

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Instanyl 50 micrograme/doză spray nazal, soluție  
Instanyl 100 micrograme/doză spray nazal, soluție  
Instanyl 200 micrograme/doză spray nazal, soluție

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Instanyl 50 micrograme/doză spray nazal, soluție

Fiecare ml de soluție conține citrat de fentanil echivalent cu fentanil 500 micrograme.  
1 doză (100 microlitri) conține fentanil 50 micrograme.

Instanyl 100 micrograme/doză spray nazal, soluție

Fiecare ml de soluție conține citrat de fentanil echivalent cu fentanil 1000 micrograme.  
1 doză (100 microlitri) conține fentanil 100 micrograme.

Instanyl 200 micrograme/doză spray nazal, soluție

Fiecare ml de soluție conține citrat de fentanil echivalent cu fentanil 2000 micrograme.  
1 doză (100 microlitri) conține fentanil 200 micrograme.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Spray nazal, soluție (spray nazal)  
Soluție limpede, incoloră

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Instanyl este indicat pentru controlul durerii episodice intense la adulții cărora li se administrează deja tratament de întreținere cu opioide pentru durerea cronică din cancer. Durerea episodică intensă este o exacerbare tranzitorie a durerii, care apare pe fondul unei dureri persistente controlate în alt mod. Pacienții cărora li se administrează tratament de întreținere cu opioide sunt aceia care utilizează cel puțin 60 mg morfină pe cale orală zilnic, cel puțin 25 micrograme fentanil transdermic pe oră, cel puțin 30 mg oxicondonă zilnic, cel puțin 8 mg hidromorfonă pe cale orală zilnic sau o doză echianalgezică din alt opioid timp de o săptămână sau mai mult.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat de către un medic specialist cu experiență în tratamentul cu opioide la pacienții cu cancer. Medicii trebuie să aibă în vedere potențialul de utilizare abuzivă, întrebuințarea greșită, dependența și supradozajul fentanil (vezi pct. 4.4).

#### Doze

Dozele pacienților trebuie stabilite individual treptat astfel încât să asigure o analgezie adecvată, cu reacții adverse la medicament tolerabile. În timpul procesului de stabilire treptată a dozei, pacienții trebuie monitorizați cu atenție. Creșterea treptată a dozei la o doză mai mare necesită menținerea contactului cu medicul specialist. În absența unui control adecvat al durerii, trebuie luate în considerare posibilitatea hiperalgeziei, toleranței și progresiei bolii de fond (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice, doza de Instanyl pentru tratamentul durerii episodice intense a fost independentă de doza de întreținere zilnică de opioid (vezi pct. 5.1).

Doza zilnică maximă: tratamentul a până la patru episoade de durere intensă, fiecare cu nu mai mult de două doze separate la cel puțin 10 minute.

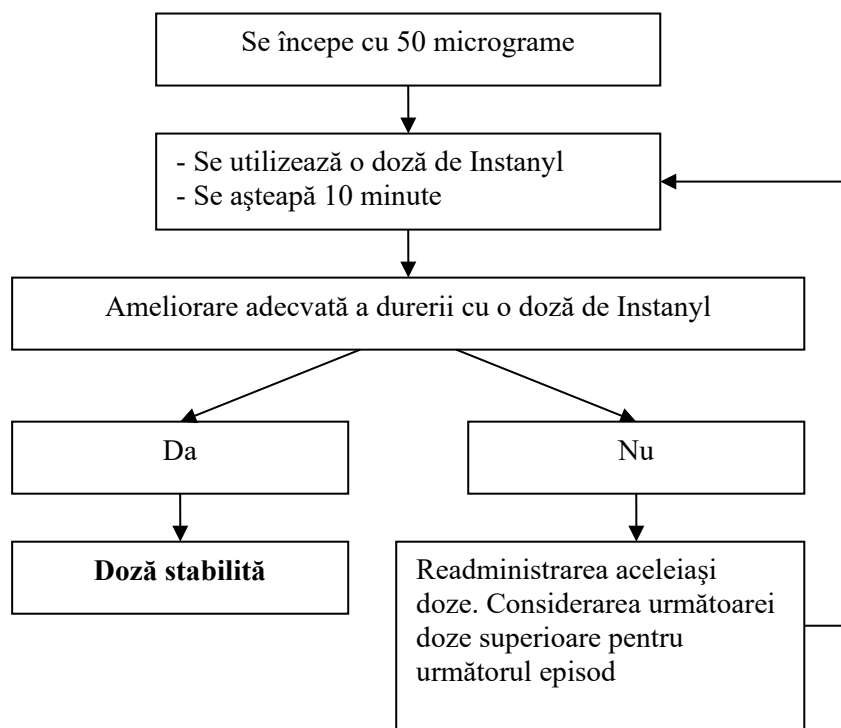
Pacienții trebuie să aștepte 4 ore înainte de administrarea Instanyl pentru tratamentul unui alt episod de durere, atât în timpul stabilirii treptate a dozei, cât și al tratamentului de întreținere. În cazuri excepționale în care un nou episod survine mai devreme, pacienții pot utiliza Instanyl pentru tratamentul acestuia, dar ei trebuie să aștepte cel puțin 2 ore înainte de administrare. Trebuie luată în considerare ajustarea dozei aferente tratamentului de fond cu opioide ca urmare a reevaluării durerii, dacă pacientul prezintă în mod frecvent episoade de durere intensă la distanță mai mică de 4 ore unul de altul sau dacă există mai mult de patru episoade de durere intensă în 24 ore.

#### *Stabilirea treptată a dozei*

Înainte ca pacienților să li se stabilească treptat doza de Instanyl, este de așteptat ca durerea persistentă de fond a acestora să fie controlată prin utilizarea tratamentului opioide cronice și ca aceștia să nu prezinte mai mult de patru episoade de durere intensă pe zi.

#### *Modul de stabilire treptată a dozei*

Concentrația inițială trebuie să fie o doză de 50 micrograme, într-o narină, crescându-se treptat doza după necesități, în intervalul concentrațiilor disponibile (50, 100 și 200 micrograme). Dacă nu este obținută analgezia adecvată, readministrarea aceleiași concentrații poate fi făcută cel mai devreme după 10 minute. Fiecare etapă de stabilire treptată a dozei (fiecare doză) trebuie evaluată în câteva episoade.



#### *Tratamentul de întreținere*

Odată stabilită doza conform pașilor descriși mai sus, pacientul trebuie menținut la această concentrație de Instanyl. Dacă pacientul prezintă o ameliorare insuficientă a durerii, readministrarea aceleiași doze poate fi efectuată cel mai devreme după 10 minute.

### *Ajustarea dozei*

În general, concentrația de întreținere cu Instanyl trebuie crescută atunci când pacientul necesită mai mult de o doză pentru un episod de durere intensă, pe parcursul a câteva episoade consecutive. Dacă pacientul prezintă în mod frecvent episoade de durere intensă la distanță mai mică de 4 ore unul de altul sau mai mult de patru episoade de durere intensă în 24 ore, trebuie luată în considerare ajustarea dozei pentru tratamentul de fond cu opioide, ca urmare a reevaluării durerii.

Dacă reacțiile adverse sunt intolerabile sau persistente, trebuie redusă concentrația sau tratamentul cu Instanyl trebuie înlocuit cu alte analgezice.

### *Durata și obiectivele tratamentului*

Înainte de începerea tratamentului cu Instanyl, trebuie convenită împreună cu pacientul o strategie de tratament care să includă durata și obiectivele tratamentului, precum și un plan de terminare a tratamentului, în conformitate cu ghidurile de gestionare a durerii. În timpul tratamentului, trebuie să existe un contact frecvent între medic și pacient pentru a evalua necesitatea continuării tratamentului, pentru a lua în considerare întreruperea acestuia și pentru a ajusta dozele, dacă este necesar. În absența unui control adecvat al durerii, trebuie luată în considerare posibilitatea apariției hiperalgeziei, toleranței și progresiei bolii subiacente (vezi pct. 4.4). Instanyl nu trebuie administrat pe o perioadă mai îndelungată decât este necesar.

### *Întreruperea tratamentului*

Tratamentul cu Instanyl trebuie întrerupt imediat dacă pacientul nu mai prezintă episoade de durere intensă. Tratamentul pentru durerea persistentă de fond trebuie menținut conform prescripției. Dacă este necesară oprirea întregului tratament opioid, pacientul trebuie urmărit îndeaproape de medic, deoarece este necesară reducerea treptată a dozelor de opioid pentru a evita posibilitatea apariției efectelor de sevraj la întreruperea bruscă a medicamentului.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici și persoane cașectice*

Pentru utilizarea de Instanyl la pacienții cu vârsta > 65 ani sunt disponibile date limitate referitoare la farmacocinetică, eficacitate și siguranță. Pacienții vârstnici pot avea un clearance redus, un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare prelungit și o sensibilitate mai mare la fentanil decât pacienții mai tineri. Sunt disponibile date limitate privind farmacocinetica în ceea ce privește utilizarea fentanilului la pacienții cașectici (debilitați). Pacienții cașectici pot prezenta un clearance redus la fentanil. Ca urmare, este necesară precauție în tratamentul persoanelor vârstnice, cașectice sau debilitate.

În studiile clinice, pentru pacienții vârstnici a existat tendința de stabilire a unei doze eficiente mai mici decât pentru cei cu vârsta sub 65 ani. La stabilirea dozei de Instanyl pentru pacienții vârstnici este necesară precauție specială.

#### *Insuficiență hepatică*

Instanyl trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (vezi pct. 4.4).

#### *Insuficiență renală*

Instanyl trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă (vezi pct. 4.4).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Instanyl la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

### Mod de administrare

Instanyl este indicat exclusiv pentru administrare pe cale nazală.

La administrarea de Instanyl se recomandă ca pacientul să stea în șezut sau în ortostatism.

După fiecare utilizare este necesară curățarea vârfului spray-ului nazal.

*Măsuri de precauție care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului*

Înainte de a utiliza Instanyl pentru prima dată, pompa dozatoare trebuie amorsată până la apariția unei pulberi fine; sunt necesare 3 până la 4 acționări ale pompei.

Dacă nu s-a utilizat Instanyl timp de mai mult de 7 zile, se va amorsa pompa dozatoare o dată în aer înainte de a administra următoarea doză.

În timpul procesului de amorsare va fi eliminată o cantitate de medicament. Prin urmare, pacientului trebuie să i se aducă la cunoștință faptul că amorsarea trebuie să aibă loc într-un spațiu bine aerisit, cu produsul orientat în direcție opusă pacientului și altor persoane și departe de suprafețe și obiecte care pot intra în contact cu alte persoane, mai ales copii.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienți fără tratament de întreținere cu opioide, deoarece există un risc crescut de deprimare respiratorie.

Tratamentul durerii acute, alta decât durerea episodică intensă.

Pacienți tratați cu medicamente care conțin oxibat de sodiu.

Depresie respiratorie severă sau afecțiuni pulmonare obstructive severe.

Radioterapie anterioară la nivelul feței.

Episoade recurente de epistaxis (vezi pct. 4.4).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Din cauza riscurilor, inclusiv a celor cu evoluție letală, asociate cu expunerea accidentală, utilizarea greșită și abuzul, pacienții și îngrijitorii acestora trebuie sfătuiți să păstreze Instanyl într-un loc sigur și securizat, care să nu fie accesibil altor persoane.

#### Deprimare respiratorie

Fentanil poate produce depresie respiratorie semnificativă clinic, motiv pentru care pacienții trebuie urmăriți pentru a se observa acest efect. Pacienții cu durere cărora li se administrează tratament cronic cu opioide dezvoltă toleranță pentru depresia respiratorie, riscul de depresie respiratorie putând fi astfel redus în cazul acestora. Utilizarea concomitentă a altor deprimante ale sistemului nervos central poate crește riscul de deprimare respiratorie (vezi pct. 4.5).

#### Boală pulmonară cronică

La pacienții cu afecțiuni pulmonare obstructive cronice, fentanil poate avea reacții adverse mai severe. La acești pacienți, opioidele pot produce deprimare respiratorie.

#### Risc asociat cu utilizarea concomitentă de medicamente sedative cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele similare

Utilizarea Instanyl concomitent cu medicamente sedative cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele similare poate duce la sedare, deprimare respiratorie, comă și deces. Din cauza acestor riscuri, prescrierea concomitentă a acestor medicamente sedative trebuie rezervată pacienților pentru care nu sunt posibile opțiuni alternative de tratament. Dacă se ia decizia de a prescrie Instanyl concomitent cu medicamente sedative, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă, iar durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru identificarea semnelor și simptomelor de deprimare respiratorie și sedare. În acest sens, se recomandă insistent ca pacienții și aparținătorii să fie informați pentru a observa aceste simptome (vezi pct. 4.5).

### Insuficiență renală sau hepatică

Fentanil trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală moderată până la severă. Influența insuficienței hepatice și renale asupra farmacocineticii Instanyl nu a fost evaluată; cu toate acestea, în cazul administrării intravenoase, clearance-ul fentanilului s-a dovedit a fi modificat din cauza modificărilor clearance-ului metabolic și proteinelor plasmaticice, ca urmare a insuficienței hepatice și renale.

### Presiune intracraniană crescută

Fentanil trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu dovezi de presiune intracraniană crescută, stare de conștiință alterată sau comă.

Instanyl trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu tumori cerebrale sau traumatisme craniene.

### Afecțiuni cardiace

Utilizarea fentanilului poate fi asociată cu bradicardia. Ca urmare, fentanil trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu bradiaritmii manifestate anterior sau preexistente. Opioidul poate produce hipotensiune arterială, în special la pacienții cu hipovolemie. Ca urmare, Instanyl trebuie deci utilizat cu precauție la pacienții cu hipotensiune arterială și/sau hipovolemie.

### Sindrom serotoninergic

Se recomandă precauție la administrarea Instanyl concomitent cu medicamente care influențează sistemele neurotransmițătorilor serotoninergici.

Poate apărea un sindrom serotoninergic care poate pune viața în pericol, în cazul utilizării concomitente de medicamente serotoninergice, cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau inhibitorii recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN) cu medicamente care modifică metabolizarea serotoninei (inclusiv inhibitorii ai monoaminoxidazei [IMAO]). Acesta poate apărea la administrarea dozei recomandate.

Sindromul serotoninergic poate include modificarea statusului mental (de exemplu agitație, halucinații, comă), instabilitate autonomă (de exemplu tahicardie, tensiune arterială oscilantă, hipertermie), anomalii neuromusculare (de exemplu hiperreflexie, lipsă a coordonării, rigiditate) și/sau simptome gastro-intestinale (de exemplu greață, vărsături, diaree).

Dacă se suspectează sindromul serotoninergic, tratamentul cu Instanyl trebuie oprit.

### Hiperalgezie

Ca și în cazul altor opioide, în cazul unui control insuficient al durerii ca răspuns la o doză crescută de fentanil, trebuie luată în considerare posibilitatea hiperalgeziei induse de opioide. Pot fi indicate o reducere a dozei de fentanil, încetarea tratamentului cu fentanil sau revizuirea tratamentului.

### Afecțiuni nazale

Dacă pacientul prezintă episoade recurente de epistaxis sau disconfort nazal în timpul administrării Instanyl, trebuie luată în considerare o formă alternativă de tratament al durerii episodice intense.

### Răceală comună

Gradul general al expunerii la fentanil la subiecții cu răceală comună fără tratament anterior cu un vasoconstrictor nazal este comparabil cu cel al subiecților sănătoși. Pentru utilizarea concomitentă a unui vasoconstrictor nazal, vezi pct. 4.5.

## Toleranță și tulburare asociată consumului de medicamente opioide (abuz și dependență)

În cazul administrării repetate a opioidelor de tipul fentanilului pot să apară toleranță și dependență fizică și/sau psihică

Administrarea repetată de Instanyl poate duce la tulburare asociată consumului de medicamente opioide (TCO). O doză mai mare și o durată mai lungă a tratamentului cu medicamente opioide pot crește riscul de apariție a TCO. Abuzul sau utilizarea greșită în mod intenționat de Instanyl poate duce la supradozaj și/sau deces. Riscul de apariție a TCO este crescut la pacienții cu antecedente personale sau familiale (părinți sau frați) de tulburări de utilizare a substanțelor (incluzând consumul abuziv de alcool), la fumătorii activi sau la pacienții cu antecedente personale de alte tulburări de sănătate mintală (de exemplu depresie majoră, anxietate și tulburări de personalitate).

Înainte de începerea tratamentului cu Instanyl și în timpul tratamentului, obiectivele tratamentului și planul de întrerupere trebuie convenite cu pacientul (vezi pct. 4.2). Înainte și în timpul tratamentului, pacientul trebuie informat, de asemenea, cu privire la riscurile și semnele de TCO. Dacă apar aceste semne, pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului.

Pacienții vor necesita monitorizare pentru depistarea apariției semnelor de tulburare de comportament legat de consum (de exemplu solicitări prea timpurii de reumplere). Această monitorizare include analiza opioidelor și a medicamentelor psihoactive (cum sunt benzodiazepinele) administrate concomitent. La pacienții care prezintă semne și simptome de TCO trebuie avută în vedere consultarea cu un specialist în dependențe.

### Simptome de întrerupere

Simptomele de întrerupere pot fi precipitate de administrarea de substanțe cu activitate antagonistă opioidelor, de exemplu naloxonă sau un analgezic mixt agonist/antagonist (de exemplu pentazocină, butorfanol, buprenorfină, nalbufină).

### Tulburări de respirație legate de somn

Opioidele pot provoca tulburări de respirație în timpul somnului, inclusiv apnee în somn centrală (ASC) și hipoxemie legată de somn. Utilizarea de opioide crește riscul apariției ASC în mod dependent de doză. La pacienții care prezintă ASC, se va lua în considerare scăderea dozei totale de opioide.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Utilizarea concomitentă a medicamentelor care conțin oxibat de sodiu și fentanil este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Administrarea fentanilului concomitent cu un medicament serotoninergic, cum este un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei (ISRS) sau un inhibitor al recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN), sau un inhibitor al monoaminoxidazei (IMAO), poate determina creșterea riscului apariției sindromului serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol.

Nu se recomandă utilizarea Instanyl la pacienții cărora li s-au administrat inhibitori de monoaminooxidază (IMAO) în ultimele 14 zile, deoarece s-a raportat potențarea severă și imprevizibilă a efectelor analgezicelor opioide de către inhibitorii IMAO.

