refere-se ao último dia do mês.

Conservar a temperatura inferior a 30 °C. Manter o blister dentro da embalagem exterior. Manter armazenado na posição vertical.

Instanyl pode ser perigoso para as outras pessoas, especialmente para crianças. Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Todos os frascos de dose única não usados devem ser sistemática e adequadamente repostos nos blisters resistentes a crianças e eliminados de acordo com as exigências locais ou devolvidos às farmácias. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Instanyl

A substância ativa é o fentanilo. O conteúdo é:

50 microgramas: 1 dose (100 microlitros) contém citrato de fentanilo equivalente a 50 microgramas de fentanilo.

100 microgramas: 1 dose (100 microlitros) contém citrato de fentanilo equivalente a 100 microgramas de fentanilo.

200 microgramas: 1 dose (100 microlitros) contém citrato de fentanilo equivalente a 200 microgramas de fentanilo.

Os outros componentes são fosfato monossódico di-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Instanyl e conteúdo da embalagem

Instanyl é uma solução para pulverização nasal num frasco nebulizador unidose. A solução é clara e incolor.

O frasco de dose única contém 1 dose de Instanyl e é fornecido num blister resistente a crianças. Instanyl apresenta-se em diferentes dimensões de embalagens de 2,6,8 e 10 frascos de dose única. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

A rotulagem das três dosagens de Instanyl distingue-se pela cor:

50 microgramas: rotulagem é laranja

100 microgramas: rotulagem é roxa

200 microgramas: rotulagem é azul-esverdeada.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricantes

Curida AS
Solbærvegen 5
NO-2409 Elverum
Noruega

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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.: +361 270 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 ΕΛΛΑΣ 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

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

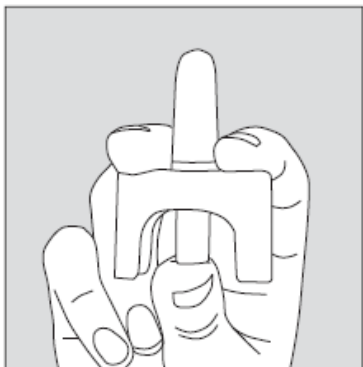
Este folheto foi revisto pela última vez em .

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO DO PULVERIZADOR NASAL INSTANYL DE DOSE ÚNICA

Leia atentamente as seguintes instruções para saber como utilizar o pulverizador nasal de dose única de Instanyl:

- Cada frasco de dose única está selado num blister resistente a crianças. Não abrir o blister antes de estar pronto para usar o nebulizador. Cada frasco de dose única contém apenas uma dose de Instanyl. Não testar antes de usar.
- Para abrir, cortar com tesoura ao longo da linha (por cima do símbolo de tesoura) no blister. Segure a extremidade da folha, puxe a folha e retire o nebulizador nasal.
- Assoe o seu nariz se o sentir entupido ou se estiver constipado
- Segure o frasco de dose única, colocando o polegar no fundo do doseador e os seus dedos indicador e médio na outra extremidade do nebulizador (ver o desenho). Não pressione o doseador ainda.



- Tape uma narina, colocando o seu dedo indicador contra o lado do seu nariz, e insira a extremidade da solução para pulverização nasal na outra narina (aproximadamente 1 cm). Não interessa qual a narina que usa. Se tiver que usar uma segunda dose após 10 minutos, para obter alívio suficiente da dor, esta dose deve ser administrada na outra narina.



- Mantenha a sua cabeça vertical.
 - Pressione o doseador firmemente com o seu polegar para libertar a dose, enquanto inala suavemente pelo nariz, e então remova o frasco nebulizador do seu nariz. Pode não sentir a dose no seu nariz, mas recebeu-a quando pressionou o doseador.
- O seu frasco de dose única está agora vazio.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Instanyl 50 microgramas/dose solução para pulverização nasal **Instanyl 100 microgramas/dose solução para pulverização nasal** **Instanyl 200 microgramas/dose Solução para pulverização nasal** fentanilo

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Instanyl e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Instanyl
3. Como utilizar Instanyl
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Instanyl
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Instanyl e para que é utilizado

Instanyl contém a substância ativa fentanilo e pertence a um grupo de analgésicos fortes denominados opioides. Os opioides atuam bloqueando os sinais de dor para o cérebro. Instanyl atua rapidamente e é usado para o alívio da dor intercorrente em doentes com cancro que já estejam a tomar opioides para a dor oncológica comum. A dor intercorrente é uma dor adicional súbita, que ocorre apesar de ter tomado os seus medicamentos opioides habituais para o alívio da dor.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Instanyl

Não utilize Instanyl

- se tem alergia ao fentanilo ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se não estiver a utilizar regularmente um medicamento opioide receitado por um médico (p. ex., codeína, fentanilo, hidromorfona, morfina, oxicodona, petidina), todos os dias num horário regular, durante pelo menos uma semana, para controlar a sua dor persistente. Se não tiver estado a utilizar estes medicamentos, não deve utilizar Instanyl porque pode aumentar o risco de que a sua respiração possa ficar perigosamente lenta e /ou superficial, ou de que possa mesmo parar.
- se estiver a tomar um medicamento que contenha oxibato de sódio.
- se sofre de dor de curta duração, que não dor intercorrente.
- se tiver graves dificuldades respiratórias ou se sofrer de doenças pulmonares obstrutivas graves.
- se tiver recebido anteriormente radioterapia facial.
- se sofrer de episódios recorrentes de hemorragia nasal.