Fentanilul este metabolizat în principal prin intermediul izoenzimei 3A4 a citocromului P450 uman (CYP3A4); prin urmare, pot să apară interacțiuni atunci când Instanyl se administrează concomitent cu medicamente care influențează activitatea CYP3A4. Administrarea în asociere cu medicamente care au efect inductor asupra izoenzimei 3A4 poate reduce eficacitatea Instanyl. Utilizarea concomitentă de Instanyl cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomicină, claritromicină și nelfinavir) sau inhibitori moderați ai CYP3A4 (de exemplu

amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicină, fluconazol, fosamprenavir și verapamil) poate determina concentrații plasmatiche crescute ale fentanilului, care pot provoca reacții adverse grave la medicament, inclusiv deprimare respiratorie fatală.

Pacienții cărora li se administrează Instanyl concomitent cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A4 trebuie să fie atenți monitorizați pe o perioadă lungă de timp. Creșterea dozei trebuie efectuată cu precauție.

Într-un studiu de interacțiune farmacocinetică s-a observat o reducere cu aproximativ 50% a concentrației plasmatiche maxime a fentanilului administrat nazal în cazul utilizării concomitente de oximetazolină, în condițiile dublării timpului necesar pentru atingerea  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ). Aceasta poate reduce eficacitatea Instanyl. Se recomandă evitarea utilizării concomitente a decongestionantelor nazale (vezi pct. 5.2).

Utilizarea de Instanyl concomitent cu alte deprimante ale sistemului nervos central (incluzând opioide, sedative, hipnotice, anestezice generale, fenotiazine, tranchilizante, antihistaminice cu efect sedativ și alcool etilic), miorelaxante și gabapentinoizi (gabapentină și pregabalină) poate produce efecte supresive suplimentare: poate surveni hipoventilație, hipotensiune arterială, sedare profundă, deprimare respiratorie, comă sau deces. Prin urmare, utilizarea oricărui dintre aceste medicamente concomitent cu Instanyl necesită îngrijirea specială a pacientului și ținerea acestuia sub observație.

Utilizarea opioidelor concomitent cu sedative, de exemplu benzodiazepine sau medicamente similare, crește riscul de sedare, deprimare respiratorie, comă și deces, din cauza efectului deprimant cumulativ asupra SNC. Doza și durata utilizării concomitente trebuie limitate (vezi pct. 4.4).

Utilizarea concomitentă a agoniștilor/antagoniștilor parțiali ai opioidelor (de exemplu buprenorfină, nalbufină, pentazocină) nu este recomandată. Aceștia au afinitate mare pentru receptorii opioidelor, cu o activitate intrinsecă relativ mică, antagonizând astfel parțial efectul analgezic al fentanilului și pot induce simptome de întrerupere la pacienții dependenți de opioide.

Utilizarea concomitentă de Instanyl cu alte medicamente (altele decât oximetazolina) cu administrare pe cale nazală nu a fost evaluată în studii clinice. În cazul tratamentului concomitent al afecțiunilor concomitente care pot fi tratate prin administrare pe cale nazală este recomandabil să fie luate în considerare formele alternative de administrare.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea fentanilului la gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Instanyl nu trebuie utilizat la gravide cu excepția cazului în care este absolut necesar și dacă beneficiile depășesc riscurile.

După un tratament de lungă durată, fentanilul poate produce sindrom de întrerupere la nou-născut. Se recomandă să nu se utilizeze fentanilul în timpul travaliului și al nașterii (incluzând operația cezariană), deoarece acesta traversează placentă și poate produce deprimare respiratorie la noul-născut (sugar). În cazul în care a fost administrat Instanyl, trebuie să fie disponibil imediat un antidot pentru copil.

##### Alăptarea

Fentanilul trece în laptele matern și poate provoca sedare și depresie respiratorie la copilul alăptat. Fentanilul nu trebuie să fie utilizat de către femeile care alăptează, iar alăptarea nu trebuie reluată înainte de trecerea a cel puțin 5 zile de la ultima administrare de fentanil.



## Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectele asupra fertilității la om. În studiile la animale, fertilitatea la masculi și femele a fost afectată la doze sedative (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, se cunoaște faptul că analgezicele opioide afectează capacitatea mentală și/sau fizică necesare pentru conducerea unui vehicul sau folosirea de utilaje. Pacienții care urmează tratament cu Instanyl trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să nu folosească utilaje. Instanyl poate produce somnolență, amețeli, tulburări de vedere sau alte reacții adverse care pot afecta capacitatea pacienților de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

La administrarea de Instanyl sunt de așteptat reacții adverse caracteristice opioidelor. În mod frecvent, acestea se vor remite sau vor scădea în intensitate la continuarea utilizării medicamentului. Cele mai grave sunt deprimarea respiratorie (cu posibilitatea de a duce la apnee sau stop respirator), deprimarea circulatorie, hipotensiunea arterială și șocul, toți pacienții trebuind monitorizați atent în privința acestor reacții adverse.

Reacțiile adverse considerate a fi cel puțin posibil legate de tratament în studiile clinice cu Instanyl sunt incluse în tabelul de mai jos.

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele categorii sunt utilizate pentru a clasifica reacțiile adverse în funcție de frecvența de apariție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); și foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Următoarele reacții adverse au fost raportate la administrarea Instanyl si/sau a altor medicamente care contin fentanil în cadrul studiilor clinice și al experienței dobândite după punerea pe piață:

| <b>Clasă de aparate, sisteme și organe</b>                          | <b>Frecvente</b>             | <b>Mai puțin frecvente</b>                              | <b>Cu frecvență necunoscută</b>   |
|---|------------------------------|---|---|
| Tulburări ale sistemului imunitar                                   |                              |   | Șoc anafilactic, reacție anafilactică, hipersensibilitate   |
| Tulburări psihice   |                              | Insomnie  | Halucinații, delir, dependență (adicție) medicamentoasă, abuz medicamentos  |
| Tulburări ale sistemului nervos                                     | Somnolență, amețeli, cefalee | Sedare, mioclonii, parestezie, disestezie, disgeuzie    | Convulsii, pierderea cunoștinței  |
| Tulburări acustice și vestibulare                                   | Vertij                       | Rău de mișcare  |   |
| Tulburări cardiace  |                              | Hipotensiune arterială                                  |   |
| Tulburări vasculare   | Hiperemie facială, bufeuri   |   |   |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale                    | Iritație faringiană          | Deprimare respiratorie, epistaxis, ulcer nazal, rinoree | Perforație de sept nazal, dispnee   |
| Tulburări gastro-intestinale  | Greață, vărsături            | Constipație, stomatită, xerostomie                      | Diaree  |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat                      | Hiperhidroză                 | Durere cutanată, prurit                                 |   |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare            |                              | Febră   | Fatigabilitate, stare generală de rău, Edem periferic, sindrom de sevraj*, sindrom de abținere neonatală, toleranță la medicament |
| Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate |                              |   | Cădere  |

\*cu fentanil transmucos au fost observate simptome de sevraj la opioide, cum sunt greață, vărsături, diaree, anxietate, frisoane, tremor și transpirație.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### Toleranță

În cazul utilizării repetate, se poate dezvolta toleranță.

##### Dependență de medicament

Utilizarea repetată a Instanyl poate duce la dependență de medicament, chiar și la doze terapeutice. Riscul de dependență de medicament poate varia în funcție de factorii de risc individuali ai pacientului, de doza și de durata tratamentului cu medicamente opioide (vezi pct. 4.4).

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

### **4.9 Supradozaj**

#### Simptome

Se anticipează ca semnele și simptomele supradozajului de fentanil să fie o extensie a acțiunilor sale farmacologice, de exemplu letargie, comă și deprimare respiratorie severă. Alte semne pot fi hipotermie, tonus muscular scăzut, bradicardie și hipotensiune arterială. Semnele de toxicitate sunt sedarea profundă, ataxia, mioza, convulsiile și deprimarea respiratorie, care reprezintă principalul simptom. Leucoencefalopatia toxică a fost observată și în asociere cu supradozajul cu fentanil.

Au fost observate cazuri de respirație Cheyne-Stokes în cazul supradozajului cu fentanil, în special la pacienți cu antecedente de insuficiență cardiacă.

#### Abordare terapeutică

Pentru controlul deprimării respiratorii trebuie inițiate contramăsuri imediate, incluzând stimularea fizică sau verbală a pacientului. Aceste acțiuni pot fi urmate de administrarea unui antagonist opioid specific, cum este naloxona. Durata deprimării respiratorii secundare unei supradoze poate fi mai mare decât durata de acțiune a antagonistului opioid. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al antagonistului poate fi scurt, motiv pentru care poate fi necesară administrarea repetată sau perfuzarea continuă. Reversia efectului narcotic poate determina debutul acut al durerii și eliberarea de catecolamine.

Dacă situația clinică justifică acest lucru, trebuie asigurată și menținută o cale respiratorie permeabilă, prin intermediul unei sonde orofaringiene sau al unui tub endotraheal și trebuie administrat oxigen, iar respirația trebuie asistată sau controlată, în funcție de necesități. Temperatura corpului și aportul de lichide trebuie menținute corespunzător.

În caz de hipotensiune arterială severă sau persistentă, trebuie luată în considerare hipovolemia, iar starea trebuie controlată prin administrarea parenterală adecvată de lichide.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Analgezice, opioide, codul ATC: N02AB03

#### Mecanism de acțiune

Fentanil este un analgezic opioid, care interacționează predominant ca agonist pur asupra receptorilor opioizi  $\mu$ , având afinitate mică pentru receptorii opioizi  $\delta$  și  $\kappa$ . Acțiunea sa terapeutică principală este analgezia. Efectele farmacologice secundare sunt deprimarea respiratorie, bradicardia, hipotermia, constipația, mioza, dependența fizică și euforia.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța Instanyl (50, 100 și 200 micrograme) au fost evaluate în două studii pivot randomizate, dublu-orb, încrucșate și placebo-controlate efectuate la 279 pacienți adulți cu cancer, cu toleranță față de opioide (vârsta 32-86 ani), cu durere episodică intensă (DEI). Pacienții prezentau în

medie 1 până la 4 episoade pe zi în timp ce li se administra tratament de întreținere cu opioide. Pacienții din cel de-al doilea studiu pivot participaseră anterior în studiul privind farmacocinetica Instanyl sau în primul studiu pivot.

Studiile clinice au demonstrat eficacitatea și siguranța Instanyl. Deși nu s-a stabilit o corelație distinctă între doza de întreținere de opioid și dozele de Instanyl, în cel de-al doilea studiu pivot pacienții cărora li se administrează o doză de întreținere de opioid mică au prezentat tendința de obținere a unei ameliorări eficiente a durerii cu o concentrație mai mică de Instanyl în comparație cu pacienții tratați cu doze de întreținere de opioid mai mari. Acest aspect a fost cel mai pronunțat la pacienții cărora li s-a administrat Instanyl 50 micrograme.

În studiile clinice la pacienți cu cancer, concentrațiile utilizate cel mai frecvent au fost 100 și 200 micrograme; cu toate acestea, doza pacienților trebuie stabilită treptat până la doza optimă de Instanyl pentru tratarea DEI în cancer (vezi pct. 4.2).

Toate cele trei concentrații de Instanyl au demonstrat o diferență de intensitate a durerii semnificativă statistic ( $p < 0,001$ ) mai mare la 10 minute ( $DID_{10}$ ) în comparație cu placebo. În plus, Instanyl a fost semnificativ superior față de placebo în ameliorarea DEI la 10, 20, 40 și 60 minute după administrare. Rezultatele sumarului DID la 60 minute ( $SDID_{0-60}$ ) au arătat că toate concentrațiile de Instanyl au avut scoruri  $SPID_{0-60}$  medii semnificativ mai mari în comparație cu placebo ( $p < 0,001$ ), fapt ce a demonstrat o mai bună ameliorare a durerii de către Instanyl în comparație cu placebo în interval de 60 minute.

Siguranța și eficacitatea Instanyl au fost evaluate la pacienții cărora li s-a administrat medicamentul la debutul unui episod de durere intensă. Instanyl nu trebuie utilizat preventiv.

Experiența clinică cu Instanyl la pacienții cu tratament de fond cu opioide echivalent cu  $\geq 500$  mg morfină pe zi sau  $\geq 200$  micrograme fentanil/oră transdermic este limitată.

Administrarea Instanyl în doze mai mari de 400 micrograme nu a fost evaluată în studii clinice.

Opioidele pot influența axele hipotalamo-hipofizo-suprarenală sau -gonadică. Unele modificări care pot fi observate includ o creștere a valorii prolactinei serice și scăderi ale valorilor plasmatică ale cortizolului și testosteronului. Pot fi manifestate semne și simptome clinice pe seama acestor modificări hormonale.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Fentanil este intens lipofil. Fentanil prezintă o cinetică de distribuție tricompartimentală. Datele obținute la animale arată că după absorbție, fentanil este distribuit rapid la nivelul creierului, inimii, plămânilor, rinichilor și splinei urmând apoi o redistribuire mai lentă la nivelul mușchilor și țesutului adipos. Legarea fentanil de proteinele plasmatică este de aproximativ 80%. Biodisponibilitatea absolută a Instanyl este de aproximativ 89%.

Datele clinice arată că fentanil este absorbit foarte rapid prin mucoasa nazală. Administrarea de Instanyl în doze unice variind între 50 și 200 micrograme fentanil per doză la pacienți cu cancer cu toleranță la opioide produce rapid o  $C_{max}$  de 0,35 până la 1,2 ng/ml. Valoarea mediană a  $T_{max}$  corespunzător este de 12-15 minute. Cu toate acestea, valori mai mari pentru  $T_{max}$  au fost observate într-un studiu de proporționalitate cu doza administrată efectuat la voluntari sănătoși.

### Distribuție

După administrarea intravenoasă a fentanilului, timpul de înjumătățire plasmatică prin distribuție inițial este de aproximativ 6 minute și după administrarea Instanyl pe cale nazală se observă un timp de înjumătățire similar. La pacienții cu cancer, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al Instanyl este de aproximativ 3-4 ore.

## Metabolizare

Fentanil este metabolizat în principal hepatic prin intermediul CYP3A4. Metabolitul său major, norfentanil, este inactiv.

## Eliminare

Aproximativ 75% din fentanil este excretat prin urină, în principal sub formă de metaboliți inactivi, cu mai puțin de 10% sub formă de substanță activă nemodificată. Aproximativ 9% din doză se regăsește în materiile fecale, în principal sub formă de metaboliți.

## Linearitate

Instanyl prezintă o cinetică liniară. La subiecți sănătoși s-a demonstrat liniaritatea cineticii cu doza de Instanyl de la 50 micrograme la 400 micrograme.

S-a efectuat un studiu de interacțiune medicament-medicament cu un vasoconstrictor nazal (oximetazolină). Subiecților cu rinită alergică li s-a administrat oximetazolină sub formă de spray nazal cu o oră înainte de Instanyl. S-a obținut o biodisponibilitate comparabilă (ASC) a fentanilului cu și fără oximetazolină, în timp ce  $C_{max}$  a fentanilului a scăzut iar  $T_{max}$  a crescut de două ori atunci când a fost administrată oximetazolină. Gradul general al expunerii la fentanil la subiecții cu rinită alergică fără tratament anterior cu un vasoconstrictor nazal este comparabil cu cel al subiecților sănătoși. Utilizarea concomitentă a unui vasoconstrictor nazal trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

## Bioechivalență

Un studiu farmacocinetic a arătat faptul că Instanyl spray nazal unidoză și multidoză sunt bioechivalente.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice convenționale privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea.

Într-un studiu privind fertilitatea și dezvoltarea timpurie a embrionului la șobolani, a fost observat un efect numai la masculi la doze mari (300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  și zi, s.c.) și este în concordanță cu efectele sedative ale fentanilului în studiile la animale. Mai mult, studiile efectuate la femele de șobolan au evidențiat fertilitate redusă și o mortalitate embrionară crescută. Studiile mai recente au arătat că efectele asupra embrionului s-au fost cauzate de toxicitatea maternă și nu de efectele directe ale substanței asupra embrionului aflat în dezvoltare. Într-un studiu privind dezvoltarea pre- și postnatală, rata de supraviețuire a urmașilor a fost semnificativ redusă la doze care au redus ușor greutatea mamei. Acest efect ar putea fi cauzat fie de reducerea îngrijirii materne, fie de un efect direct al fentanilului asupra puilor. Nu s-au observat efecte asupra dezvoltării somatice și a comportamentului urmașilor. Nu au fost demonstrate efecte teratogene.

Studiile privind toleranța locală a Instanyl la porci pitici au demonstrat că administrarea de Instanyl a fost bine tolerată.

Studiile de carcinogenitate (o experiență biologică alternativă, dermică, cu durata de 26 de săptămâni, efectuată la șoareci transgenici Tg.AC; un studiu de carcinogenitate subcutanată, cu durata de doi ani, efectuat la șobolani) efectuate cu fentanil nu au avut niciun rezultat care să indice un potențial oncogen. Evaluarea lamelor de țesut cerebral provenite din studiul de carcinogenitate efectuat la șobolani a evidențiat leziuni cerebrale la animalele la care s-au administrat doze mari de citrat de fentanil. Nu se cunoaște relevanța la om a acestor constatări.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat  
Fosfat disodic dihidrat  
Apă purificată

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioadă de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.  
A nu se congela.  
A se păstra flaconul menținut în poziție verticală.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon (din sticlă brună Tip 1) prevăzut cu pompă dozatoare și capac de protecție ambalate într-o cutie cu sistem de închidere securizat pentru copii.

Disponibil în următoarele forme de prezentare:

#### Instanyl 50 micrograme/doză spray nazal, soluție

1,8 ml conținând fentanil 0,90 mg asigurând eliberarea a 10 doze a câte 50 micrograme  
2,9 ml conținând fentanil 1,45 mg asigurând eliberarea a 20 doze a câte 50 micrograme  
5,0 ml conținând fentanil 2,50 mg asigurând eliberarea a 40 doze a câte 50 micrograme

#### Instanyl 100 micrograme/doză spray nazal, soluție

1,8 ml conținând fentanil 1,80 mg asigurând eliberarea a 10 doze a câte 100 micrograme  
2,9 ml conținând fentanil 2,90 mg asigurând eliberarea a 20 doze a câte 100 micrograme  
5,0 ml conținând fentanil 5,00 mg asigurând eliberarea a 40 doze a câte 100 micrograme

#### Instanyl 200 micrograme/doză spray nazal, soluție

1,8 ml conținând fentanil 3,60 mg asigurând eliberarea a 10 doze a câte 200 micrograme  
2,9 ml conținând fentanil 5,80 mg asigurând eliberarea a 20 doze a câte 200 micrograme  
5,0 ml conținând fentanil 10,00 mg asigurând eliberarea a 40 doze a câte 200 micrograme

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Din cauza unei posibile utilizări incorecte a fentanilului și a unei eventuale cantități de soluție rămasă, spray-ul nazal soluție utilizat și neutilizat trebuie reintrodus în mod sistematic și corespunzător în cutia cu sistem de închidere securizat pentru copii și eliminat în conformitate cu cerințele legale locale sau înapoiat la farmacie.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Instanyl 50 micrograme/doză spray nazal, soluție  
EU/1/09/531/001-003

Instanyl 100 micrograme/doză spray nazal, soluție  
EU/1/09/531/004-006

Instanyl 200 micrograme/doză spray nazal, soluție  
EU/1/09/531/007-009

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 20 Iulie 2009  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 01 Iulie 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Instanyl 50 micrograme spray nazal, soluție în recipient unidoză  
Instanyl 100 micrograme spray nazal, soluție în recipient unidoză  
Instanyl 200 micrograme spray nazal, soluție în recipient unidoză

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Instanyl 50 micrograme spray nazal, soluție în recipient unidoză

Fiecare recipient unidoză conține o doză (100 microlitri) de citrat de fentanil echivalent cu fentanil 50 micrograme.

Instanyl 100 micrograme spray nazal, soluție în recipient unidoză

Fiecare recipient unidoză conține citrat de fentanil o doză (100 microlitri), echivalent cu fentanil 100 micrograme.

Instanyl 200 micrograme spray nazal, soluție în recipient unidoză

Fiecare recipient unidoză conține citrat de fentanil o doză (100 microlitri), echivalent cu fentanil 200 micrograme.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Spray nazal, soluție (spray nazal)  
Soluție limpede, incoloră

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Instanyl este indicat pentru controlul durerii episodice intense la adulții cărora li se administrează deja tratament de întreținere cu opioide pentru durerea cronică din cancer. Durerea episodică intensă este o exacerbare tranzitorie a durerii, care apare pe fondul unei dureri persistente controlate în alt mod. Pacienții cărora li se administrează tratament de întreținere cu opioide sunt aceia care utilizează cel puțin 60 mg morfină pe cale orală zilnic, cel puțin 25 micrograme fentanil transdermic pe oră, cel puțin 30 mg oxicononă zilnic, cel puțin 8 mg hidromorfonă pe cale orală zilnic sau o doză echianalgezică din alt opioid timp de o săptămână sau mai mult.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat de către un medic specialist cu experiență în tratamentul cu opioide la pacienții cu cancer. Medicii trebuie să aibă în vedere potențialul de utilizare abuzivă, întrebuințarea greșită, dependența și supradozajul fentanil (vezi pct. 4.4).

#### Doze

Dozele pacienților trebuie stabilite individual treptat astfel încât să asigure o analgezie adecvată, cu reacții adverse la medicament tolerabile. În timpul procesului de stabilire treptată a dozei, pacienții trebuie monitorizați cu atenție. Creșterea treptată a dozei la o doză mai mare necesită menținerea contactului cu medicul specialist. În absența unui control adecvat al durerii, trebuie luate în considerare posibilitatea hiperalgeziei, toleranței și progresiei bolii de fond (vezi pct. 4.4).



În studiile clinice, doza de Instanyl pentru tratamentul durerii episodice intense a fost independentă de doza de întreținere zilnică de opioid (vezi pct. 5.1).

Doza zilnică maximă: tratamentul a până la patru episoade de durere intensă, fiecare cu nu mai mult de două doze separate la cel puțin 10 minute.

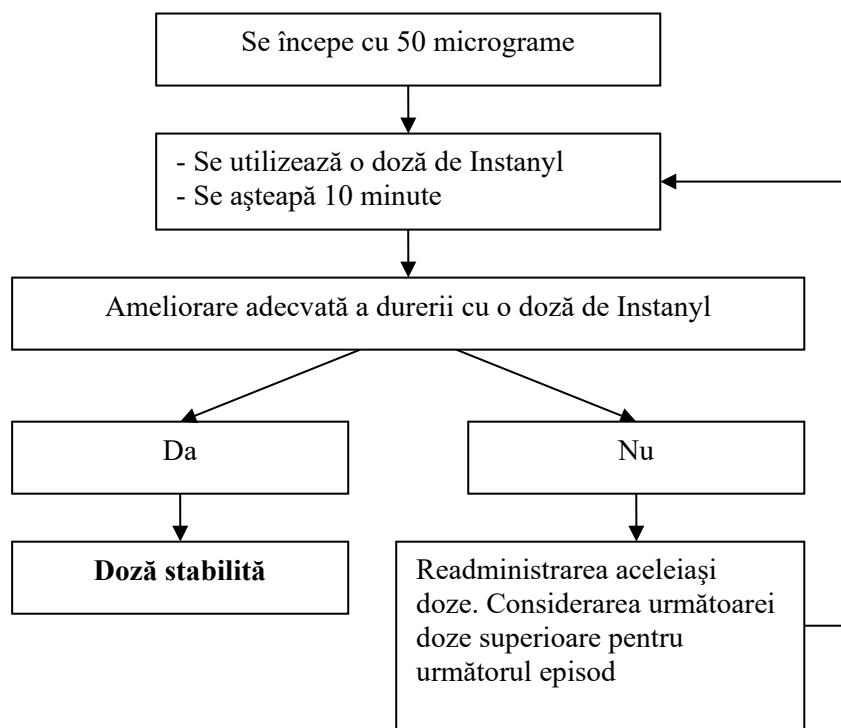
Pacienții trebuie să aștepte 4 ore înainte de administrarea Instanyl pentru tratamentul unui alt episod de durere, atât în timpul stabilirii treptate a dozei, cât și al tratamentului de întreținere. În cazuri excepționale în care un nou episod survine mai devreme, pacienții pot utiliza Instanyl pentru tratamentul acestuia, dar ei trebuie să aștepte cel puțin 2 ore înainte de administrare. Trebuie luată în considerare ajustarea dozei aferente tratamentului de fond cu opioide ca urmare a reevaluării durerii, dacă pacientul prezintă în mod frecvent episoade de durere intensă la distanță mai mică de 4 ore unul de altul sau dacă există mai mult de patru episoade de durere intensă în 24 ore.

#### *Stabilirea treptată a dozei*

Înainte ca pacienților să li se stabilească treptat doza de Instanyl, este de așteptat ca durerea persistentă de fond a acestora să fie controlată prin utilizarea tratamentului opioide cronice și ca aceștia să nu prezinte mai mult de patru episoade de durere intensă pe zi.

#### *Modul de stabilire treptată a dozei*

Concentrația inițială trebuie să fie o doză de 50 micrograme, într-o narină, crescându-se treptat doza după necesități, în intervalul concentrațiilor disponibile (50, 100 și 200 micrograme). Dacă nu este obținută analgezia adecvată, readministrarea aceleiași concentrații poate fi făcută cel mai devreme după 10 minute. Fiecare etapă de stabilire treptată a dozei (fiecare doză) trebuie evaluată în câteva episoade.



#### *Tratamentul de întreținere*

Odată stabilită doza conform pașilor descriși mai sus, pacientul trebuie menținut la această concentrație de Instanyl. Dacă pacientul prezintă o ameliorare insuficientă a durerii, readministrarea aceleiași doze poate fi efectuată cel mai devreme după 10 minute.

### *Ajustarea dozei*

În general, concentrația de întreținere cu Instanyl trebuie crescută atunci când pacientul necesită mai mult de o doză pentru un episod de durere intensă, pe parcursul a câteva episoade consecutive. Dacă pacientul prezintă în mod frecvent episoade de durere intensă la distanță mai mică de 4 ore unul de altul sau mai mult de patru episoade de durere intensă în 24 ore, trebuie luată în considerare ajustarea dozei pentru tratamentul de fond cu opioide, ca urmare a reevaluării durerii. Dacă reacțiile adverse sunt intolerabile sau persistente, trebuie redusă concentrația sau tratamentul cu Instanyl trebuie înlocuit cu alte analgezice.

### *Durata și obiectivele tratamentului*

Înainte de începerea tratamentului cu Instanyl, trebuie convenită împreună cu pacientul o strategie de tratament care să includă durata și obiectivele tratamentului, precum și un plan de terminare a tratamentului, în conformitate cu ghidurile de gestionare a durerii. În timpul tratamentului, trebuie să existe un contact frecvent între medic și pacient pentru a evalua necesitatea continuării tratamentului, pentru a lua în considerare întreruperea acestuia și pentru a ajusta dozele, dacă este necesar. În absența unui control adecvat al durerii, trebuie luată în considerare posibilitatea apariției hiperalgeziei, toleranței și progresiei bolii subiacente (vezi pct. 4.4). Instanyl nu trebuie administrat pe o perioadă mai îndelungată decât este necesar.

### *Întreruperea tratamentului*

Tratamentul cu Instanyl trebuie întrerupt imediat dacă pacientul nu mai prezintă episoade de durere intensă. Tratamentul pentru durerea persistentă de fond trebuie menținut conform prescripției. Dacă este necesară oprirea întregului tratament opioid, pacientul trebuie urmărit îndeaproape de medic, deoarece este necesară reducerea treptată a dozelor de opioid pentru a evita posibilitatea apariției efectelor de sevraj la întreruperea bruscă a medicamentului.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici și persoane cașectice*

Pentru utilizarea de Instanyl la pacienții cu vârsta > 65 ani sunt disponibile date limitate referitoare la farmacocinetică, eficacitate și siguranță. Pacienții vârstnici pot avea un clearance redus, un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare prelungit și o sensibilitate mai mare la fentanil decât pacienții mai tineri. Sunt disponibile date limitate privind farmacocinetica în ceea ce privește utilizarea fentanil la pacienții cașectici (debilitați). Pacienții cașectici pot prezenta un clearance redus la fentanil. Ca urmare, este necesară precauție în tratamentul persoanelor vârstnice, cașectice sau debilitate. În studiile clinice, pentru pacienții vârstnici a existat tendința de stabilire a unei doze eficiente mai mici decât pentru cei cu vârsta sub 65 ani. La stabilirea dozei de Instanyl pentru pacienții vârstnici este necesară precauție specială.

#### *Insuficiență hepatică*

Instanyl trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (vezi pct. 4.4).

#### *Insuficiență renală*

Instanyl trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă (vezi pct. 4.4).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Instanyl la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

### Mod de administrare

Instanyl este indicat exclusiv pentru administrare pe cale nazală. La administrarea de Instanyl se recomandă ca pacientul să stea în șezut sau în ortostatism.

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienți fără tratament de întreținere cu opioide, deoarece există un risc crescut de deprimare respiratorie.

Tratamentul durerii acute, alta decât durerea episodică intensă.

Pacienți tratați cu medicamente care conțin oxibat de sodiu.

Depresie respiratorie severă sau afecțiuni pulmonare obstructive severe.

Radioterapie anterioară la nivelul feței.

Episoade recurente de epistaxis (vezi pct. 4.4).

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Din cauza riscurilor, inclusiv a celor cu evoluție letală, asociate cu expunerea accidentală, utilizarea greșită și abuzul, pacienții și îngrijitorii acestora trebuie sfătuiți să păstreze Instanyl într-un loc sigur și securizat, care să nu fie accesibil altor persoane.

#### Depresie respiratorie

Fentanil poate produce depresie respiratorie semnificativă clinic, motiv pentru care pacienții trebuie urmăriți pentru a se observa acest efect. Pacienții cu durere cărora li se administrează tratament cronic cu opioide dezvoltă toleranță pentru depresia respiratorie, riscul de depresie respiratorie putând fi astfel redus în cazul acestora. Utilizarea concomitentă a altor deprimante ale sistemului nervos central poate crește riscul de deprimare respiratorie (vezi pct. 4.5).

#### Boală pulmonară cronică

La pacienții cu afecțiuni pulmonare obstructive cronice, fentanil poate avea reacții adverse mai severe. La acești pacienți, opioidele pot produce deprimare respiratorie.

#### Risc asociat cu utilizarea concomitentă de medicamente sedative cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele similare

Utilizarea Instanyl concomitent cu medicamente sedative cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele similare poate duce la sedare, deprimare respiratorie, comă și deces. Din cauza acestor riscuri, prescrierea concomitentă a acestor medicamente sedative trebuie rezervată pacienților pentru care nu sunt posibile opțiuni alternative de tratament. Dacă se ia decizia de a prescrie Instanyl concomitent cu medicamente sedative, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă, iar durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru identificarea semnelor și simptomelor de deprimare respiratorie și sedare. În acest sens, se recomandă insistent ca pacienții și aparținătorii să fie informați pentru a observa aceste simptome (vezi pct. 4.5).

#### Insuficiență renală sau hepatică

Fentanil trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală moderată până la severă. Influența insuficienței hepatice și renale asupra farmacocineticii Instanyl nu a fost evaluată; cu toate acestea, în cazul administrării intravenoase, clearance-ul fentanil s-a dovedit a fi modificat din cauza modificărilor clearance-ului metabolic și proteinelor plasmatiche, ca urmare a insuficienței hepatice și renale.

#### Presiune intracraniană crescută

Fentanil trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu dovezi de presiune intracraniană crescută, stare de conștiență alterată sau comă.

Instanyl trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu tumori cerebrale sau traumatisme craniene.

## Afecțiuni cardiace

Utilizarea fentanilului poate fi asociată cu bradicardia. Ca urmare, fentanilul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu bradiaritmii manifestate anterior sau preexistente. Opioidul poate produce hipotensiune arterială, în special la pacienții cu hipovolemie. Ca urmare, Instanyl trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu hipotensiune arterială și/sau hipovolemie.

## Sindrom serotoninergic

Se recomandă precauție la administrarea Instanyl concomitent cu medicamente care influențează sistemele neurotransmițătorilor serotoninergici.

Poate apărea un sindrom serotoninergic care poate pune viața în pericol, în cazul utilizării concomitente de medicamente serotoninergice, cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau inhibitorii recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN) cu medicamente care modifică metabolizarea serotoninei (inclusiv inhibitorii ai monoaminooxidazei [IMAO]). Acesta poate apărea la administrarea dozei recomandate.

Sindromul serotoninergic poate include modificarea statusului mental (de exemplu agitație, halucinații, comă), instabilitate autonomă (de exemplu tahicardie, tensiune arterială oscilantă, hipertermie), anomalii neuromusculare (de exemplu hiperreflexie, lipsă a coordonării, rigiditate) și/sau simptome gastro-intestinale (de exemplu greață, vărsături, diaree).

Dacă se suspectează sindromul serotoninergic, tratamentul cu Instanyl trebuie oprit.

## Hiperalgezie

Ca și în cazul altor opioide, în cazul unui control insuficient al durerii ca răspuns la o doză crescută de fentanil, trebuie luată în considerare posibilitatea hiperalgeziei induse de opioide. Pot fi indicate o reducere a dozei de fentanil, încetarea tratamentului cu fentanil sau revizuirea tratamentului.

## Afecțiuni nazale

Dacă pacientul prezintă episoade recurente de epistaxis sau disconfort nazal în timpul administrării Instanyl, trebuie luată în considerare o formă alternativă de tratament al durerii episodice intense.

## Răceală comună

Gradul general al expunerii la fentanil la subiecții cu răceală comună fără tratament anterior cu un vasoconstrictor nazal este comparabil cu cel al subiecților sănătoși. Pentru utilizarea concomitentă a unui vasoconstrictor nazal vezi pct. 4.5.

## Toleranță și tulburare asociată consumului de medicamente opioide (abuz și dependență)

În cazul administrării repetate a opioidelor de tipul fentanilului pot să apară toleranță și dependență fizică și/sau psihică.

Administrarea repetată de Instanyl poate duce la tulburare asociată consumului de medicamente opioide (TCO). O doză mai mare și o durată mai lungă a tratamentului cu medicamente opioide pot crește riscul de apariție a TCO. Abuzul sau utilizarea greșită în mod intenționat de Instanyl poate duce la supradozaj și/sau deces. Riscul de apariție a TCO este crescut la pacienții cu antecedente personale sau familiale (părinți sau frați) de tulburări de utilizare a substanțelor (incluzând consumul abuziv de alcool), la fumătorii activi sau la pacienții cu antecedente personale de alte tulburări de sănătate mintală (de exemplu depresie majoră, anxietate și tulburări de personalitate).

Înainte de începerea tratamentului cu Instanyl și în timpul tratamentului, obiectivele tratamentului și planul de întrerupere trebuie convenite cu pacientul (vezi pct. 4.2). Înainte și în timpul tratamentului,

pacientul trebuie informat, de asemenea, cu privire la riscurile și semnele de TCO. Dacă apar aceste semne, pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului.

Pacienții vor necesita monitorizare pentru depistarea apariției semnelor de tulburare de comportament legat de consumul de sup (de exemplu solicitări prea timpurii de reumplere). Această monitorizare include evaluarea dozei de medicamentopioide și psihotrope (cum sunt benzodiazepine) administrate concomitent. La pacienții care prezintă semne și simptome de TCO trebuie avut în vedere consultarea cu un specialist în dependențe.

#### Simptome de întrerupere

Simptomele de întrerupere pot fi precipitate de administrarea de substanțe cu activitate antagonistă opioidelor, de exemplu naloxonă sau un analgezic mixt agonist/antagonist (de exemplu pentazocină, butorfanol, buprenorfină, nalbufină).

#### Tulburări de respirație legate de somn

Opioidele pot provoca tulburări de respirație în timpul somnului, inclusiv apnee în somn centrală (ASC) și hipoxemie legată de somn. Utilizarea de opioide crește riscul apariției ASC în mod dependent de doză. La pacienții care prezintă ASC, se va lua în considerare scăderea dozei totale de opioide.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Utilizarea concomitentă a medicamentelor care conțin oxibat de sodiu și fentanil este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Administrarea fentanil concomitent cu un medicament serotonergic, cum este un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei (ISRS) sau un inhibitor al recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN), sau un inhibitor al monoaminoxidazei (IMAO), poate determina creșterea riscului apariției sindromului serotonergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol.

Nu se recomandă utilizarea Instanyl la pacienții cărora li s-au administrat inhibitori de monoaminooxidază (IMAO) în ultimele 14 zile, deoarece s-a raportat potențarea severă și imprevizibilă a efectelor analgezicelor opioide de către inhibitorii IMAO.

Fentanil este metabolizat în principal prin intermediul izoenzimei 3A4 a citocromului P450 uman (CYP3A4); prin urmare pot să apară interacțiuni atunci când Instanyl se administrează concomitent cu medicamente care influențează activitatea CYP3A4. Administrarea în asociere cu medicamente care au efect inductor asupra izoenzimei 3A4 poate reduce eficacitatea Instanyl. Utilizarea concomitentă de Instanyl cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomicină, claritromicină și nelfinavir) sau inhibitori moderați ai CYP3A4 (de exemplu amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicină, fluconazol, fosamprenavir și verapamil) poate determina concentrații plasmatiche crescute ale fentanilului, care pot provoca reacții adverse grave la medicament, inclusiv deprimare respiratorie fatală.