Advertências e precauções

Conserve este medicamento num local seguro e protegido, onde outras pessoas não possam aceder ao mesmo (ver secção 5. 'Como conservar Instanyl' para mais informações).

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Instanyl, especialmente:

- se sofrer de doença pulmonar obstrutiva prolongada, a sua respiração pode ser prejudicada pelo Instanyl.
- se tiver problemas com o seu coração, principalmente, frequência cardíaca lenta, pressão arterial baixa ou volume sanguíneo reduzido.
- se tiver problemas com o seu fígado ou rins.
- se tiver problemas com a sua função cerebral, ex.: devido a tumor cerebral, lesão cerebral ou pressão intracraniana aumentada.
- se alguma vez desenvolveu insuficiência suprarrenal ou uma falta de hormonas sexuais (deficiência de androgénios) com a utilização de opiáceos.
- se toma medicamentos sedativos, como benzodiazepinas ou medicamentos relacionados (consulte também a secção ‘Outros medicamentos e Instanyl’.)
- se toma antidepressivos ou antipsicóticos (consulte também a secção ‘Outros medicamentos e Instanyl’).
- se tomar medicamentos denominados agonistas/antagonistas parciais, por exemplo buprenorfina, nalbufina e pentazocina (medicamentos para o tratamento da dor), pois poderá apresentar sintomas de síndrome de privação. Para mais informações, consulte a secção ‘Outros medicamentos e Instanyl’.
- se usar outros produtos em solução para pulverização nasal, ex. para gripe comum ou alergias.

Perturbações na respiração relacionadas com o sono

O Instanyl pode provocar perturbações na respiração relacionadas com o sono, como apneia do sono (pausas na respiração durante o sono) e hipoxemia relacionada com o sono (nível baixo de oxigénio no sangue). Os sintomas podem incluir pausas na respiração durante o sono, acordar durante a noite devido a faltas de ar, dificuldades em continuar a dormir ou sonolência excessiva durante o dia. Se o utilizador ou outra pessoa observar estes sintomas, contacte o seu médico. O seu médico pode considerar uma redução da dose.

Se tiver dificuldades respiratórias enquanto estiver a ser tratado com Instanyl, é muito importante que contacte o seu médico ou hospital imediatamente.

Consulte o seu médico enquanto estiver a utilizar Instanyl:

- se tiver dor ou um aumento da sensibilidade à dor (hiperalgesia) que não responde a uma dosagem mais elevada do seu medicamento, conforme prescrito pelo seu médico.
- se tiver uma combinação dos seguintes sintomas: náuseas, vômitos, anorexia, fadiga, fraqueza, tonturas e tensão arterial baixa. Estes sintomas em conjunto podem ser um sinal de uma doença com potencial de morte chamada insuficiência suprarrenal, uma afeção na qual as glândulas suprarrenais não produzem hormonas suficientes.

Se tiver hemorragia nasal recorrente ou desconforto nasal enquanto estiver a ser tratado com Instanyl, deve contactar o seu médico, que irá considerar tratamentos alternativos para a sua dor intercorrente.

Utilização e tolerância a longo prazo

Este medicamento contém fentanilo, que é um medicamento opioide. A utilização repetida de analgésicos opioides pode provocar a diminuição da eficácia do medicamento (pode desenvolver habituação ao medicamento, também designada por tolerância ao medicamento). Poderá ainda tornar-se mais sensível à dor durante a utilização de Instanyl. Também designada por hiperalgesia. O aumento da dose de Instanyl pode ajudar a reduzir ainda mais a sua dor durante algum tempo, mas também pode ser prejudicial. Se se aperceber de que o seu medicamento se está a tornar menos eficaz, fale com o seu médico. O seu médico irá decidir se é melhor para si aumentar a dose ou diminuir gradualmente a sua utilização de Instanyl.

Dependência e adição

A utilização repetida de Instanyl pode também levar à dependência, ao abuso e à adição, o que pode provocar uma sobredosagem potencialmente fatal. O risco destes efeitos secundários pode aumentar com uma dose mais elevada e uma duração de utilização mais longa. A dependência ou adição podem

fazê-lo sentir que já não controla a quantidade de medicamento que necessita de utilizar ou a frequência com que precisa de utilizar. Poderá sentir que necessita de continuar a utilizar o seu medicamento, mesmo quando este não ajuda a aliviar a sua dor.

O risco de se tornar dependente ou viciado varia de pessoa para pessoa. Poderá apresentar um risco maior de se tornar dependente ou viciado em Instanyl se:

- Tem historial pessoal ou familiar de abuso ou dependência de álcool, de medicamentos sujeitos a receita médica ou de drogas ilegais («dependência»).
- É fumador.
- Já teve problemas de humor (depressão, ansiedade ou uma perturbação da personalidade) ou já foi tratado por um psiquiatra para outras doenças do foro mental.

Se se aperceber de algum dos sinais seguintes durante a utilização de Instanyl, pode ser um sinal de que se tornou dependente ou viciado.

- Necessita de utilizar o medicamento durante mais tempo do que o aconselhado pelo seu médico
- Necessita de utilizar mais do que a dose recomendada
- Está a utilizar o medicamento por outros motivos que não os prescritos, por exemplo, «manter a calma» ou «ajudá-lo a dormir»
- Fez tentativas repetidas e sem êxito para deixar de utilizar ou para controlar a utilização deste medicamento
- Quando para de tomar o medicamento, se sente indisposto (por exemplo, náuseas, vômitos, diarreia, ansiedade, arrepios, tremores e suores) e se sente melhor quando volta a utilizar o medicamento («efeitos de abstinência»)

Se detetar qualquer um destes sinais, fale com o seu médico para discutir a melhor via de tratamento para si, incluindo quando é adequado parar e como parar com segurança.

Crianças e adolescentes

O Instanyl não deve ser usado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Instanyl

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Instanyl pode afetar ou ser afetado por outros medicamentos.

Devem ser tomadas precauções especiais se estiver a ser tratado com qualquer dos seguintes medicamentos:

- outros medicamentos para a dor e alguns analgésicos para a nevralgia (como gabapentina e pregabalina).
- quaisquer medicamentos que possam normalmente deixá-lo sonolento (ter um efeito sedativo), tais como medicamentos para dormir, medicamentos sedativos como benzodiazepinas ou medicamentos relacionados, medicamentos para o tratamento da ansiedade, anti-histamínicos (medicamentos para a alergia) ou tranquilizantes, relaxantes da musculatura esquelética e gabapentinoídes (gabapentina e pregabalina). O uso destes outros medicamentos enquanto está a tomar Instanyl poderá provocar o risco de sonolência, sedação profunda e afetar a sua capacidade de respirar (depressão respiratória), o que pode levar ao coma e poderá representar risco de vida. Por isso, a utilização concomitante só deverá ser considerada quando outras opções de tratamento não são possíveis.

No entanto, se o seu médico prescrever Instanyl juntamente com medicamentos sedativos, a dose e duração do tratamento concomitante deverá ser limitada pelo seu médico.

Informe o seu médico sobre todos os medicamentos sedativos que esteja a tomar e siga atentamente a recomendação de dose do seu médico. Poderá ser útil informar amigos e familiares para que estejam atentos aos sinais e sintomas acima indicados. Contacte o seu médico caso tenha estes sintomas.

- quaisquer medicamentos que possam ter um efeito sobre a forma como o seu organismo decompõe Instanyl, tais como:
 - ritonavir, nelfinavir, amprenavir e fosamprenavir (medicamentos que ajudam a controlar a infeção por VIH);

- inibidores do CYP3A4, tais como o cetoconazol, itraconazol ou fluconazol (utilizados para o tratamento de infecções fúngicas);
 - troleandomicina, claritromicina ou eritromicina (medicamentos para o tratamento de infecções bacterianas);
 - aprepitant (utilizado para náusea grave);
 - diltiazem e verapamilo (medicamentos para o tratamento de pressão arterial elevada ou doenças cardíacas).
- medicamentos chamados Inibidores da Monamina Oxidase (IMAO) utilizados para a depressão grave, mesmo se tiver tomado nas últimas 2 semanas.
 - o risco de efeitos indesejáveis aumenta se estiver a tomar medicamentos como certos antidepressivos ou antipsicóticos. Instanyl pode interagir com estes medicamentos, e poderá ter alterações do seu estado mental (p. ex., agitação, alucinações, coma), e outros efeitos como uma temperatura corporal superior a 38 °C, aumento da frequência cardíaca, tensão arterial instável, e reflexos exagerados, rigidez muscular, falta de coordenação e/ou sintomas gastrointestinais (p. ex., náuseas, vômitos, diarreia). O seu médico dir-lhe-á se Instanyl é adequado para si.
 - medicamentos denominados agonistas/antagonistas parciais, ex.: buprenorfina, nalbufina e pentazocina (medicamentos para o tratamento da dor). Poderá apresentar sintomas de síndrome de privação (náuseas, vômitos, diarreia, ansiedade, arrepios, tremor e transpiração excessiva).
 - outros medicamentos administrados por via nasal, especialmente oximetazolina, xilometazolina e medicamentos semelhantes, que são usados para o alívio da congestão nasal.

Instanyl com alimentos, bebidas e álcool

Não beba álcool enquanto estiver a ser tratado com Instanyl, porque pode aumentar o risco de ter efeitos indesejáveis perigosos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Instanyl não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que tenha conversado com o seu médico acerca dessa utilização.

Instanyl não deve ser utilizado durante o parto, porque o fentanilo pode causar problemas respiratórios graves no recém-nascido.

O fentanilo pode passar para o leite materno e poderá causar efeitos indesejáveis no recém-nascido. Não utilize Instanyl se estiver a amamentar. Não deve começar a amamentar até pelo menos 5 dias após a toma da última dose de Instanyl.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não deve conduzir nem utilizar máquinas enquanto estiver a ser tratado com Instanyl. Instanyl pode causar tonturas, sonolência e perturbações visuais, que podem afetar a sua capacidade para conduzir ou utilizar máquinas.

3. Como utilizar Instanyl

Antes de iniciar o tratamento e regularmente durante o tratamento, o seu médico também discutirá consigo o que pode esperar da utilização de Instanyl, quando e durante quanto tempo deve tomá-lo, quando contactar o seu médico e quando deve interrompê-lo (ver também secção 2).

Utilize sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose de Instanyl é independente do seu tratamento de dor oncológica habitual.

Quando começar a tomar Instanyl pela primeira vez, o seu médico irá ajudá-lo a encontrar a dose que irá aliviar a dor intercorrente.

A dose inicial é uma inalação de 50 microgramas numa narina, cada vez que tiver um episódio de dor intercorrente. Durante a determinação da sua dose adequada, o seu médico pode instruí-lo para alterar para uma dose superior.

Se a sua dor intercorrente não for aliviada após 10 minutos, pode usar apenas mais uma inalação para este episódio.