Pacienții cărora li se administrează Instanyl concomitent cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A4 trebuie să fie atenți monitorizați pe o perioadă lungă de timp. Creșterea dozei trebuie efectuată cu precauție.

Într-un studiu de interacțiune farmacocinetică s-a observat o reducere cu aproximativ 50% a concentrației plasmatiche maxime a fentanilului administrat nazal în cazul utilizării concomitente de oximetazolină, în condițiile dublării timpului necesar pentru atingere a  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ). Aceasta poate reduce eficacitatea Instanyl. Se recomandă evitarea utilizării concomitente a decongestionanților nazale (vezi pct. 5.2).

Utilizarea de Instanyl concomitent cu alte deprimante ale sistemului nervos central (incluzând opioide, sedative, hipnotice, anestezice generale, fenotiazine, tranchilizante, antihistaminice cu efect sedativ și

alcool etilic), miorelaxante și gabapentinoizi (gabapentină și pregabalină) poate produce efecte supresive suplimentare: poate surveni hipoventilație, hipotensiune arterială, sedare profundă, deprimare respiratorie, comă sau deces. Prin urmare, utilizarea oricărui dintre aceste medicamente concomitent cu Instanyl necesită îngrijirea specială a pacientului și ținerea acestuia sub observație.

Utilizarea opioidelor concomitent cu sedative, de exemplu benzodiazepine sau medicamente similare, crește riscul de sedare, deprimare respiratorie, comă și deces, din cauza efectului deprimant cumulativ asupra SNC. Doza și durata utilizării concomitente trebuie limitate (vezi pct. 4.4).

Utilizarea concomitentă a agoniștilor/antagoniștilor parțiali ai opioidelor (de exemplu buprenorfină, nalbufină, pentazocină) nu este recomandată. Aceștia au afinitate mare pentru receptorii opioidelor, cu o activitate intrinsecă relativ mică, antagonizând astfel parțial efectul analgezic al fentanilului și pot induce simptome de întrerupere la pacienții dependenți de opioide.

Utilizarea concomitentă de Instanyl cu alte medicamente (altele decât oximetazolina) cu administrare pe cale nazală nu a fost evaluată în studii clinice. În cazul tratamentului concomitent al afecțiunilor concomitente care pot fi tratate prin administrare pe cale nazală este recomandabil să fie luate în considerare formele alternative de administrare.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea fentanil la gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Instanyl nu trebuie utilizat la gravide cu excepția cazului în care este absolut necesar și dacă beneficiile depășesc riscurile.

După un tratament de lungă durată, fentanil poate produce sindrom de întrerupere la nou-născut. Se recomandă să nu se utilizeze fentanil în timpul travaliului și al nașterii (incluzând operația cezariană), deoarece acesta traversează placentă și poate produce deprimare respiratorie la noul-născut (sugar). În cazul în care a fost administrat Instanyl, trebuie să fie disponibil imediat un antidot pentru copil.

##### Alăptarea

Fentanil trece în laptele matern și poate provoca sedare și depresie respiratorie la copilul alăptat. Fentanil nu trebuie să fie utilizat de către femeile care alăptează, iar alăptarea nu trebuie reluată înainte de trecerea a cel puțin 5 zile de la ultima administrare de fentanil.

##### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectele asupra fertilității la om. În studiile la animale, fertilitatea la masculi și femele a fost afectată la doze sedative (vezi pct. 5.3).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, se cunoaște faptul că analgezicele opioide afectează capacitatea mentală și/sau fizică necesare pentru conducerea unui vehicul sau folosirea de utilaje. Pacienții care urmează tratament cu Instanyl trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să nu folosească utilaje. Instanyl poate produce somnolență, amețeli, tulburări de vedere sau alte reacții adverse care pot afecta capacitatea pacienților de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

La administrarea de Instanyl sunt de așteptat reacții adverse caracteristice opioidelor. În mod frecvent, acestea se vor remite sau vor scădea în intensitate la continuarea utilizării medicamentului. Cele mai grave sunt deprimarea respiratorie (cu posibilitatea de a duce la apnee sau stop respirator), deprimarea circulatorie, hipotensiunea arterială și șocul, toți pacienții trebuind monitorizați atent în privința acestor reacții adverse.

Reacțiile adverse considerate a fi cel puțin posibil legate de tratament în studiile clinice cu Instanyl sunt incluse în tabelul de mai jos.

### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele categorii sunt utilizate pentru a clasifica reacțiile adverse în funcție de frecvența de apariție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); și foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Următoarele reacții adverse au fost raportate la administrarea Instanyl și/sau a altor medicamente care contin fentanil în cadrul studiilor clinice și al experienței dobândite după punerea pe piață:

| <b>Clasă de aparate, sisteme și organe</b>       | <b>Frecvente</b>             | <b>Mai puțin frecvente</b>                              | <b>Cu frecvență necunoscută</b>  |
|--|------------------------------|---|--|
| Tulburări ale sistemului imunitar                |                              |   | Șoc anafilactic, reacție anafilactică, hipersensibilitate                  |
| Tulburări psihice                                |                              | Insomnie  | Halucinații, delir, dependență (adicție) medicamentoasă, abuz medicamentos |
| Tulburări ale sistemului nervos                  | Somnolență, amețeli, cefalee | Sedare, mioclonii, parestezie, disestezie, disgeuzie    | Convulsii, pierderea cunoștinței   |
| Tulburări acustice și vestibulare                | Vertij                       | Rău de mișcare  |  |
| Tulburări cardiace                               |                              | Hipotensiune arterială                                  |  |
| Tulburări vasculare                              | Hiperemie facială, bufeuri   |   |  |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | Iritație faringiană          | Deprimare respiratorie, epistaxis, ulcer nazal, rinoree | Perforație de sept nazal, dispnee  |
| Tulburări gastro-intestinale                     | Greață, vărsături            | Constipație, stomatită, xerostomie                      | Diaree   |

| <b>Clasă de aparate, sisteme și organe</b>                          | <b>Frecvente</b> | <b>Mai puțin frecvente</b> | <b>Cu frecvență necunoscută</b>   |
|---|------------------|----------------------------|---|
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat                      | Hiperhidroză     | Durere cutanată, prurit    |   |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare            |                  | Febră                      | Fatigabilitate, stare generală de rău, Edem periferic, sindrom de sevraj*, sindrom de abstenență neonatală, toleranță la medicament |
| Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate |                  |                            | Cădere  |

\*cu fentanil transmucos au fost observate simptome de sevraj la opioide, cum sunt greață, vărsături, diaree, anxietate, frisoane, tremor și transpirație.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### Toleranță

În cazul utilizării repetate, se poate dezvolta toleranță.

##### Dependență de medicament

Utilizarea repetată a Instanyl poate duce la dependență de medicament, chiar și la doze terapeutice. Riscul de dependență de medicament poate varia în funcție de factorii de risc individuali ai pacientului, de doza și de durata tratamentului cu medicamente opioide (vezi pct. 4.4).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

### Simptome

Se anticipează ca semnele și simptomele supradozajului de fentanil să fie o extensie a acțiunilor sale farmacologice, de exemplu letargie, comă și deprimare respiratorie severă. Alte semne pot fi hipotermie, tonus muscular scăzut, bradicardie și hipotensiune arterială. Semnele de toxicitate sunt sedarea profundă, ataxia, mioza, convulsiile și deprimarea respiratorie, care reprezintă principalul simptom. Leucoencefalopatia toxică a fost observată și în asociere cu supradozajul cu fentanil.

Au fost observate cazuri de respirație Cheyne-Stokes în cazul supradozajului cu fentanil, în special la pacienți cu antecedente de insuficiență cardiacă.

### Abordare terapeutică

Pentru controlul deprimării respiratorii trebuie inițiate contramăsuri imediate, incluzând stimularea fizică sau verbală a pacientului. Aceste acțiuni pot fi urmate de administrarea unui antagonist opioid specific, cum este naloxona. Durata deprimării respiratorii secundare unei supradoze poate fi mai mare decât durata de acțiune a antagonistului opioid. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al antagonistului poate fi scurt, motiv pentru care poate fi necesară administrarea repetată sau perfuzarea continuă. Reversia efectului narcotic poate determina debutul acut al durerii și eliberarea de catecolamine.



Dacă situația clinică justifică acest lucru, trebuie asigurată și menținută o cale respiratorie permeabilă, prin intermediul unei sonde orofaringiene sau al unui tub endotraheal și trebuie administrat oxigen, iar respirația trebuie asistată sau controlată, în funcție de necesități. Temperatura corpului și aportul de lichide trebuie menținute corespunzător.

În caz de hipotensiune arterială severă sau persistentă, trebuie luată în considerare hipovolemia, iar starea trebuie controlată prin administrarea parenterală adecvată de lichide.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Analgezice, opioide, codul ATC: N02AB03

#### Mecanism de acțiune

Fentanil este un analgezic opioid, care interacționează predominant ca agonist pur asupra receptorilor opioizi  $\mu$ , având afinitate mică pentru receptorii opioizi  $\delta$  și  $\kappa$ . Acțiunea sa terapeutică principală este analgezia. Efectele farmacologice secundare sunt deprimarea respiratorie, bradicardia, hipotermia, constipația, mioza, dependența fizică și euforia.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța Instanyl (50, 100 și 200 micrograme) au fost evaluate în două studii pivot randomizate, dublu-orb, încrucișate și placebo-controlate efectuate la 279 pacienți adulți cu cancer, cu toleranță față de opioide (vârstă 32-86 ani), cu durere episodică intensă (DEI). Pacienții prezentau în medie 1 până la 4 episoade pe zi în timp ce li se administra tratament de întreținere cu opioide. Pacienții din cel de-al doilea studiu pivot participaseră anterior în studiul privind farmacocinetica Instanyl sau în primul studiu pivot.

Studiile clinice au demonstrat eficacitatea și siguranța Instanyl. Deși nu s-a stabilit o corelație distinctă între doza de întreținere de opioid și dozele de Instanyl, în cel de-al doilea studiu pivot pacienții cărora li se administrează o doză de întreținere de opioid mică au prezentat tendința de obținere a unei ameliorări eficiente a durerii cu o concentrație mai mică de Instanyl în comparație cu pacienții tratați cu doze de întreținere de opioid mai mari. Acest aspect a fost cel mai pronunțat la pacienții cărora li s-a administrat Instanyl 50 micrograme.

În studiile clinice la pacienți cu cancer, concentrațiile utilizate cel mai frecvent au fost 100 și 200 micrograme; cu toate acestea, doza pacienților trebuie stabilită treptat până la doza optimă de Instanyl pentru tratarea DEI în cancer (vezi pct. 4.2).

Toate cele trei concentrații de Instanyl au demonstrat o diferență de intensitate a durerii semnificativă statistic ( $p < 0,001$ ) mai mare la 10 minute ( $DID_{10}$ ) în comparație cu placebo. În plus, Instanyl a fost semnificativ superior față de placebo în ameliorarea DEI la 10, 20, 40 și 60 minute după administrare. Rezultatele sumarului DID la 60 minute ( $SDID_{0-60}$ ) au arătat că toate concentrațiile de Instanyl au avut scoruri  $SPID_{0-60}$  medii semnificativ mai mari în comparație cu placebo ( $p < 0,001$ ), fapt ce a demonstrat o mai bună ameliorare a durerii de către Instanyl în comparație cu placebo în interval de 60 minute.

Siguranța și eficacitatea Instanyl au fost evaluate la pacienții cărora li s-a administrat medicamentul la debutul unui episod de durere intensă. Instanyl nu trebuie utilizat preventiv.

Experiența clinică cu Instanyl la pacienții cu tratament de fond cu opioide echivalent cu  $\geq 500$  mg morfină pe zi sau  $\geq 200$  micrograme fentanil/oră transdermic este limitată.

Administrarea Instanyl în doze mai mari de 400 micrograme nu a fost evaluată în studii clinice.

Opioidele pot influența axele hipotalamo-hipofizo-suprarenală sau -gonadică. Unele modificări care pot fi observate includ o creștere a valorii prolactinei serice și scăderi ale valorilor plasmatice ale cortizolului și testosteronului. Pot fi manifestate semne și simptome clinice pe seama acestor modificări hormonale.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Fentanil este intens lipofil. Fentanil prezintă o cinetică de distribuție tricompartimentală. Datele obținute la animale arată că după absorbție, fentanil este distribuit rapid la nivelul creierului, inimii, plămânilor, rinichilor și splinei urmând apoi o redistribuire mai lentă la nivelul mușchilor și țesutului adipos. Legarea fentanil de proteinele plasmatice este de aproximativ 80%. Biodisponibilitatea absolută a Instanyl este de aproximativ 89%.

Datele clinice arată că fentanil este absorbit foarte rapid prin mucoasa nazală. Administrarea de Instanyl în doze unice variind între 50 și 200 micrograme fentanil per doză la pacienți cu cancer cu toleranță la opioide produce rapid o  $C_{max}$  de 0,35 până la 1,2 ng/ml. Valoarea mediană a  $T_{max}$  corespunzător este de 12-15 minute. Cu toate acestea, valori mai mari pentru  $T_{max}$  au fost observate într-un studiu de proporționalitate cu doza administrată efectuat la voluntari sănătoși.

### Distribuție

După administrarea intravenoasă a fentanilului, timpul de înjumătățire plasmatică prin distribuție inițial este de aproximativ 6 minute și după administrarea Instanyl pe cale nazală se observă un timp de înjumătățire similar. La pacienții cu cancer, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al Instanyl este de aproximativ 3-4 ore.

### Metabolizare

Fentanil este metabolizat în principal hepatic prin intermediul CYP3A4. Metabolitul său major, norfentanil, este inactiv.

### Eliminare

Aproximativ 75% din fentanil este excretat prin urină, în principal sub formă de metaboliți inactivi, cu mai puțin de 10% sub formă de substanță activă nemodificată. Aproximativ 9% din doză se regăsește în materiile fecale, în principal sub formă de metaboliți.

### Linearitate

Instanyl prezintă o cinetică liniară. La subiecți sănătoși s-a demonstrat liniaritatea cineticii cu doza de Instanyl de la 50 micrograme la 400 micrograme.

S-a efectuat un studiu de interacțiune medicament-medicament cu un vasoconstrictor nazal (oximetazolină). Subiecților cu rinită alergică li s-a administrat oximetazolină sub formă de spray nazal cu o oră înainte de Instanyl. S-a obținut o biodisponibilitate comparabilă (ASC) a fentanil cu și fără oximetazolină, în timp ce  $C_{max}$  a fentanilului a scăzut iar  $T_{max}$  a crescut de două ori atunci când a fost administrată oximetazolină. Gradul general al expunerii la fentanil la subiecții cu rinită alergică fără tratament anterior cu un vasoconstrictor nazal este comparabil cu cel al subiecților sănătoși. Utilizarea concomitentă a unui vasoconstrictor nazal trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

### Bioechivalență

Un studiu farmacocinetic a arătat faptul că Instanyl spray nazal unidoză și multidoză sunt bioechivalente.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice convenționale privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea.

Într-un studiu privind fertilitatea și dezvoltarea timpurie a embrionului la șobolani, a fost observat un efect numai la masculi la doze mari (300 µg/kg și zi, s.c.) și este în concordanță cu efectele sedative ale fentanilului în studiile la animale. Mai mult, studiile efectuate la femele de șobolan au evidențiat fertilitate redusă și o mortalitate embrionară crescută. Studiile mai recente au arătat că efectele asupra embrionului s-au fost cauzate de toxicitatea maternă și nu de efectele directe ale substanței asupra embrionului aflat în dezvoltare. Într-un studiu privind dezvoltarea pre- și postnatală, rata de supraviețuire a urmașilor a fost semnificativ redusă la doze care au redus ușor greutatea mamei. Acest efect ar putea fi cauzat fie de reducerea îngrijirii materne, fie de un efect direct al fentanilului asupra puilor. Nu s-au observat efecte asupra dezvoltării somatice și a comportamentului urmașilor. Nu au fost demonstrate efecte teratogene.

Studiile privind toleranță locală a Instanyl la porci pitici au demonstrat că administrarea de Instanyl a fost bine tolerată.

Studiile de carcinogenitate (o experiență biologică alternativă, dermică, cu durata de 26 de săptămâni, efectuată la șoareci transgenici Tg.AC; un studiu de carcinogenitate subcutanată, cu durata de doi ani, efectuat la șobolani) efectuate cu fentanil nu au avut niciun rezultat care să indice un potențial oncogen. Evaluarea lamelor de țesut cerebral provenite din studiul de carcinogenitate efectuat la șobolani a evidențiat leziuni cerebrale la animalele la care s-au administrat doze mari de citrat de fentanil. Nu se cunoaște relevanța la om a acestor constatări.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat  
Fosfat disodic dihidrat  
Apă pentru preparate injectabile

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

### 6.3 Perioadă de valabilitate

Instanyl 50 micrograme spray nazal, soluție în recipient unidoză  
23 luni

Instanyl 100 micrograme spray nazal, soluție în recipient unidoză  
3 ani

Instanyl 200 micrograme spray nazal, soluție în recipient unidoză  
42 luni.

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.  
A se ține blisterul în cutie. A se păstra în poziție verticală.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Recipient unidoză sub formă de flacon (din sticlă transparentă tip I) integrat într-un recipient spray de polipropilenă, ambalat într-un blister cu sistem de închidere securizat pentru copii.

Mărimi de ambalaj: 2, 6, 8 și 10 recipiente unidoză.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fiecare recipient unidoză conține o singură doză. Recipientul unidoză nu trebuie testat înainte de utilizare.

Din cauza unei posibile utilizări incorecte a fentanilului, recipientul unidoză spray nazal neutilizat trebuie reintrodus în mod sistematic și corespunzător în blisterul cu sistem de închidere securizat pentru copii și eliminat în conformitate cu cerințele legale locale sau înapoiat la farmacie.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Instanyl 50 micrograme spray nazal, soluție în recipient unidoză  
EU/1/09/531/010-013

Instanyl 100 micrograme spray nazal, soluție în recipient unidoză  
EU/1/09/531/014-017

Instanyl 200 micrograme spray nazal, soluție în recipient unidoză  
EU/1/09/531/018-021

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 20 Iulie 2009  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 01 Iulie 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Instanyl 50 micrograme/doză spray nazal, soluție  
Instanyl 100 micrograme/doză spray nazal, soluție  
Instanyl 200 micrograme/doză spray nazal, soluție

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Instanyl 50 micrograme/doză spray nazal, soluție

Fiecare ml de soluție conține citrat de fentanil echivalent cu fentanil 500 micrograme.  
1 doză (100 microlitri) conține fentanil 50 micrograme.