Geralmente, deve esperar 4 horas antes de tratar outro episódio de dor intercorrente. Em circunstâncias excepcionais em que ocorre um novo episódio mais cedo, pode usar o Instanyl para o tratar, mas deve aguardar pelo menos 2 horas antes de o fazer. Se tiver regularmente episódios de dor intercorrente com intervalos inferiores a 4 horas, contacte o seu médico pois o seu tratamento habitual para a dor oncológica pode ter que ser alterado.

Pode usar Instanyl para tratar até quatro episódios de dor intercorrente por dia.

Se tiver mais do que quatro episódios de dor intercorrente por dia, contacte o seu médico, uma vez que pode ser necessário alterar o seu tratamento de dor oncológica habitual.

Não altere a dose de Instanyl ou os seus outros medicamentos para a dor, por sua iniciativa. A alteração na dosagem deve ser efetuada em conjunto com o seu médico.

Instanyl integra um contabilizador de doses eletrónico e contém um período de bloqueio entre doses para reduzir o risco de sobredosagem, e ajuda-o a utilizá-lo adequadamente. O contabilizador de doses eletrónico permite, tanto a si como ao seu médico, monitorizar e adaptar a sua utilização. Após a administração de duas doses no período de 60 minutos, o Instanyl bloqueia por um período de 2 horas a partir da primeira dose tomada, antes que outra dose possa ser administrada.

Instanyl destina-se a utilização nasal.

Leia as instruções de utilização no verso deste folheto para saber como usar o pulverizador nasal.

Se utilizar mais Instanyl do que deveria ou se pensar que alguém usou Instanyl acidentalmente

Deve contactar o seu médico, hospital ou emergência para avaliação do risco e para aconselhamento, se tiver tomado mais Instanyl do que devia.

Os sintomas de sobredosagem são:

Sonolência, ausência ou escassez de energia, tonturas, temperatura corporal reduzida, batimentos cardíacos lentos, dificuldades de coordenação dos braços e pernas.

Em casos graves devido à elevada utilização de Instanyl, pode ocorrer coma, sedação, convulsões ou dificuldades respiratórias graves (respiração muito lenta ou superficial). Uma sobredosagem pode causar igualmente uma disfunção cerebral denominada leucoencefalopatia tóxica.

Se sentir algum dos sintomas acima descritos, deve procurar assistência médica imediata.

Nota para os prestadores de cuidados de saúde

Se vir a pessoa que toma Instanyl inesperadamente a atuar lentamente, tendo dificuldade em respirar ou se tiver dificuldade em acordar a pessoa:

- deve procurar assistência médica imediatamente.
- enquanto estiver à espera da assistência médica, deve tentar manter a pessoa acordada, conversando ou abanando suavemente a pessoa de vez em quando.
- se a pessoa tiver dificuldade em respirar, deve induzir a pessoa a respirar em cada 5-10 segundos.
- se a pessoa parou de respirar, deve tentar ressuscitá-la até chegar a assistência médica.

Se pensar que alguém tomou acidentalmente Instanyl, por favor procure assistência médica imediata. Tente manter a pessoa acordada até chegar a assistência médica.
Se alguém tiver tomado Instanyl acidentalmente, podem ter os mesmos sintomas acima descritos para a sobredosagem.

Caso se tenha esquecido de utilizar Instanyl

Caso a dor intercorrente ainda continue, pode tomar Instanyl tal como receitado pelo seu médico. Caso a dor intercorrente tenha parado, não tome Instanyl até que ocorra o episódio seguinte de dor intercorrente.

Se parar de utilizar Instanyl

Deve descontinuar o Instanyl quando não tiver qualquer dor intercorrente. No entanto, deve continuar a tomar os seus medicamentos de alívio de dor habituais para tratar a sua dor oncológica. Contacte o seu médico para confirmar a dose correta do seu medicamento habitual, se não tiver a certeza. Pode apresentar sintomas de privação semelhantes aos possíveis efeitos indesejáveis de Instanyl quando se descontinua o Instanyl. Se apresentar sintomas de privação, deve contactar o seu médico. O seu médico avaliará se necessita de medicamentos para reduzir ou eliminar os sintomas de privação.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora, estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis frequentemente param ou diminuem de intensidade após a utilização continuada do produto.

Interrompa o tratamento e contacte imediatamente o seu médico, o hospital ou a urgência, se:

- sofrer uma reação alérgica súbita e grave com dificuldade em respirar, inchaço, tonturas, batimentos cardíacos acelerados, suores ou perda de consciência.
- tiver dificuldades respiratórias graves.
- tiver um som ruidoso quando respira.
- tiver uma dor convulsiva.
- tiver tonturas extremas.

Estes efeitos indesejáveis podem ser muito graves.

Outros efeitos indesejáveis descritos após a utilização de Instanyl:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

Sonolência, tonturas mesmo com dificuldade de equilíbrio, dores de cabeça, irritação da garganta, náuseas (enjoo), vômitos, rubor (vermelhidão), sensação de muito calor, transpiração excessiva.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

Insónia, ausência ou escassez de energia, tonturas, contrações musculares convulsivas, sensação anormal da pele mesmo desagradável, alteração do paladar, baixa pressão sanguínea, problemas respiratórios graves, hemorragia (sangramento) nasal, obstipação (prisão de ventre), inflamação da boca, boca seca, dor de pele, erupção cutânea, febre.

Desconhecida (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis):

Reação alérgica, quedas, diarreia, convulsões (crises convulsivas), perda de consciência, inchaço dos braços ou pernas, ver ou ouvir coisas que não existem na realidade (alucinações), delirium (os sintomas podem incluir uma combinação de agitação, nervosismo, desorientação, confusão, medo, ver ou ouvir coisas que na realidade não estão presentes, perturbação do sono, pesadelos), tolerância ao medicamento, toxicod dependência (adição), toxicomania (ver secção 2), fadiga, mal-estar, síndrome de

privação (pode manifestar-se pela ocorrência dos seguintes efeitos indesejáveis: náuseas, vômitos, diarreia, ansiedade, arrepios, tremor e transpiração excessiva), falta de ar.

Também têm havido casos de doentes que desenvolveram um orifício no septo do nariz – a estrutura que separa as narinas.

O tratamento prolongado com fentanilo durante a gravidez pode causar sintomas de privação no recém-nascido que podem constituir perigo de morte (ver secção 2).

Deve informar o seu médico se ocorrer episódios recorrentes de hemorragia nasal ou desconforto nasal.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Instanyl

O medicamento de alívio da dor presente em Instanyl é muito forte e pode constituir perigo de vida para crianças. Instanyl tem de ser mantido fora da vista e do alcance das crianças. Feche sempre o pulverizador nasal depois de utilizar colocando novamente a tampa resistente a crianças.

Conserve este medicamento num local seguro e protegido, onde outras pessoas não possam aceder ao mesmo. Pode causar danos graves e ser fatal para as pessoas que possam tomar este medicamento de forma acidental ou intencional quando não lhes tenha sido receitado.

Não utilize Instanyl após a data de validade impressa no frasco após EXP. O prazo de validade refere-se ao último dia do mês.

Conservar a temperatura inferior a 30 °C. Manter o spray nasal armazenado na vertical. Não congelar. Se o Instanyl solução para pulverização nasal for congelado, o inalador pode partir. Se não tiver a certeza sobre como o inalador esteve armazenado, deve verificar o inalador antes de usar.

As embalagens de Instanyl cujo prazo de validade já expirou ou que já não são necessárias, podem ainda conter uma quantidade de medicamento suficientemente perigosa para as outras pessoas, especialmente para crianças.



Este instrumento encontra-se rotulado de acordo com a diretiva de Resíduos de Equipamentos Elétricos e Eletrônicos da EUE (REEE). Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Todos os pulverizadores nasais usados ou não usados devem ser devolvidos às farmácias ou eliminados de acordo com as exigências locais. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Instanyl

A substância ativa é o fentanilo. O conteúdo é:

50 microgramas/dose: 1 ml contém citrato de fentanilo equivalente a 500 microgramas de fentanilo.

1 pulverização (100 microlitros) contém 50 microgramas de fentanilo.

100 microgramas/dose: 1 ml contém citrato de fentanilo equivalente a 1.000 microgramas de fentanilo.

1 pulverização (100 microlitros) contém 100 microgramas de fentanilo.

200 microgramas/dose: 1 ml contém citrato de fentanilo equivalente a 2.000 microgramas de fentanilo. 1 pulverização (100 microlitros) contém 200 microgramas de fentanilo.

Os outros componentes são fosfato monossódico di-hidratado, fosfato dissódico di-hidratado e água purificada.

Qual o aspeto de Instanyl e conteúdo da embalagem

Instanyl DoseGuard é uma solução para pulverização nasal. A solução é clara e incolor. É fornecido num pulverizador nasal com uma bomba doseadora, um visor eletrónico, um contabilizador de doses, um mecanismo de bloqueio integrado e uma tampa resistente a crianças.

A solução para pulverização nasal é fornecida em três dimensões de embalagens diferentes: 3,2 ml (igual a 20 doses) 4,3 ml (igual a 30 doses) e 5,3 ml (igual a 40 doses).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

A rotulagem das três dosagens de Instanyl distingue-se pela cor:

50 microgramas/ dose: rotulagem é laranja

100 microgramas/ dose: rotulagem é roxa

200 microgramas/ dose: rotulagem é azul-esverdeada.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Dinamarca

Fabricante

Curida AS

Solbærvegen 5

NO-2409 Elverum

Noruega

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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

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

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em .

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO DE INSTANYL

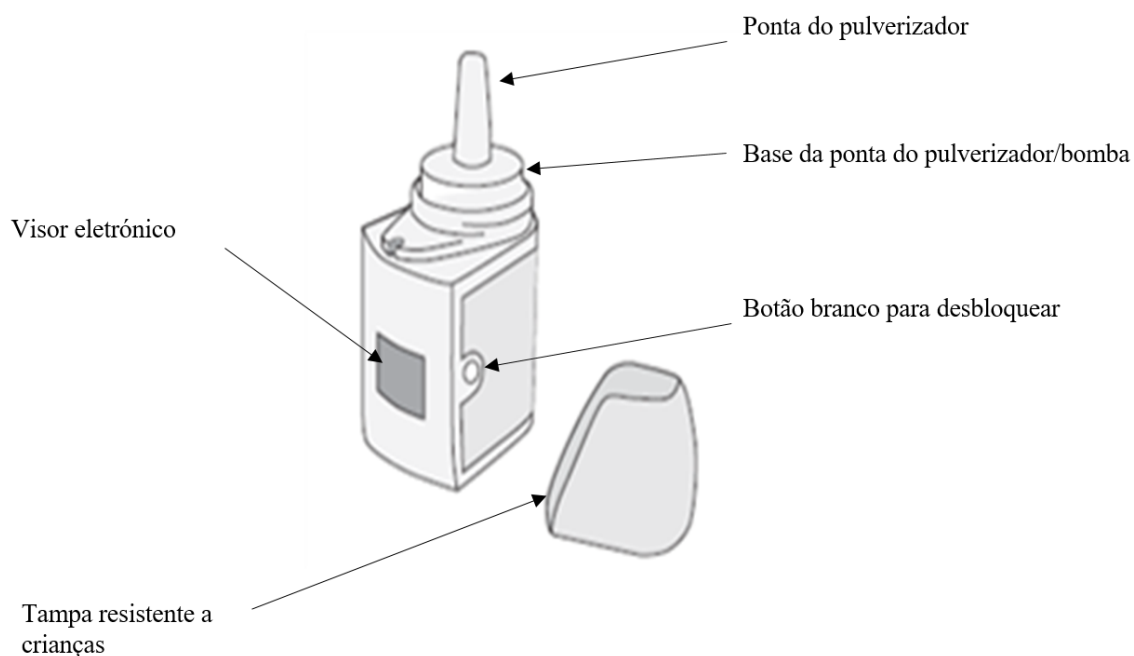
Leia as seguintes instruções para saber como utilizar o pulverizador nasal Instanyl.