Instanyl 100 micrograme/doză spray nazal, soluție

Fiecare ml de soluție conține citrat de fentanil echivalent cu fentanil 1000 micrograme.  
1 doză (100 microlitri) conține fentanil 100 micrograme.

Instanyl 200 micrograme/doză spray nazal, soluție

Fiecare ml de soluție conține citrat de fentanil echivalent cu fentanil 2000 micrograme.  
1 doză (100 microlitri) conține fentanil 200 micrograme.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Spray nazal, soluție (spray nazal). DoseGuard  
Soluție limpede, incoloră

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Instanyl este indicat pentru controlul durerii episodice intense la adulții cărora li se administrează deja tratament de întreținere cu opioide pentru durerea cronică din cancer. Durerea episodică intensă este o exacerbare tranzitorie a durerii, care apare pe fondul unei dureri persistente controlate în alt mod. Pacienții cărora li se administrează tratament de întreținere cu opioide sunt aceia care utilizează cel puțin 60 mg morfină pe cale orală zilnic, cel puțin 25 micrograme fentanil transdermic pe oră, cel puțin 30 mg oxicononă zilnic, cel puțin 8 mg hidromorfonă pe cale orală zilnic sau o doză echianalgezică din alt opioid timp de o săptămână sau mai mult.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat de către un medic specialist cu experiență în tratamentul cu opioide la pacienții cu cancer. Medicii trebuie să aibă în vedere potențialul de utilizare abuzivă, întrebuințarea greșită, dependența și supradozajul fentanil (vezi pct. 4.4).

#### Doze

Dozele pacienților trebuie stabilite individual treptat astfel încât să asigure o analgezie adecvată, cu reacții adverse la medicament tolerabile. În timpul procesului de stabilire treptată a dozei, pacienții trebuie monitorizați cu atenție. Creșterea treptată a dozei la o doză mai mare necesită menținerea contactului cu medicul specialist. În absența unui control adecvat al durerii, trebuie luate în considerare posibilitatea hiperalgeziei, toleranței și progresiei bolii de fond (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice, doza de Instanyl pentru tratamentul durerii episodice intense a fost independentă de doza de întreținere zilnică de opioid (vezi pct. 5.1).

Doza zilnică maximă: tratamentul a până la patru episoade de durere intensă, fiecare cu nu mai mult de două doze separate la cel puțin 10 minute.

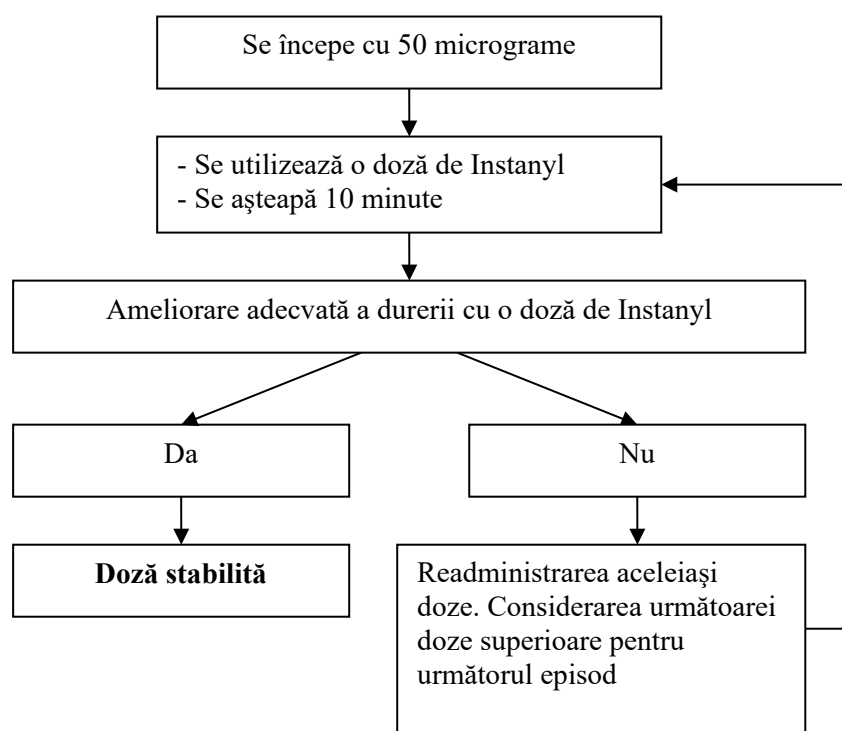
Pacienții trebuie să aștepte 4 ore înainte de administrarea Instanyl pentru tratamentul unui alt episod de durere, atât în timpul stabilirii treptate a dozei, cât și al tratamentului de întreținere. În cazuri excepționale în care un nou episod survine mai devreme, pacienții pot utiliza Instanyl pentru tratamentul acestuia, dar ei trebuie să aștepte cel puțin 2 ore înainte de administrare. Trebuie luată în considerare ajustarea dozei aferente tratamentului de fond cu opioide ca urmare a reevaluării durerii, dacă pacientul prezintă în mod frecvent episoade de durere intensă la distanță mai mică de 4 ore unul de altul sau dacă există mai mult de patru episoade de durere intensă în 24 ore.

#### *Stabilirea treptată a dozei*

Înainte ca pacienților să li se stabilească treptat doza de Instanyl, este de așteptat ca durerea persistentă de fond a acestora să fie controlată prin utilizarea tratamentului opioide cronice și ca aceștia să nu prezinte mai mult de patru episoade de durere intensă pe zi.

#### *Modul de stabilire treptată a dozei*

Concentrația inițială trebuie să fie o doză de 50 micrograme, într-o narină, crescându-se treptat doza după necesități, în intervalul concentrațiilor disponibile (50, 100 și 200 micrograme). Dacă nu este obținută analgezia adecvată, readministrarea aceleiași concentrații poate fi făcută cel mai devreme după 10 minute. Fiecare etapă de stabilire treptată a dozei (fiecare doză) trebuie evaluată în câteva episoade.



#### *Tratamentul de întreținere*

Odată stabilită doza conform pașilor descriși mai sus, pacientul trebuie menținut la această concentrație de Instanyl. Dacă pacientul prezintă o ameliorare insuficientă a durerii, readministrarea aceleiași doze poate fi efectuată cel mai devreme după 10 minute.

### *Ajustarea dozei*

În general, concentrația de întreținere cu Instanyl trebuie crescută atunci când pacientul necesită mai mult de o doză pentru un episod de durere intensă, pe parcursul a câteva episoade consecutive. Dacă pacientul prezintă în mod frecvent episoade de durere intensă la distanță mai mică de 4 ore unul de altul sau mai mult de patru episoade de durere intensă în 24 ore, trebuie luată în considerare ajustarea dozei pentru tratamentul de fond cu opioide, ca urmare a reevaluării durerii. Dacă reacțiile adverse sunt intolerabile sau persistente, trebuie redusă concentrația sau tratamentul cu Instanyl trebuie înlocuit cu alte analgezice.

### *Durata și obiectivele tratamentului*

Înainte de începerea tratamentului cu Instanyl, trebuie convenită împreună cu pacientul o strategie de tratament care să includă durata și obiectivele tratamentului, precum și un plan de terminare a tratamentului, în conformitate cu ghidurile de gestionare a durerii. În timpul tratamentului, trebuie să existe un contact frecvent între medic și pacient pentru a evalua necesitatea continuării tratamentului, pentru a lua în considerare întreruperea acestuia și pentru a ajusta dozele, dacă este necesar. În absența unui control adecvat al durerii, trebuie luată în considerare posibilitatea apariției hiperalgeziei, toleranței și progresiei bolii subiacente (vezi pct. 4.4). Instanyl nu trebuie administrat pe o perioadă mai îndelungată decât este necesar.

### *Întreruperea tratamentului*

Tratamentul cu Instanyl trebuie întrerupt imediat dacă pacientul nu mai prezintă episoade de durere intensă. Tratamentul pentru durerea persistentă de fond trebuie menținut conform prescripției. Dacă este necesară oprirea întregului tratament opioid, pacientul trebuie urmărit îndeaproape de medic, deoarece este necesară reducerea treptată a dozelor de opioid pentru a evita posibilitatea apariției efectelor de sevraj la întreruperea bruscă a medicamentului.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici și persoane cașectice*

Pentru utilizarea de Instanyl la pacienții cu vârsta > 65 ani sunt disponibile date limitate referitoare la farmacocinetică, eficacitate și siguranță. Pacienții vârstnici pot avea un clearance redus, un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare prelungit și o sensibilitate mai mare la fentanil decât pacienții mai tineri. Sunt disponibile date limitate privind farmacocinetica în ceea ce privește utilizarea fentanilului la pacienții cașectici (debilitați). Pacienții cașectici pot prezenta un clearance redus la fentanil. Ca urmare, este necesară precauție în tratamentul persoanelor vârstnice, cașectice sau debilitate.

În studiile clinice, pentru pacienții vârstnici a existat tendința de stabilire a unei doze eficiente mai mici decât pentru cei cu vârsta sub 65 ani. La stabilirea dozei de Instanyl pentru pacienții vârstnici este necesară precauție specială.

#### *Insuficiență hepatică*

Instanyl trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (vezi pct. 4.4).

#### *Insuficiență renală*

Instanyl trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă (vezi pct. 4.4).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Instanyl la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

### Mod de administrare

Instanyl este indicat exclusiv pentru administrare pe cale nazală.

La administrarea de Instanyl se recomandă ca pacientul să stea în șezut sau în ortostatism.

După fiecare utilizare este necesară curățarea vârfului spray-ului nazal.

Instanyl are un contor electronic de doze integrat și o perioadă de blocare între doze, pentru a reduce la minim riscul de supradozaj accidental, utilizare necorespunzătoare sau abuzivă și pentru a oferi o siguranță suplimentară pacienților în legătură cu aceste riscuri. După administrarea a două doze în interval de 60 de minute, Instanyl se blochează pentru o perioadă de 2 ore de la prima doză administrată, înainte ca o nouă doză să poată fi administrată.

*Măsuri de precauție care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului*

Înainte de a utiliza Instanyl pentru prima dată, spray-ul nazal trebuie amorsat. Este necesară o secvență de amorsare de 5 acționări ale recipientului spray-ului nazal, indicată prin „P5”, „P4”, „P3”, „P2” și „P1” pe afișaj.

Dacă Instanyl nu a fost utilizat timp de mai mult de 7 zile, se amorsează pompa dozatoare o dată în aer înainte de a administra următoarea doză acest lucru este indicat pe afișaj prin „P”.

În timpul procesului de amorsare va fi eliminată o cantitate de medicament. Prin urmare, pacientului trebuie să i se aducă la cunoștință faptul că amorsarea trebuie să aibă loc într-un spațiu bine aerisit, cu produsul orientat în direcție opusă pacientului și altor persoane și departe de suprafețe și obiecte care pot intra în contact cu alte persoane, mai ales copii.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienți fără tratament de întreținere cu opioide, deoarece există un risc crescut de deprimare respiratorie.

Tratamentul durerii acute, alta decât durerea episodică intensă.

Pacienți tratați cu medicamente care conțin oxibat de sodiu.

Depresie respiratorie severă sau afecțiuni pulmonare obstructive severe.

Radioterapie anterioară la nivelul feței.

Episoade recurente de epistaxis (vezi pct. 4.4).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Din cauza riscurilor, inclusiv a celor cu evoluție letală, asociate cu expunerea accidentală, utilizarea greșită și abuzul, pacienții și îngrijitorii acestora trebuie sfătuiți să păstreze Instanyl într-un loc sigur și securizat, care să nu fie accesibil altor persoane.

#### Deprimare respiratorie

Fentanil poate produce depresie respiratorie semnificativă clinic, motiv pentru care pacienții trebuie urmăriți pentru a se observa acest efect. Pacienții cu durere cărora li se administrează tratament cronic cu opioide dezvoltă toleranță pentru depresia respiratorie, riscul de depresie respiratorie putând fi astfel redus în cazul acestora. Utilizarea concomitentă a altor deprimante ale sistemului nervos central poate crește riscul de deprimare respiratorie (vezi pct. 4.5).

#### Boală pulmonară cronică

La pacienții cu afecțiuni pulmonare obstructive cronice, fentanil poate avea reacții adverse mai severe. La acești pacienți, opioidele pot produce deprimare respiratorie.

#### Risc asociat cu utilizarea concomitentă de medicamente sedative cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele similare

Utilizarea Instanyl concomitent cu medicamente sedative cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele similare poate duce la sedare, deprimare respiratorie, comă și deces. Din cauza acestor riscuri, prescrierea concomitentă a acestor medicamente sedative trebuie rezervată pacienților pentru care nu sunt posibile opțiuni alternative de tratament. Dacă se ia decizia de a prescrie Instanyl



concomitent cu medicamente sedative, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă, iar durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru identificarea semnelor și simptomelor de deprimare respiratorie și sedare. În acest sens, se recomandă insistent ca pacienții și aparținătorii să fie informați pentru a observa aceste simptome (vezi pct. 4.5).

#### Insuficiență renală sau hepatică

Fentanilul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală moderată până la severă. Influența insuficienței hepatice și renale asupra farmacocineticii Instanyl nu a fost evaluată; cu toate acestea, în cazul administrării intravenoase, clearance-ul fentanilului s-a dovedit a fi modificat din cauza modificărilor clearance-ului metabolic și proteinelor plasmatiche, ca urmare a insuficienței hepatice și renale.

#### Presiune intracraniană crescută

Fentanilul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu dovezi de presiune intracraniană crescută, stare de conștiință alterată sau comă.

Instanyl trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu tumori cerebrale sau traumatisme craniene.

#### Afecțiuni cardiace

Utilizarea fentanilului poate fi asociată cu bradicardia. Ca urmare, fentanilul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu bradiaritmii manifestate anterior sau preexistente. Opioidul poate produce hipotensiune arterială, în special la pacienții cu hipovolemie. Ca urmare, Instanyl trebuie deci utilizat cu precauție la pacienții cu hipotensiune arterială și/sau hipovolemie.

#### Sindrom serotoninergic

Se recomandă precauție la administrarea Instanyl concomitent cu medicamente care influențează sistemele neurotransmițătorilor serotoninergici.

Poate apărea un sindrom serotoninergic care poate pune viața în pericol, în cazul utilizării concomitente de medicamente serotoninergice, cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sau inhibitorii recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN) cu medicamente care modifică metabolizarea serotoninei (inclusiv inhibitorii ai monoaminoxidazei [MAO]). Acesta poate apărea la administrarea dozei recomandate.

Sindromul serotoninergic poate include modificarea statusului mental (de exemplu agitație, halucinații, comă), instabilitate autonomă (de exemplu tahicardie, tensiune arterială oscilantă, hipertermie), anomalii neuromusculare (de exemplu hiperreflexie, lipsă a coordonării, rigiditate) și/sau simptome gastro-intestinale (de exemplu greață, vărsături, diaree).

Dacă se suspectează sindromul serotoninergic, tratamentul cu Instanyl trebuie oprit.

#### Hiperalgezie

Ca și în cazul altor opioide, în cazul unui control insuficient al durerii ca răspuns la o doză crescută de fentanil, trebuie luată în considerare posibilitatea hiperalgeziei induse de opioide. Pot fi indicate o reducere a dozei de fentanil, încetarea tratamentului cu fentanil sau revizuirea tratamentului.

#### Afecțiuni nazale

Dacă pacientul prezintă episoade recurente de epistaxis sau disconfort nazal în timpul administrării Instanyl, trebuie luată în considerare o formă alternativă de tratament al durerii episodice intense.

## Răceală comună

Gradul general al expunerii la fentanil la subiecții cu răceală comună fără tratament anterior cu un vasoconstrictor nazal este comparabil cu cel al subiecților sănătoși. Pentru utilizarea concomitentă a unui vasoconstrictor nazal, vezi pct. 4.5.

## Toleranță și tulburare asociată consumului de medicamente opioide (abuz și dependență)

În cazul administrării repetate a opioidelor de tipul fentanilului pot să apară toleranță și dependență fizică și/sau psihică.

Administrarea repetată de Instanyl poate duce la tulburare asociată consumului de medicamente opioide (TCO). O doză mai mare și o durată mai lungă a tratamentului cu medicamente opioide pot crește riscul de apariție a TCO. Abuzul sau utilizarea greșită în mod intenționat de Instanyl poate duce la supradozaj și/sau deces. Riscul de apariție a TCO este crescut la pacienții cu antecedente personale sau familiale (părinți sau frați) de tulburări de utilizare a substanțelor (incluzând consumul abuziv de alcool), la fumătorii activi sau la pacienții cu antecedente personale de alte tulburări de sănătate mintală (de exemplu depresie majoră, anxietate și tulburări de personalitate).

Înainte de începerea tratamentului cu Instanyl și în timpul tratamentului, obiectivele tratamentului și planul de întrerupere trebuie convenite cu pacientul (vezi pct. 4.2). Înainte și în timpul tratamentului, pacientul trebuie informat, de asemenea, cu privire la riscurile și semnele de TCO. Dacă apar aceste semne, pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului.

Pacienții vor necesita monitorizare pentru depistarea apariției semnelor de tulburarea de comportament legat de consumul de sup (de exemplu solicitări prea timpurii de reumplere). Această monitorizare include analiza opioidelor și a medicamentelor psihoactive (cum sunt benzodiazepinele) administrate concomitent. La pacienții care prezintă semne și simptome de TCO trebuie avută în vedere consultarea cu un specialist în dependențe.

## Simptome de întrerupere

Simptomele de întrerupere pot fi precipitate de administrarea de substanțe cu activitate antagonistă opioidelor, de exemplu naloxonă sau un analgezic mixt agonist/antagonist (de exemplu pentazocină, butorfanol, buprenorfină, nalbufină).

## Tulburări de respirație legate de somn

Opioidele pot provoca tulburări de respirație în timpul somnului, inclusiv apnee în somn centrală (ASC) și hipoxemie legată de somn. Utilizarea de opioide crește riscul apariției ASC în mod dependent de doză. La pacienții care prezintă ASC, se va lua în considerare scăderea dozei totale de opioide.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Utilizarea concomitentă a medicamentelor care conțin oxibat de sodiu și fentanil este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Administrarea fentanil concomitent cu un medicament serotoninergic, cum este un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei (ISRS) sau un inhibitor al recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN), sau un inhibitor al monoaminoxidazei (IMAO), poate determina creșterea riscului apariției sindromului serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol.