Informação importante antes da utilização:

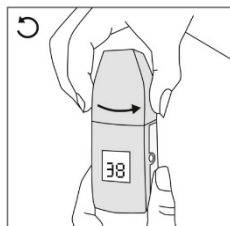
- Não altere o dispositivo.
- Previna a entrada de líquidos no dispositivo.

O pulverizador nasal Instanyl contém:

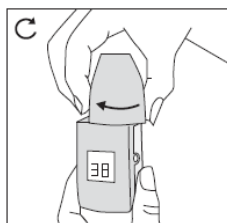
- Uma funcionalidade de bloqueio integrado que controla a frequência com que o pulverizador nasal pode ser utilizado
- Uma tampa resistente a crianças, que deve ser colocada no pulverizador nasal quando não está a ser utilizado
- Um visor eletrônico que:
 - indica quantas vezes deve acionar (premir) o seu produto antes de utilizar
 - indica o número de doses restantes
 - indica se o pulverizador nasal está bloqueado ou pronto a utilizar



Como retirar e colocar novamente a tampa resistente a crianças



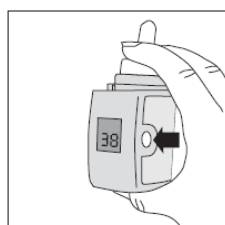
Retire a tampa resistente a crianças pressionando ambos os lados da tampa, depois rode-a no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio e puxe-a.



Para a colocar novamente a tampa resistente a crianças, coloque-a na ponta do pulverizador nasal e rode-a no sentido dos ponteiros do relógio. A tampa resistente a crianças fará um clique quando estiver novamente colocada.

Coloque sempre a tampa resistente a crianças no pulverizador nasal após utilização.

Preparar o pulverizador nasal Instanyl



Antes de utilizar o pulverizador nasal pela primeira vez, tem de ser pressionado até o visor apresentar o número de doses.

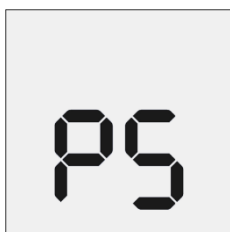
As instruções para premir o dispositivo são apresentadas abaixo (“Passos de preparação”).

Nota: Para premir, coloque os 2 dedos na parte superior de ambos os lados da base da ponta do pulverizador e coloque o polegar debaixo do dispositivo, depois aperte.

Aviso: Durante este processo de preparação, será expelido algum medicamento. Por isso:

- **O acionamento tem de ser realizado numa área com boa ventilação.**
- **Não deve apontar o pulverizador nasal na sua direção ou na de outras pessoas.**
- **Não aponte o pulverizador nasal na direção de superfícies ou de objetos com os quais outras pessoas poderão entrar em contacto, em especial crianças.**
- **Não inale o medicamento expelido durante a preparação.**

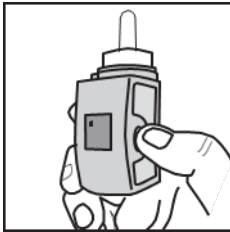
Passos de preparação:



1. Pressione e liberte o botão branco na parte lateral do pulverizador nasal. O visor ligar-se-á e irá apresentar “P5”.



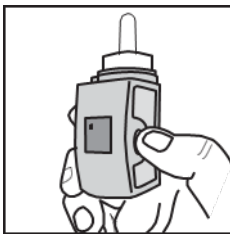
2. Segure o pulverizador nasal na posição vertical e pulverize-o para o ar uma vez. O visor apresenta agora “P4” e é apresentado um símbolo de cadeado.



3. Quando o símbolo de cadeado começa a piscar, pressione e liberte novamente o botão branco lateral; o símbolo de cadeado irá desaparecer do visor.



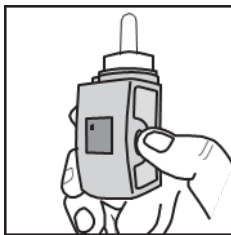
4. Segure o pulverizador nasal na posição vertical e pulverize novamente para o ar. O visor irá apresentar agora “P3” e o símbolo de cadeado.



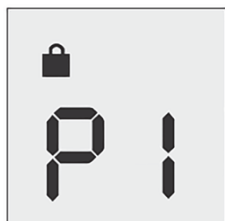
5. Quando o símbolo de bloqueio começa a piscar, pressione e liberte novamente o botão branco lateral; o símbolo de cadeado irá desaparecer do visor.



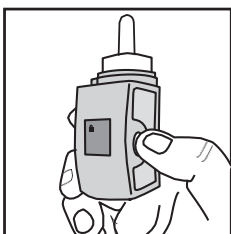
6. Mantenha o pulverizador nasal na posição vertical e acione novamente o pulverizador nasal para o ar. O visor irá agora indicar “P2” e o símbolo de cadeado.



7. Quando o símbolo de bloqueio começa a piscar, pressione e liberte novamente o botão branco lateral; o símbolo de cadeado irá desaparecer do visor.



8. Mantenha o pulverizador nasal na posição vertical e acione novamente o pulverizador nasal para o ar. O visor irá agora indicar "P1" e o símbolo de cadeado.



9. Quando o símbolo de bloqueio começa a piscar, pressione e liberte novamente o botão branco lateral; o símbolo de cadeado irá desaparecer do visor.



10. Mantenha o pulverizador nasal na posição vertical e acione novamente o pulverizador nasal para o ar. O visor irá agora alterar o número de doses no pulverizador nasal (isto é, 20, 30 ou 40 doses) e o símbolo de cadeado a piscar.

O pulverizador nasal está agora pronto a ser utilizado.

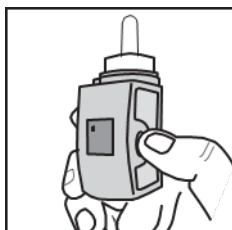
Nota: Dependendo da sua prescrição, o número inicial pode ser 20, 30 ou 40.

Reacionar o pulverizador nasal Instanyl (depois de 7 dias ou mais)

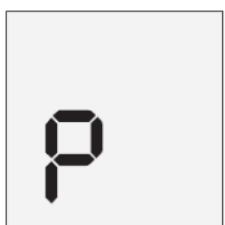


Caso não tenha utilizado o Instanyl por mais de 7 dias, o pulverizador nasal tem de ser novamente preparado acionando uma vez antes de ser tomada a dose seguinte. Tal será indicado com um “P” no visor.

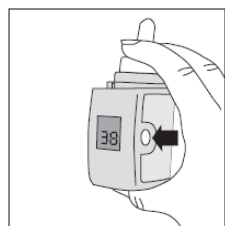
Processos para nova preparação:



1. Retire a tampa.
2. Pressione e liberte o botão lateral branco; o símbolo de cadeado irá desaparecer do visor.



3. O visor irá indicar um “P” sem o símbolo de cadeado, indicando que o dispositivo pode ser preparado.



4. Segure o pulverizador nasal na posição vertical e pulverize uma vez para o ar.

Aviso: Durante este processo de preparação, será expelido algum produto. Por isso:

- **O acionamento tem de ser realizado numa área com boa ventilação.**
- **Não deve apontar o pulverizador nasal na sua direção ou na de outras pessoas.**
- **Não aponte o pulverizador nasal na direção de superfícies e de objetos com os quais outras pessoas poderão entrar em contacto, em especial crianças.**



5. Depois de preparado, o visor indica o número de doses restantes e o pulverizador nasal está novamente preparado para utilizar.

Como utilizar o pulverizador nasal Instanyl

O pulverizador nasal só pode ser utilizado quando o símbolo de cadeado não é apresentado no visor.



1. Assoe o nariz se sentir que está congestionado ou se estiver constipado.
2. Lave as mãos.
3. Deve sentar-se ou estar direito em pé.
4. Segure o pulverizador nasal na posição vertical.
5. Pressione e liberte o botão branco na parte lateral do pulverizador nasal (o símbolo intermitente do cadeado desaparece).
6. Incline ligeiramente a sua cabeça para a frente.
7. Tape uma narina com um dedo e introduza a ponta do pulverizador na outra narina.
8. Pressione totalmente a bomba uma vez, com os dois dedos, enquanto respira pelo nariz.
Nota: Irá ouvir um “clique” quando a bomba é totalmente pressionada e o pulverizador nasal tiver dispensado a dose.
9. É subtraído um número à contagem no visor e o símbolo de cadeado é apresentado durante breves momentos.
10. Se, **após 10 minutos**, precisar de uma segunda dose de Instanyl para alívio da dor, repita o passo 1 a 8 **na outra narina**.
11. Limpe a extremidade do pulverizador nasal após cada utilização com um tecido limpo e depois deite-o no lixo.
12. Volte a colocar a tampa resistente a crianças colocando-a na ponta do spray nasal e rodando-a no sentido dos ponteiros do relógio.

Lembre-se de pressionar e libertar o botão branco na parte lateral antes de acionar o pulverizador nasal.

Lembre-se de colocar sempre a tampa resistente a crianças no pulverizador nasal e de o fechar após a utilização.

Lembre-se de manter sempre o pulverizador nasal na posição vertical.



O pulverizador nasal permite até duas doses por episódio de dor intercorrente.

Após a segunda dose, que pode ser retirada 10 minutos após a primeira dose, o pulverizador nasal será bloqueado. O símbolo de cadeado é apresentado no visor juntamente com um símbolo de relógio em contagem decrescente, que apresenta o tempo restante do período de bloqueio antes de poder utilizar novamente o pulverizador nasal (cada marca a preto significa 10 minutos).

Quando o tempo termina, o símbolo de cadeado começa a piscar.