Nu se recomandă utilizarea Instanyl la pacienții cărora li s-au administrat inhibitori de monoaminoxidază (IMAO) în ultimele 14 zile, deoarece s-a raportat potențarea severă și imprevizibilă a efectelor analgezicelor opioide de către inhibitorii IMAO.

Fentanilul este metabolizat în principal prin intermediul izoenzimei 3A4 a citocromului P450 uman (CYP3A4); prin urmare, pot să apară interacțiuni atunci când Instanyl se administrează concomitent cu medicamente care influențează activitatea CYP3A4. Administrarea în asociere cu medicamente care au efect inductor asupra izoenzimei 3A4 poate reduce eficacitatea Instanyl. Utilizarea concomitentă de Instanyl cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomicină, claritromicină și nelfinavir) sau inhibitori moderați ai CYP3A4 (de exemplu amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicină, fluconazol, fosamprenavir și verapamil) poate determina concentrații plasmatiche crescute ale fentanilului, care pot provoca reacții adverse grave la medicament, inclusiv deprimare respiratorie fatală.

Pacienții cărora li se administrează Instanyl concomitent cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A4 trebuie să fie atenți monitorizați pe o perioadă lungă de timp. Creșterea dozei trebuie efectuată cu precauție.

Într-un studiu de interacțiune farmacocinetică s-a observat o reducere cu aproximativ 50% a concentrației plasmatiche maxime a fentanilului administrat nazal în cazul utilizării concomitente de oximetazolină, în condițiile dublării timpului necesar pentru atingerea  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ). Aceasta poate reduce eficacitatea Instanyl. Se recomandă evitarea utilizării concomitente a decongestionanților nazale (vezi pct. 5.2).

Utilizarea de Instanyl concomitent cu alte deprimante ale sistemului nervos central (incluzând opioide, sedative, hipnotice, anestezice generale, fenotiazine, tranchilizante, antihistaminice cu efect sedativ și alcool etilic), miorelaxante și gabapentinoizi (gabapentină și pregabalină) poate produce efecte supresive suplimentare: poate surveni hipoventilație, hipotensiune arterială, sedare profundă, deprimare respiratorie, comă sau deces. Prin urmare, utilizarea oricăruia dintre aceste medicamente concomitent cu Instanyl necesită îngrijirea specială a pacientului și ținerea acestuia sub observație.

Utilizarea opioidelor concomitent cu sedative, de exemplu benzodiazepine sau medicamente similare, crește riscul de sedare, deprimare respiratorie, comă și deces, din cauza efectului deprimant cumulativ asupra SNC. Doza și durata utilizării concomitente trebuie limitate (vezi pct. 4.4).

Utilizarea concomitentă a agoniștilor/antagoniștilor parțiali ai opioidelor (de exemplu buprenorfină, nalbufină, pentazocină) nu este recomandată. Aceștia au afinitate mare pentru receptorii opioidelor, cu o activitate intrinsecă relativ mică, antagonizând astfel parțial efectul analgezic al fentanilului și pot induce simptome de întrerupere la pacienții dependenți de opioide.

Utilizarea concomitentă de Instanyl cu alte medicamente (altele decât oximetazolina) cu administrare pe cale nazală nu a fost evaluată în studii clinice. În cazul tratamentului concomitent al afecțiunilor concomitente care pot fi tratate prin administrare pe cale nazală este recomandabil să fie luate în considerare formele alternative de administrare.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea fentanilului la gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Instanyl nu trebuie utilizat la gravide cu excepția cazului în care este absolut necesar și dacă beneficiile depășesc riscurile.

După un tratament de lungă durată, fentanilul poate produce sindrom de întrerupere la nou-născut. Se recomandă să nu se utilizeze fentanilul în timpul travaliului și al nașterii (incluzând operația cezariană), deoarece acesta traversează placentă și poate produce deprimare respiratorie la noul-născut (sugar). În cazul în care a fost administrat Instanyl, trebuie să fie disponibil imediat un antidot pentru copil.

## Alăptarea

Fentanilul trece în laptele matern și poate provoca sedare și depresie respiratorie la copilul alăptat. Fentanilul nu trebuie să fie utilizat de către femeile care alăptează, iar alăptarea nu trebuie reluată înainte de trecerea a cel puțin 5 zile de la ultima administrare de fentanil.

## Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectele asupra fertilității la om. În studiile la animale, fertilitatea la masculi și femele a fost afectată la doze sedative (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, se cunoaște faptul că analgezicele opioide afectează capacitatea mentală și/sau fizică necesare pentru conducerea unui vehicul sau folosirea de utilaje. Pacienții care urmează tratament cu Instanyl trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să nu folosească utilaje. Instanyl poate produce somnolență, amețeli, tulburări de vedere sau alte reacții adverse care pot afecta capacitatea pacienților de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

La administrarea de Instanyl sunt de așteptat reacții adverse caracteristice opioidelor. În mod frecvent, acestea se vor remite sau vor scădea în intensitate la continuarea utilizării medicamentului. Cele mai grave sunt deprimarea respiratorie (cu posibilitatea de a duce la apnee sau stop respirator), deprimarea circulatorie, hipotensiunea arterială și șocul, toți pacienții trebuind monitorizați atent în privința acestor reacții adverse.

Reacțiile adverse considerate a fi cel puțin posibil legate de tratament în studiile clinice cu Instanyl sunt incluse în tabelul de mai jos.

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele categorii sunt utilizate pentru a clasifica reacțiile adverse în funcție de frecvența de apariție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); și foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Următoarele reacții adverse au fost raportate la administrarea Instanyl și/sau a altor medicamente care contin fentanil în cadrul studiilor clinice și al experienței dobândite după punerea pe piață:

| <b>Clasă de aparate, sisteme și organe</b> | <b>Frecvente</b> | <b>Mai puțin frecvente</b> | <b>Cu frecvență necunoscută</b>  |
|--|------------------|----------------------------|--|
| Tulburări ale sistemului imunitar          |                  |                            | Șoc anafilactic, reacție anafilactică, hipersensibilitate                  |
| Tulburări psihice                          |                  | Insomnie                   | Halucinații, delir, dependență (adicție), medicamentoasă abuz medicamentos |

| <b>Clasă de aparate, sisteme și organe</b>                          | <b>Frecvente</b>             | <b>Mai puțin frecvente</b>                              | <b>Cu frecvență necunoscută</b>   |
|---|------------------------------|---|---|
| Tulburări ale sistemului nervos                                     | Somnolență, amețeli, cefalee | Sedare, mioclonii, parestezie, disestezie, disgeuzie    | Convulsii, pierderea cunoștinței  |
| Tulburări acustice și vestibulare                                   | Vertij                       | Rău de mișcare  |   |
| Tulburări cardiace  |                              | Hipotensiune arterială                                  |   |
| Tulburări vasculare   | Hiperemie facială, bufeuri   |   |   |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale                    | Iritație faringiană          | Deprimare respiratorie, epistaxis, ulcer nazal, rinoree | Perforație de sept nazal, dispnee   |
| Tulburări gastro-intestinale  | Greață, vărsături            | Constipație, stomatită, xerostomie                      | Diaree  |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat                      | Hiperhidroză                 | Durere cutanată, prurit                                 |   |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare            |                              | Febră   | Fatigabilitate, stare generală de rău, Edem periferic, sindrom de sevraj*, sindrom de abținere neonatală, toleranță la medicament |
| Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate |                              |   | Cădere  |

\*cu fentanil transmucos au fost observate simptome de sevraj la opioide, cum sunt greață, vărsături, diaree, anxietate, frisoane, tremor și transpirație.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### Toleranță

În cazul utilizării repetate, se poate dezvolta toleranță.

##### Dependență de medicament

Utilizarea repetată a Instanyl poate duce la dependență de medicament, chiar și la doze terapeutice. Riscul de dependență de medicament poate varia în funcție de factorii de risc individuali ai pacientului, de doza și de durata tratamentului cu medicamente opioide (vezi pct. 4.4).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

### Simptome

Se anticipează ca semnele și simptomele supradozajului de fentanil să fie o extensie a acțiunilor sale farmacologice, de exemplu letargie, comă și deprimare respiratorie severă. Alte semne pot fi hipotermie, tonus muscular scăzut, bradicardie și hipotensiune arterială. Semnele de toxicitate sunt sedarea profundă, ataxia, mioza, convulsiile și deprimarea respiratorie, care reprezintă principalul simptom. Leucoencefalopatia toxică a fost observată și în asociere cu supradozajul cu fentanil.

Au fost observate cazuri de respirație Cheyne-Stokes în cazul supradozajului cu fentanil, în special la pacienți cu antecedente de insuficiență cardiacă.

### Abordare terapeutică

Pentru controlul deprimării respiratorii trebuie inițiate contramăsuri imediate, incluzând stimularea fizică sau verbală a pacientului. Aceste acțiuni pot fi urmate de administrarea unui antagonist opioid specific, cum este naloxona. Durata deprimării respiratorii secundare unei supradoze poate fi mai mare decât durata de acțiune a antagonistului opioid. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al antagonistului poate fi scurt, motiv pentru care poate fi necesară administrarea repetată sau perfuzarea continuă. Reversia efectului narcotic poate determina debutul acut al durerii și eliberarea de catecolamine.

Dacă situația clinică justifică acest lucru, trebuie asigurată și menținută o cale respiratorie permeabilă, prin intermediul unei sonde orofaringiene sau al unui tub endotraheal și trebuie administrat oxigen, iar respirația trebuie asistată sau controlată, în funcție de necesități. Temperatura corpului și aportul de lichide trebuie menținute corespunzător.

În caz de hipotensiune arterială severă sau persistentă, trebuie luată în considerare hipovolemia, iar starea trebuie controlată prin administrarea parenterală adecvată de lichide.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Analgezice, opioide, codul ATC: N02AB03

### Mecanism de acțiune

Fentanil este un analgezic opioid, care interacționează predominant ca agonist pur asupra receptorilor opioizi  $\mu$ , având afinitate mică pentru receptorii opioizi  $\delta$  și  $\kappa$ . Acțiunea sa terapeutică principală este analgezia. Efectele farmacologice secundare sunt deprimarea respiratorie, bradicardia, hipotermia, constipația, mioza, dependența fizică și euforia.

### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța Instanyl (50, 100 și 200 micrograme) au fost evaluate în două studii pivot randomizate, dublu-orb, încrucșate și placebo-controlate efectuate la 279 pacienți adulți cu cancer, cu toleranță față de opioide (vârstă 32-86 ani), cu durere episodică intensă (DEI). Pacienții prezentau în medie 1 până la 4 episoade pe zi în timp ce li se administra tratament de întreținere cu opioide. Pacienții din cel de-al doilea studiu pivot participaseră anterior în studiul privind farmacocinetica Instanyl sau în primul studiu pivot.

Studiile clinice au demonstrat eficacitatea și siguranța Instanyl. Deși nu s-a stabilit o corelație distinctă între doza de întreținere de opioid și dozele de Instanyl, în cel de-al doilea studiu pivot pacienții cărora li se administrează o doză de întreținere de opioid mică au prezentat tendința de obținere a unei

ameliorări eficiente a durerii cu o concentrație mai mică de Instanyl în comparație cu pacienții tratați cu doze de întreținere de opioid mai mari. Acest aspect a fost cel mai pronunțat la pacienții cărora li s-a administrat Instanyl 50 micrograme.

În studiile clinice la pacienți cu cancer, concentrațiile utilizate cel mai frecvent au fost 100 și 200 micrograme; cu toate acestea, doza pacienților trebuie stabilită treptat până la doza optimă de Instanyl pentru tratarea DEI în cancer (vezi pct. 4.2).

Toate cele trei concentrații de Instanyl au demonstrat o diferență de intensitate a durerii semnificativă statistic ( $p < 0,001$ ) mai mare la 10 minute ( $DID_{10}$ ) în comparație cu placebo. În plus, Instanyl a fost semnificativ superior față de placebo în ameliorarea DEI la 10, 20, 40 și 60 minute după administrare. Rezultatele sumării  $DID$  la 60 minute ( $SDID_{0-60}$ ) au arătat că toate concentrațiile de Instanyl au avut scoruri  $SPID_{0-60}$  medii semnificativ mai mari în comparație cu placebo ( $p < 0,001$ ), fapt ce a demonstrat o mai bună ameliorare a durerii de către Instanyl în comparație cu placebo în interval de 60 minute.

Siguranța și eficacitatea Instanyl au fost evaluate la pacienții cărora li s-a administrat medicamentul la debutul unui episod de durere intensă. Instanyl nu trebuie utilizat preventiv.

Experiența clinică cu Instanyl la pacienții cu tratament de fond cu opioide echivalent cu  $\geq 500$  mg morfină pe zi sau  $\geq 200$  micrograme fentanil/oră transdermic este limitată.

Administrarea Instanyl în doze mai mari de 400 micrograme nu a fost evaluată în studii clinice.

Opioidul poate influența axele hipotalamo-hipofizo-suprarenală sau -gonadică. Unele modificări care pot fi observate includ o creștere a valorii prolactinei serice și scăderi ale valorilor plasmatice ale cortizolului și testosteronului. Pot fi manifestate semne și simptome clinice pe seama acestor modificări hormonale.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Fentanilul este intens lipofil. Fentanilul prezintă o cinetică de distribuție tricompartmentală. Datele obținute la animale arată că după absorbție, fentanilul este distribuit rapid la nivelul creierului, inimii, plămânilor, rinichilor și splinei urmând apoi o redistribuire mai lentă la nivelul mușchilor și țesutului adipos. Legarea fentanilului de proteinele plasmatice este de aproximativ 80%. Biodisponibilitatea absolută a Instanyl este de aproximativ 89%.

Datele clinice arată că fentanilul este absorbit foarte rapid prin mucoasa nazală. Administrarea de Instanyl în doze unice variind între 50 și 200 micrograme fentanil per doză la pacienți cu cancer cu toleranță la opioide produce rapid o  $C_{max}$  de 0,35 până la 1,2 ng/ml. Valoarea mediană a  $T_{max}$  corespunzător este de 12-15 minute. Cu toate acestea, valori mai mari pentru  $T_{max}$  au fost observate într-un studiu de proporționalitate cu doza administrată efectuat la voluntari sănătoși.

### Distribuție

După administrarea intravenoasă a fentanilului, timpul de înjumătățire plasmatică prin distribuție inițial este de aproximativ 6 minute și după administrarea Instanyl pe cale nazală se observă un timp de înjumătățire similar. La pacienții cu cancer, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al Instanyl este de aproximativ 3-4 ore.

### Metabolizare

Fentanilul este metabolizat în principal hepatic prin intermediul CYP3A4. Metabolitul său major, norfentanil, este inactiv.

## Eliminare

Aproximativ 75% din fentanil este excretat prin urină, în principal sub formă de metaboliți inactivi, cu mai puțin de 10% sub formă de substanță activă nemodificată. Aproximativ 9% din doză se regăsește în materiile fecale, în principal sub formă de metaboliți.

## Linearitate

Instanyl prezintă o cinetică liniară. La subiecți sănătoși s-a demonstrat liniaritatea cineticii cu doza de Instanyl de la 50 micrograme la 400 micrograme.

S-a efectuat un studiu de interacțiune medicament-medicament cu un vasoconstrictor nazal (oximetazolină). Subiecților cu rinită alergică li s-a administrat oximetazolină sub formă de spray nazal cu o oră înainte de Instanyl. S-a obținut o biodisponibilitate comparabilă (ASC) a fentanilului cu și fără oximetazolină, în timp ce  $C_{max}$  a fentanilului a scăzut iar  $T_{max}$  a crescut de două ori atunci când a fost administrată oximetazolină. Gradul general al expunerii la fentanil la subiecții cu rinită alergică fără tratament anterior cu un vasoconstrictor nazal este comparabil cu cel al subiecților sănătoși. Utilizarea concomitentă a unui vasoconstrictor nazal trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

## Bioechivalență

Un studiu farmacocinetic a arătat faptul că Instanyl spray nazal unidoză și multidoză sunt bioechivalente.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice convenționale privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea.

Într-un studiu privind fertilitatea și dezvoltarea timpurie a embrionului la șobolani, a fost observat un efect numai la masculi la doze mari (300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  și zi, s.c.) și este în concordanță cu efectele sedative ale fentanilului în studiile la animale. Mai mult, studiile efectuate la femele de șobolan au evidențiat fertilitate redusă și o mortalitate embrionară crescută. Studiile mai recente au arătat că efectele asupra embrionului au fost cauzate de toxicitatea maternă și nu de efectele directe ale substanței asupra embrionului aflat în dezvoltare. Într-un studiu privind dezvoltarea pre- și postnatală, rata de supraviețuire a urmașilor a fost semnificativ redusă la doze care au redus ușor greutatea mamei. Acest efect ar putea fi cauzat fie de reducerea îngrijirii materne, fie de un efect direct al fentanilului asupra puilor. Nu s-au observat efecte asupra dezvoltării somatice și a comportamentului urmașilor. Nu au fost demonstrate efecte teratogene.

Studiile privind toleranță locală a Instanyl la porci pitici au demonstrat că administrarea de Instanyl a fost bine tolerată.

Studiile de carcinogenitate (o experiență biologică alternativă, dermică, cu durata de 26 de săptămâni, efectuată la șoareci transgenici Tg.AC; un studiu de carcinogenitate subcutanată, cu durata de doi ani, efectuat la șobolani) efectuate cu fentanil nu au avut niciun rezultat care să indice un potențial oncogen. Evaluarea lamelor de țesut cerebral provenite din studiul de carcinogenitate efectuat la șobolani a evidențiat leziuni cerebrale la animalele la care s-au administrat doze mari de citrat de fentanil. Nu se cunoaște relevanța la om a acestor constatări.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat  
Fosfat disodic dihidrat



Apă purificată

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioadă de valabilitate**

2 ani.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

A nu se congela.

A se păstra în poziție verticală.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Recipient sub formă de flacon (din sticlă brună tip I) integrat într-un recipient spray de polipropilenă, cu pompă dozatoare. Recipientul spray-ului nazal are un afișaj electronic, contor de doze, un mecanism de blocare încorporat și un capac fără filet cu sistem de închidere securizat pentru copii.