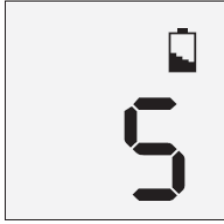
O pulverizador nasal está agora preparado para ser utilizado, quando ocorrer o próximo episódio de dor intercorrente.

Pode usar Instanyl para tratar até 4 episódios de dor intercorrente por dia, e deve contactar o seu médico pois o seu tratamento habitual para a dor oncológica pode ter de ser alterado.

Quando o pulverizador nasal está vazio, o visor irá apresentar “0” e o símbolo de cadeado é apresentado.

Eliminação

Não elimine o pulverizador nasal Instanyl pela rede de esgotos nem o coloque nos resíduos domésticos. Qualquer pulverizador nasal, usado ou não, deverá ser devolvido à farmácia e eliminado de acordo com as exigências locais. Pergunte ao seu farmacêutico para mais indicações relativas à eliminação.



Bateria baixa

Se o visor apresentar o símbolo de bateria, significa que a carga da bateria está quase a terminar. O número de doses no visor irá passar a “5”. Este é o número aproximado de doses que podem ser dispensadas pelo pulverizador nasal antes de a bateria ficar demasiado fraca e o visor se desligar.

Se o símbolo de bateria aparecer no visor, recomenda-se que contacte o seu médico ou farmacêutico para obter um novo pulverizador nasal.

Explicação dos símbolos no visor eletrónico



O pulverizador nasal deve ser acionado 5 vezes (preparado), antes de poder ser utilizado (ver secção “Preparar o pulverizador nasal Instanyl”). O visor apresenta a contagem decrescente depois de cada pulverização (P5, P4, P3, P2 e P1). O pulverizador nasal está preparado quando o visor apresenta o número de doses (isto é, 20, 30 ou 40 doses).

Quando o preparar, consulte as instruções de aviso de segurança acima (ver secção acima “Passos de preparação”).



O pulverizador nasal não foi utilizado durante 7 dias ou mais e tem de ser novamente preparado acionando uma vez para o ar, num espaço bem ventilado, antes da utilização (ver abaixo).

O símbolo “P” irá desaparecer do visor quando o pulverizador nasal é novamente preparado para pulverizar uma vez.

Quando o preparar novamente, consulte as instruções de aviso de segurança acima (ver a secção acima “Passos de nova preparação”).



Símbolo de CADEADO

O pulverizador nasal está bloqueado e não pode ser utilizado.

Quando o período de bloqueio termina, o símbolo de cadeado irá começar a piscar. O símbolo desaparece do visor quando o botão branco na parte lateral do pulverizador nasal é pressionado; o pulverizador nasal pode agora ser novamente utilizado na ocorrência de uma dor intercorrente.



Símbolo de CONTAGEM DECRESCENTE

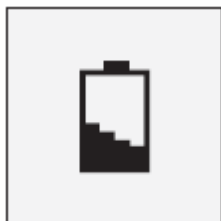
Apresenta quanto tempo resta do período de bloqueio.

O relógio faz a contagem decrescente. Cada marca a preto significa 10 minutos, o período máximo de bloqueio é de 2 horas.

O símbolo do RELÓGIO EM CONTAGEM DECRESCENTE é apresentado em conjunto com o símbolo de CADEADO. Recomenda-se que aguarde 4 horas antes de tratar o episódio seguinte de dor intercorrente.



É apresentado o número de doses restantes no pulverizador nasal. Depois de cada dose, o número decresce no visor. Dependendo do pulverizador nasal, o número inicial pode ser 20, 30 ou 40.



Símbolo de BATERIA

A carga da bateria está quase a terminar. O número de doses no visor é alterado para 5. Este é o número aproximado de doses que podem ser dispensadas pelo pulverizador nasal antes de a bateria ficar demasiado fraca e o visor se desligar. A bateria não pode ser substituída e terá de contactar o seu médico ou farmacêutico para obter um novo pulverizador nasal.

Caso observe que o pulverizador nasal não funciona como descrito nas “Instruções de Utilização”, contacte o seu médico ou farmacêutico.

ANEXO IV

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS
DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para fentanilo (por via transmucosa), as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

Tendo em consideração os relatórios da literatura, os relatórios espontâneos e as ações anteriores tomadas em relação a outros produtos opioides (por exemplo, adesivos transdérmicos de fentanilo, solução injetável), o PRAC considera que devem ser comunicadas aos prescritores e aos doentes informações adicionais sobre o distúrbio de utilização de opioides (DUO). O PRAC concluiu que a informação sobre o produto dos medicamentos que contém fentanilo (por via transmucosa) deve ser alterada em conformidade.

Tendo em consideração os relatórios da literatura, os relatórios espontâneos e as ações anteriores tomadas relativamente a outros produtos opioides (por exemplo, adesivos transdérmicos de fentanilo, solução injetável), o PRAC considera que a informação sobre o medicamento deve incluir informações adicionais sobre o armazenamento num local seguro. O PRAC concluiu que a informação sobre o produto dos produtos que contém fentanilo (por via transmucosa) deve ser alterada em conformidade.

Tendo em consideração os dados disponíveis sobre a leucoencefalopatia tóxica num contexto de sobredosagem, provenientes da literatura e dos relatórios espontâneos, incluindo casos com uma possibilidade, pelo menos razoável, de uma relação causal com a sobredosagem de fentanilo, o relator do PRAC concluiu que a informação sobre o medicamento que contém fentanilo (por via transmucosa) deve ser alterada em conformidade.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais e com os fundamentos para alteração do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a fentanilo (por via transmucosa), o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) fentanilo (por via transmucosa) se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.