Disponibil în următoarele forme de prezentare:

### Instanyl 50 micrograme/doză spray nazal, soluție. DoseGuard

3,2 ml conținând fentanil 1,60 mg asigurând eliberarea a 20 doze a câte 50 micrograme

4,3 ml conținând fentanil 2,15 mg asigurând eliberarea a 30 doze a câte 50 micrograme

5,3 ml conținând fentanil 2,65 mg asigurând eliberarea a 40 doze a câte 50 micrograme

### Instanyl 100 micrograme/doză spray nazal, soluție. DoseGuard

3,2 ml conținând fentanil 3,20 mg asigurând eliberarea a 20 doze a câte 100 micrograme

4,3 ml conținând fentanil 4,30 mg asigurând eliberarea a 30 doze a câte 100 micrograme

5,3 ml conținând fentanil 5,30 mg asigurând eliberarea a 40 doze a câte 100 micrograme

### Instanyl 200 micrograme/doză spray nazal, soluție. DoseGuard

3,2 ml conținând fentanil 6,40 mg asigurând eliberarea a 20 doze a câte 200 micrograme

4,3 ml conținând fentanil 8,60 mg asigurând eliberarea a 30 doze a câte 200 micrograme

5,3 ml conținând fentanil 10,60 mg asigurând eliberarea a 40 doze a câte 200 micrograme

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Din cauza unei posibile utilizări incorecte a fentanilului și a unei eventuale cantități de soluție rămasă, spray-ul nazal soluție utilizat și neutilizat trebuie reintrodus în mod sistematic și corespunzător în cutia cu sistem de închidere securizat pentru copii și eliminat în conformitate cu cerințele legale locale sau înapoiat la farmacie.

Recipientul spray-ului nazal conține baterii. Bateriile nu pot fi înlocuite.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Instanyl 50 micrograme/doză spray nazal, soluție  
EU/1/09/531/023-025

Instanyl 100 micrograme/doză spray nazal, soluție  
EU/1/09/531/027-029

Instanyl 200 micrograme/doză spray nazal, soluție  
EU/1/09/531/031-033

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 20 Iulie 2009  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 01 Iulie 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Curida AS  
Solbærvegen 5  
NO-2409 Elverum  
Norvegia

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală specială și restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea pe piață a produsului multidoză și unidoză în fiecare Stat Membru, DAPP va conveni asupra materialului educațional final cu Autoritatea Națională Competentă.

DAPP se va asigura că toți medicii, farmaciștii și pacienții care se așteaptă să prescrie/elibereze/utilizeze Instanyl vor primi materialul educațional privind utilizarea corectă și în siguranță a produsului.

Materialul educațional pentru pacienți va conține următoarele:

- Prospectul
- Un ghid pentru pacient/îngrijitor
- Informații privind accesul digital sporit

### Ghid pentru pacient/îngrijitor

- Instanyl spray nazal se va utiliza numai dacă pacienții/îngrijitorii au primit informații corespunzătoare privind utilizarea flaconului și măsurile de siguranță.
- Explicarea indicației.
- Explicarea tipurilor de dureri episodice intense, modul în care pacienții percep durerea și tratamentul acesteia.
- Explicarea utilizării neconforme a medicamentului, utilizării greșite, abuzului, erorii de medicație, decesului și a adicției.
- Definirea unui pacient cu risc de supradoză, abuz, utilizare greșită, dependență și adicție cu scopul de a informa persoanele care prescriu / farmaciștii.
- A nu se utiliza Instanyl spray nazal pentru tratarea oricăror alte dureri pe termen scurt sau dureri resimțite și/sau pentru tratamentul a mai mult de 4 episoade de durere intensă în cadrul unei afecțiuni neoplazice pe zi (pct. 3 PIL).
- Formulele nu sunt interschimbabile.
- Consultați persoana care prescrie / farmaciștii în cazul în care aveți întrebări.

### Cum se utilizează Instanyl spray nazal

- Instrucțiuni pentru utilizarea flaconului pulverizator.
- Instrucțiuni pentru deschiderea și închiderea cutiei cu sistem de închidere securizat pentru copii (pentru spray-ul nazal multidoză), capacul cu sistem de închidere securizat pentru copii (pentru DoseGuard spray nazal multidoză) sau a blisterului (pentru spray-ul nazal unidoză).
- Pentru spray-ul nazal multidoză și DoseGuard spray nazal multidoză: informații despre schema de numărare a dozei.
- Pentru spray-ul nazal multidoză și DoseGuard spray nazal multidoză toate flacoanele neutilizate sau recipientele goale trebuie returnate sistematic în conformitate cu legislația locală.
- Pentru spray-ul nazal unidoză toate flacoanele neutilizate trebuie returnate sistematic în conformitate cu legislația locală.
- Recomandări cu privire la modul în care se pot găsi informații digitale și clipuri video de instruire.

### Materialul educațional pentru medici va conține următoarele:

- Rezumatul caracteristicilor produsului și prospectul
- Ghid pentru medici
- Listă de verificare pentru prescriere
- Informații privind accesul digital sporit

### Ghid pentru medici

- Tratamentul trebuie inițiat/supravegheat de un medic cu experiență în gestionarea terapiilor cu opioide în cazul pacienților cu cancer, în special cu privire la tranziția de la spital la domiciliu.
- Explicarea utilizărilor neconforme ale produsului (de exemplu: indicații, vârstă) și riscurile majore ale utilizării greșite, abuzului, erorii de medicație, supradozei, decesului și adicției.
- Nevoia de a comunica pacienților/îngrijitorilor:
  - Gestionarea tratamentului și riscurile abuzului și ale dependenței.
  - Nevoia revizuirii periodice de către persoanele care prescriu.
  - Încurajarea raportării oricăror probleme asociate gestionării tratamentului.
- Identificarea și monitorizarea pacienților aflați la risc al abuzului și al utilizării greșite înainte și în timpul tratamentului pentru a identifica proprietățile esențiale ale tulburării cauzate de abuzul de opioide (TAO): diferențierea proprietăților efectelor adverse asociate opioidelor și tulburării cauzate de abuzul de opioide.
- Importanța raportării utilizării neconforme a produsului, utilizării greșite, abuzului, dependenței și supradozei.
- Nevoia de tratament personalizat în cazul în care se detectează TAO.

Medicii care prescriu Instanyl spray nazal trebuie să selecteze strict pacienții și să-i sfătuiască asupra:

- Instrucțiunilor pentru utilizarea flaconului pulverizator.
- Instrucțiunilor pentru deschiderea și închiderea cutiei cu sistem de închidere securizat pentru copii (pentru spray-ul nazal multidoză), capacului cu sistem de închidere securizat pentru copii (pentru DoseGuard spray nazal multidoză) sau a blisterului (pentru spray-ul nazal unidoză).
- Informațiilor despre schema de numărare a dozei inclusă în etichetare și în materialul educațional pentru spray nazal multidoză.
- Pentru spray-ul nazal multidoză sau spray-ul nazal multidoză (DoseGuard) toate flacoanele neutilizate sau goale trebuie returnate sistematic în conformitate cu legislația locală.
- Pentru spray-ul nazal unidoză toate flacoanele neutilizate trebuie returnate sistematic în conformitate cu legislația locală.
- Pacienții nu trebuie niciodată să își împartă medicația sau să redirecționeze scopul utilizării sale.
- Informațiile actualizate de pe etichetă, inclusiv hiperalgezia, utilizarea pe timpul sarcinii, interacțiuni ale medicamentelor, cum ar fi benzodiazepinele, adicția iatrogenă, retragerea și dependența.
- Medicul care prescrie trebuie să utilizeze lista de verificare pentru medicii care prescriu.

#### Listă de verificare pentru prescriere

Acțiuni necesare înainte de a prescrie Instanyl. Vă rugăm să îndepliniți toate acțiunile de mai jos înainte de a prescrie Instanyl spray nazal unidoză și multidoză sau Doseguard spray nazal multidoză:

- Asigurați-vă că toate elementele indicațiilor aprobate sunt îndeplinite.
- Oferiți pacientului și/sau îngrijitorului instrucțiuni pentru utilizarea spray-ului nazal.
- Doar pentru spray-ul nazal unidoză: informați pacientul asupra naturii de doză unică a spray-ului nazal (fiecare spray nazal conține o singură doză iar pistonul trebuie să fie apăsat doar atunci când vârful spray-ului este introdus în nas, nu trebuie să fie testat înainte de utilizare).
- Asigurați-vă că pacientul citește prospectul inclus în cutia Instanyl.
- Oferiți pacientului broșura Instanyl dedicată pacientului care este pusă la dispoziție și acoperă următoarele aspecte:
  - Cancer și durere.
  - Instanyl. Ce este? Cum îl folosesc?
  - Instanyl. Riscuri în caz de utilizare greșită.
- Informați pacientul asupra modului de deschidere a blisterului cu sistem de închidere securizat pentru copii (pentru Instanyl unidoză), cutiei cu sistem de închidere securizat pentru copii (pentru Instanyl multidoză) sau a capacului cu sistem de închidere securizat pentru copii (pentru Instanyl DoseGuard multidoză) conform descrierii din broșura dedicată pacientului „Instanyl. Ce este? Cum îl folosesc?”.
- Explicați riscurile utilizării unei cantități mai mari de Instanyl decât cea recomandată.
- Explicați modul de utilizare a cardurilor de monitorizare a dozei.
- Informați pacientul asupra semnelor de supradoză cu fentanil și a nevoii imediate de asistență medicală.
- Explicați ce înseamnă depozitarea în siguranță și nevoia de a nu lăsa produsul la îndemâna și vederea copiilor.
- Explicați modalitatea corectă de eliminare a Instanyl spray nazal unidoză și multidoză sau DoseGuard spray nazal multidoză.
- Reamintiți pacientului și/sau îngrijitorului că ar trebui să contacteze medicul dacă are orice fel de întrebări sau îngrijorări legate de modul de utilizare a Instanyl sau legate de riscurile asociate utilizării greșite sau abuzului.

### Materialul educațional pentru farmaciști va conține următoarele:

- Rezumatul caracteristicilor produsului și prospectul
- Ghid pentru medici
- Listă de verificare pentru prescriere
- Informații privind accesul digital sporit

### Ghid pentru farmaciști

- Tratamentul trebuie inițiat/supravegheat de un medic cu experiență în gestionarea terapiilor cu opioide în cazul pacienților cu cancer, în special cu privire la tranziția de la spital la domiciliu.
- Explicarea utilizărilor neconforme ale produsului (de exemplu: indicații, vârstă) și riscurile majore ale utilizării greșite, abuzului, erorii de medicație, supradozei, decesului și dependenței.
- Nevoia de a comunica pacienților/îngrijitorilor:
  - Gestionarea tratamentului și riscurile abuzului și ale dependenței.
  - Nevoia revizuirii periodice de către persoanele care prescriu.
  - Încurajarea raportării oricăror probleme asociate gestionării tratamentului
- Monitorizarea pacienților aflați la risc de abuz și al utilizării greșite înainte și în timpul tratamentului pentru a identifica proprietățile esențiale ale tulburării cauzate de abuzul de opioide (TAO): diferențierea caracteristicilor reacțiilor adverse asociate opioidelor și tulburării cauzate de abuzul de opioide.
- Importanța raportării utilizării neconforme a medicamentului, utilizării greșite, abuzului, dependenței și supradozei.
- Medicul trebuie contactat în cazul în care se detectează TAO.
- Farmacistul trebuie să se familiarizeze cu materialul educațional înainte de a-l administra unui pacient.
- Instanyl spray nazal nu este interschimbabil cu alte medicamente care conțin fentanil.

Farmaciștii care eliberează Instanyl spray nazal trebuie să sfătuiască pacienții asupra:

- Instrucțiunilor pentru utilizarea flaconului pulverizator.
- Instrucțiunilor pentru deschiderea și închiderea cutiei cu sistem de închidere securizat pentru copii (pentru spray-ul nazal multidoză), capacului cu sistem de închidere securizat pentru copii (pentru DoseGuard spray nazal) sau a blisterului (pentru spray-ul nazal unidoză).
- Informații despre schema de numărare a dozei inclusă în etichetare și în materialul educațional pentru spray-ul nazal multidoză sau DoseGuard spray nazal multidoză.
- Farmacistul trebuie să informeze pacienții că, pentru a preveni furtul sau utilizarea abuzivă a Instanyl spray nazal, trebuie să-l țină într-un loc sigur.
- Pentru spray-ul nazal multidoză sau DoseGuard spray nazal multidoză toate flacoanele neutilizate sau goale trebuie returnate sistematic în conformitate cu legislația locală.
- Pentru spray-ul nazal unidoză toate flacoanele neutilizate trebuie returnate sistematic în conformitate cu legislația locală.
- Farmacistul trebuie să utilizeze lista de verificare pentru farmacist.

### Listă de verificare pentru eliberare

Acțiuni necesare înainte de a elibera Instanyl. Vă rugăm să îndepliniți toate acțiunile de mai jos înainte de a elibera Instanyl spray nazal unidoză, spray nazal multidoză și DoseGuard spray nazal multidoză:

- Asigurați-vă că toate elementele indicațiilor aprobate sunt îndeplinite.
- Oferiți pacientului și/sau îngrijitorului instrucțiuni pentru utilizarea spray-ului nazal.
- Doar pentru spray-ul nazal unidoză: informați pacientul asupra naturii de doză unică a spray-ului nazal (fiecare spray nazal conține o singură doză iar pistonul trebuie să fie apăsat doar atunci când vârful spray-ului este introdus în nas, nu trebuie să fie testat înainte de utilizare).
- Asigurați-vă că pacientul citește prospectul inclus în cutia de carton a Instanyl unidoză, multidoză sau DoseGuard multidoză.
- Oferiți pacientului broșura Instanyl dedicată pacientului care este pusă la dispoziție și acoperă următoarele aspecte:
  - Cancer sau durere.

- Instanyl. Ce este? Cum îl folosesc?
- Instanyl. Riscuri în caz de utilizare greșită.
- Informați pacientul asupra modului de deschidere a blisterului cu sistem de închidere securizat pentru copii (pentru Instanyl unidoză), cutiei cu sistem de închidere securizat pentru copii (pentru Instanyl multidoză) sau a capacului cu sistem de închidere securizat pentru copii (pentru Instanyl DoseGuard multidoză) conform descrierii din broșura dedicată pacientului „Instanyl. Ce este? Cum îl folosesc?”.
- Explicați riscurile utilizării unei cantități mai mari de Instanyl decât cea recomandată.
- Explicați modul de utilizare a cardurilor de monitorizare a dozei.
- Informați pacientul asupra semnelor de supradoză cu fentanil și a nevoii imediate de asistență medicală.
- Explicați ce înseamnă depozitarea în siguranță și nevoia de a nu lăsa produsul la îndemâna și vederea copiilor.
- Explicați modalitatea corectă de eliminare a Instanyl spray nazal unidoză și multidoză sau a DoseGuard spray nazal multidoză.

#### Acces digital la materiale educaționale

Se va îmbunătăți accesul digital la actualizările materialului educațional. Materialele educaționale destinate persoanei care prescrie produsul (medicul), farmacistului și pacientului vor putea fi accesate prin intermediul unui site web și vor putea fi descărcate.

De asemenea, pe acest site web vor putea fi accesate și clipuri video cu instrucțiuni privind utilizarea medicamentului. Detaliile despre o accesibilitate digitală mai bună vor fi discutate cu Autoritățile Naționale Competente și cu AEM la aprobarea acestui PMR, după caz.



**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

## INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

### CUTIE SISTEM DE ÎNCHIDERE SECURIZAT PENTRU COPII (Multidoză)

#### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Instanyl 50 de micrograme/doză spray nazal, soluție  
fentanil

#### 2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 ml de soluție conține citrat de fentanil echivalent cu fentanil 500 micrograme. 1 doză de 100 microlitri este echivalentă cu fentanil 50 micrograme.

#### 3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține de asemenea: dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat, apă purificată

#### 4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Spray nazal, soluție a 1,8 ml  
Spray nazal, soluție a 2,9 ml  
Spray nazal, soluție a 5,0 ml

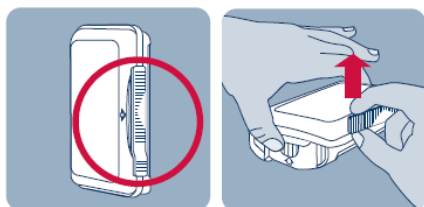
1,8 ml - 10 doze  
2,9 ml - 20 doze  
5,0 ml - 40 doze

#### 5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

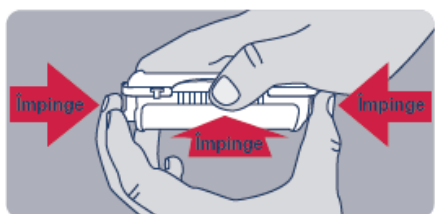
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Pentru administrare pe cale nazală

##### Instrucțiuni pentru deschiderea și închiderea cutiei:

- Luați cutia



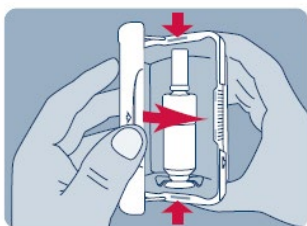
- Îndepărtați semnul timbrat prima dată când deschideți cutia
- Așezați degetul mare și degetul mijlociu pe elementele laterale de prindere



- Apăsați elementele laterale de prindere cu ajutorul degetului mare și degetului mijlociu.
- În același timp, așezați celălalt degetul mare pe suportul de presiune anterior și totodată apăsați în interior
- Continuați să exercitați presiune pe toate cele trei puncte

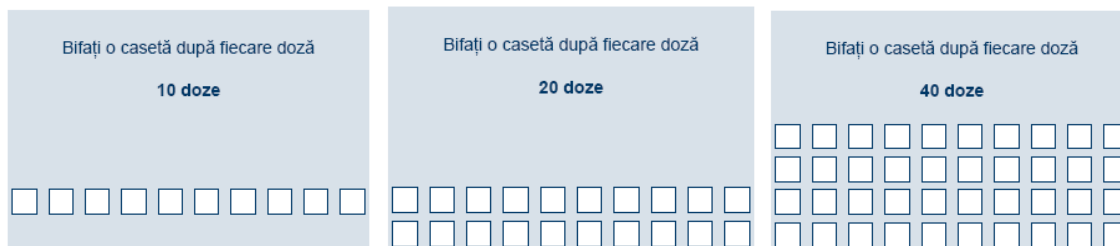


- Trageți capacul pentru a-l deschide
- După utilizarea spray-ului nazal Instanyl, acesta trebuie așezat la loc în suportul interior și cutia trebuie închisă



- La închiderea cutiei, asigurați-vă că elementele laterale de prindere se află în fante
- Apăsați ferm până când elementele laterale de prindere se fixează în poziție cu un declic

Bifați o casetă după fiecare doză  
[10, 20 sau 40 casete de bifare]



După utilizare, introduceți întotdeauna spray-ul nazal în cutia cu sistem de închidere securizat pentru copii.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Se utilizează numai pentru durere cronică asociată cancerului, în timpul administrării altor opioide.  
Utilizarea accidentală poate avea rezultat letal.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.  
A se păstra flaconul menținut în poziție verticală.  
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Citiți prospectul pentru informații privind eliminarea

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Instanyl 50

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETĂ / FLACON (Multidoză)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Instanyl 50 micrograme/doză spray nazal  
fentanil

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

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

**6. ALTE INFORMAȚII**

Utilizarea accidentală poate avea rezultat letal.

## INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

### CUTIE SISTEM DE ÎNCHIDERE SECURIZAT PENTRU COPII (Multidoză)

#### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Instanyl 100 de micrograme/doză spray nazal, soluție fentanil

#### 2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 ml de soluție conține citrat de fentanil echivalent cu fentanil 1000 micrograme. 1 doză de 100 microlitri este echivalentă cu 100 micrograme fentanil.

#### 3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține de asemenea: dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat, apă purificată

#### 4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Spray nazal, soluție a 1,8 ml

Spray nazal, soluție a 2,9 ml

Spray nazal, soluție a 5,0 ml

1,8 ml -10 doze

2,9 ml -20 doze

5,0 ml -40 doze

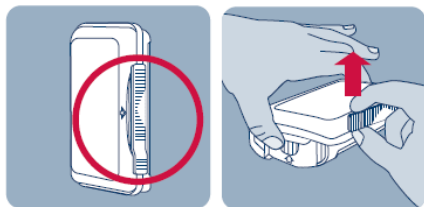
#### 5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru administrare pe cale nazală

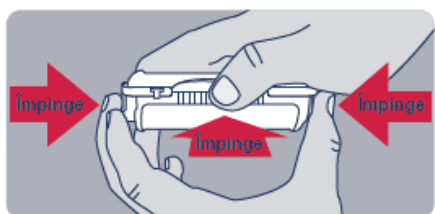
#### Instrucțiuni pentru deschiderea și închiderea cutiei:

- Luați cutia



- Îndepărtați semnul timbrat prima dată când deschideți cutia
- Așezați degetul mare și degetul mijlociu pe elementele laterale de prindere

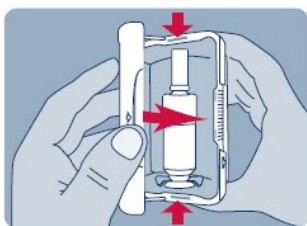




- Apăsați elementele laterale de prindere cu ajutorul degetului mare și degetului mijlociu.
- În același timp, așezați celălalt deget mare pe suportul de presiune anterior și totodată apăsați în interior
- Continuați să exercitați presiune pe toate cele trei puncte

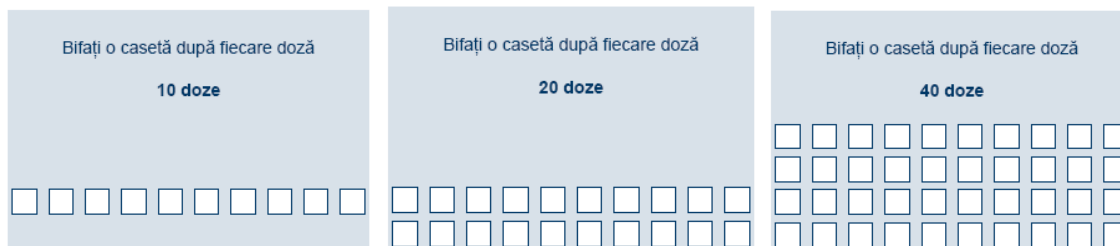


- Trageți capacul pentru a-l deschide
- După utilizarea sprayului nazal Instanyl, acesta trebuie așezat la loc în suportul interior și cutia trebuie închisă



- La închiderea cutiei, asigurați-vă că elementele laterale de prindere se află în fante
- Apăsați ferm până când elementele laterale de prindere se fixează în poziție cu un declic

Bifați o casetă după fiecare doză  
[10, 20 sau 40 casete de bifare]



După utilizare, introduceți întotdeauna sprayul nazal în cutia cu sistem de închidere securizat pentru copii.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Se utilizează numai pentru durere cronică asociată cancerului, în timpul administrării altor opioide.  
Utilizarea accidentală poate avea rezultat letal.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.  
A se păstra flaconul menținut în poziție verticală.  
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Citiți prospectul pentru informații privind eliminarea

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Instanyl 100

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETĂ / FLACON (Multidoză)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Instanyl 100 micrograme/doză spray nazal  
fentanil

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

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

**6. ALTE INFORMAȚII**

Utilizarea accidentală poate avea rezultat letal.

## INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

### CUTIE SISTEM DE ÎNCHIDERE SECURIZAT PENTRU COPII (Multidoză)

#### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Instanyl 200 de micrograme/doză spray nazal, soluție  
fentanil

#### 2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 ml de soluție conține citrat de fentanil echivalent cu fentanil 2000 micrograme. 1 doză de 100 microlitri este echivalentă cu fentanil 200 micrograme.

#### 3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține de asemenea: dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat, apă purificată

#### 4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Spray nazal, soluție a 1,8 ml

Spray nazal, soluție a 2,9 ml

Spray nazal, soluție a 5,0 ml

1,8 ml -10 doze

2,9 ml -20 doze

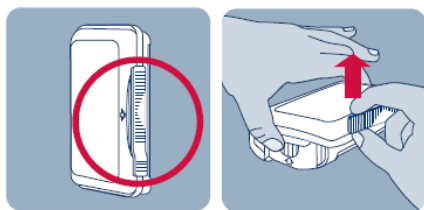
5,0 ml -40 doze

#### 5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

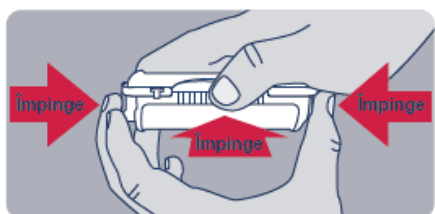
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Pentru administrare pe cale nazală

##### Instrucțiuni pentru deschiderea și închiderea cutiei:

- Luați cutia



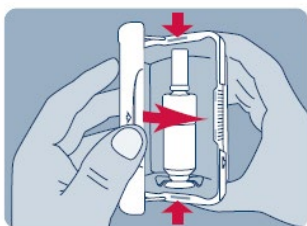
- Îndepărtați semnul timbrat prima dată când deschideți cutia
- Așezați degetul mare și degetul mijlociu pe elementele laterale de prindere



- Apăsați elementele laterale de prindere cu ajutorul degetului mare și degetului mijlociu.
- În același timp, așezați celălalt deget mare pe suportul de presiune anterior și totodată apăsați în interior
- Continuați să exercitați presiune pe toate cele trei puncte

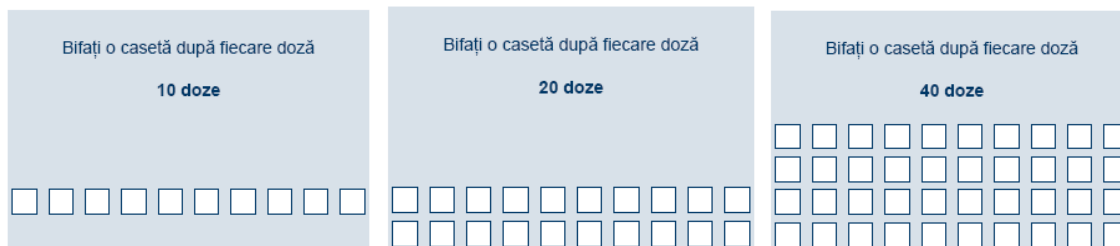


- Trageți capacul pentru a-l deschide
- După utilizarea sprayului nazal Instanyl, acesta trebuie așezat la loc în suportul interior și cutia trebuie închisă



- La închiderea cutiei, asigurați-vă că elementele laterale de prindere se află în fante
- Apăsați ferm până când elementele laterale de prindere se fixează în poziție cu un declic

Bifați o casetă după fiecare doză  
[10, 20 sau 40 casete de bifare]



După utilizare, introduceți întotdeauna spray-ul nazal în cutia cu sistem de închidere securizat pentru copii.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Se utilizează numai pentru durere cronică asociată cancerului, în timpul administrării altor opioide.  
Utilizarea accidentală poate avea rezultat letal.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.  
A se păstra flaconul menținut în poziție verticală.  
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Citiți prospectul pentru informații privind eliminarea

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Instanyl 200

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETĂ / FLACON (Multidoză)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Instanyl 200 micrograme/doză spray nazal  
fentanil

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

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

**6. ALTE INFORMAȚII**

Utilizarea accidentală poate avea rezultat letal.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE DIN CARTON (Unidoză)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Instanțyl 50 de micrograme spray nazal, soluție în recipient unidoză  
fentanil

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 doză (100 microlitri) conține citrat de fentanil echivalent cu fentanil 50 micrograme ( $\mu\text{g}$ )

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține de asemenea: dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat, apă pentru preparate injectabile

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Spray nazal, soluție

2 recipiente unidoză  
6 recipiente unidoză  
8 recipiente unidoză  
10 recipiente unidoză

**5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Pentru administrare pe cale nazală  
Fiecare recipient spray conține o singură doză. A nu se testa înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Se utilizează numai pentru durere cronică asociată cancerului, în timpul administrării altor opioide.  
Utilizarea accidentală poate avea efecte dăunătoare grave și rezultat letal.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.  
A se ține blisterul în cutie. A se păstra în poziție verticală.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Citiți prospectul pentru informații privind eliminarea

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Instanyl 50, unidoză

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER CU SISTEM DE ÎNCHIDERE SECURIZAT PENTRU COPII (Unidoză)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Instanyl 50 de micrograme spray nazal  
fentanil

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Pharma A/S

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. ALTE INFORMAȚII**

Pentru administrare pe cale nazală  
1 doză  
A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.  
Utilizarea accidentală poate avea rezultat letal.

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETĂ SPRAY NAZAL UNIDOZĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Instanyl 50 μg spray nazal  
fentanil  
Uz nazal

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

1 doză

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE DIN CARTON (Unidoză)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Instanșyl 100 de micrograme spray nazal, soluție în recipient unidoză  
fentanil

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 doză (100 microlitri) conține citrat de fentanil echivalent cu fentanil 100 micrograme ( $\mu\text{g}$ )

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține de asemenea: dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat, apă pentru preparate injectabile

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Spray nazal, soluție

2 recipiente unidoză  
6 recipiente unidoză  
8 recipiente unidoză  
10 recipiente unidoză

**5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Pentru administrare pe cale nazală  
Fiecare recipient spray conține o singură doză. A nu se testa înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Se utilizează numai pentru durere cronică asociată cancerului, în timpul administrării altor opioide.  
Utilizarea accidentală poate avea efecte dăunătoare grave și rezultat letal.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.  
A se ține blisterul în cutie. A se păstra în poziție verticală.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Citiți prospectul pentru informații privind eliminarea

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Instanyl 100, unidoză

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.



**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER CU SISTEM DE ÎNCHIDERE SECURIZAT PENTRU COPII (Unidoză)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Instanyl 100 de micrograme spray nazal  
fentanil

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Pharma A/S

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. ALTE INFORMAȚII**

Pentru administrare pe cale nazală  
1 doză  
A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.  
Utilizarea accidentală poate avea rezultat letal.

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETĂ SPRAY NAZAL UNIDOZĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Instanyl 100  $\mu$ g spray nazal  
fentanil  
Uz nazal

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

1 doză

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE DIN CARTON (Unidoză)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Instanșyl 200 de micrograme spray nazal, soluție în recipient unidoză  
fentanil

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 doză (100 microlitri) conține citrat de fentanil echivalent cu fentanil 200 micrograme ( $\mu\text{g}$ )

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține de asemenea: dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat, apă pentru preparate injectabile

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Spray nazal, soluție

2 recipiente unidoză  
6 recipiente unidoză  
8 recipiente unidoză  
10 recipiente unidoză

**5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Pentru administrare pe cale nazală  
Fiecare recipient spray conține o singură doză. A nu se testa înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Se utilizează numai pentru durere cronică asociată cancerului, în timpul administrării altor opioide.  
Utilizarea accidentală poate avea efecte dăunătoare grave și rezultat letal.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.  
A se ține blisterul în cutie. A se păstra în poziție verticală.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Citiți prospectul pentru informații privind eliminarea

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Instanyl 200, unidoză

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER CU SISTEM DE ÎNCHIDERE SECURIZAT PENTRU COPII (Unidoză)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Instanyl 200 de micrograme spray nazal  
fentanil

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Pharma A/S

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. ALTE INFORMAȚII**

Pentru administrare pe cale nazală  
1 doză  
A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.  
Utilizarea accidentală poate avea rezultat letal.

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETĂ SPRAY NAZAL UNIDOZĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Instanyl 200 μg spray nazal  
fentanil  
Uz nazal

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

1 doză

**6. ALTE INFORMAȚII**



## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DIN CARTON: DoseGuard**

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Instanyl 50 de micrograme/doză spray nazal, soluție  
fentanil

### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 ml de soluție conține citrat de fentanil echivalent cu fentanil 500 micrograme. 1 doză de 100 microlitri este echivalentă cu fentanil 50 micrograme.

### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține de asemenea: dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat, apă purificată

### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

DoseGuard  
Spray nazal, soluție a 3,2 ml  
Spray nazal, soluție a 4,3 ml  
Spray nazal, soluție a 5,3 ml

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

### **5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Pentru administrare pe cale nazală

### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.  
A se închide întotdeauna după utilizare, punând capacul fără filet cu sistem de închidere securizat pentru copii înapoi pe spray-ul nazal.

### **7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Se utilizează numai pentru durere cronică asociată cancerului, în timpul administrării altor opioide.  
Utilizarea accidentală poate avea efecte dăunătoare grave și rezultat letal.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

A nu se congela.

A se păstra în poziție verticală.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Citiți prospectul pentru informații privind eliminarea

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/531/023

EU/1/09/531/024

EU/1/09/531/025

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Instanyl 50

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETĂ / SPRAY NAZAL DoseGuard**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Instanyl 50 micrograme/doză spray nazal  
fentanil  
Uz nazal

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

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

**6. ALTE INFORMAȚII**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

A se închide întotdeauna după utilizare, punând capacul fără filet cu sistem de închidere securizat pentru copii înapoi pe spray-ul nazal.

Utilizarea accidentală poate avea rezultat letal.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE SISTEM DE ÎNCHIDERE SECURIZAT PENTRU COPII DoseGuard**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Instanyl 100 de micrograme/doză spray nazal, soluție  
fentanil

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 ml de soluție conține citrat de fentanil echivalent cu fentanil 1000 micrograme. 1 doză de 100 microlitri este echivalentă cu 100 micrograme fentanil.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține de asemenea: dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat, apă purificată

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

DoseGuard  
Spray nazal, soluție a 3,2 ml  
Spray nazal, soluție a 4,3 ml  
Spray nazal, soluție a 5,3 ml

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

**5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Pentru administrare pe cale nazală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.  
A se închide întotdeauna după utilizare, punând capacul fără filet cu sistem de închidere securizat pentru copii înapoi pe spray-ul nazal.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Se utilizează numai pentru durere cronică asociată cancerului, în timpul administrării altor opioide.  
Utilizarea accidentală poate avea efecte dăunătoare grave și rezultat letal.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

A nu se congela.

A se păstra în poziție verticală.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Citiți prospectul pentru informații privind eliminarea

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/531/027

EU/1/09/531/028

EU/1/09/531/029

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Instanyl 100

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETĂ / SPRAY NAZAL DoseGuard**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Instanyl 100 micrograme/doză spray nazal  
fentanil  
Uz nazal

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

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

**6. ALTE INFORMAȚII**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

A se închide întotdeauna după utilizare, punând capacul fără filet cu sistem de închidere securizat pentru copii înapoi pe spray-ul nazal.

Utilizarea accidentală poate avea rezultat letal.



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE DIN CARTON: DoseGuard****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Instanyl 200 de micrograme/doză spray nazal, soluție  
fentanil

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 ml de soluție conține citrat de fentanil echivalent cu fentanil 2000 micrograme. 1 doză de 100 microlitri este echivalentă cu fentanil 200 micrograme.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține de asemenea: dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat, apă purificată

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

DoseGuard  
Spray nazal, soluție a 3,2 ml  
Spray nazal, soluție a 4,3 ml  
Spray nazal, soluție a 5,3 ml

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

**5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Pentru administrare pe cale nazală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.  
A se închide întotdeauna după utilizare, punând capacul fără filet cu sistem de închidere securizat pentru copii înapoi pe spray-ul nazal.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Se utilizează numai pentru durere cronică asociată cancerului, în timpul administrării altor opioide.  
Utilizarea accidentală poate avea efecte dăunătoare grave și rezultat letal.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

A nu se congela.

A se păstra în poziție verticală.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Citiți prospectul pentru informații privind eliminarea

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/531/031

EU/1/09/531/032

EU/1/09/531/033

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Instanyl 200

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETĂ / SPRAY NAZAL DoseGuard**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Instanyl 200 micrograme/doză spray nazal  
fentanil  
Uz nazal

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

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

**6. ALTE INFORMAȚII**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.  
A se închide întotdeauna după utilizare, punând capacul fără filet cu sistem de închidere securizat pentru copii înapoi pe spray-ul nazal.  
Utilizarea accidentală poate avea rezultat letal.

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

**Instanyl 50 micrograme/doză spray nazal, soluție**  
**Instanyl 100 micrograme/doză spray nazal, soluție**  
**Instanyl 200 micrograme/doză spray nazal, soluție**  
fentanil

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Instanyl și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Instanyl
3. Cum să utilizați Instanyl
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Instanyl
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Instanyl și pentru ce se utilizează**

Instanyl conține fentanil ca substanță activă și aparține unei clase de analgezice puternice denumite opioide. Opioidele acționează prin blocarea semnalelor de durere către creier.

Instanyl acționează rapid și este utilizat pentru ameliorarea durerii episodice intense la pacienții cu cancer aflați deja sub tratament cu opioide pentru durerea lor de fond. Durerea episodică intensă este durerea bruscă, suplimentară, care apare în pofida faptului că dumneavoastră ați luat medicamentele opioide obișnuite de calmare a durerii.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Instanyl**

##### **Nu utilizați Instanyl**

- dacă sunteți alergic la fentanil sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerați la pct. 6).
- dacă nu utilizați în mod obișnuit un medicament opioid prescris (de exemplu codeină, fentanil, hidromorfonă, morfină, oxicononă, petidină), în fiecare zi, după un program regulat, timp de cel puțin o săptămână, pentru a vă controla durerea persistentă. Dacă nu ați utilizat aceste medicamente, nu trebuie să utilizați Instanyl, deoarece acesta poate crește riscul ca respirația să devină periculos de lentă și/sau superficială sau chiar să se oprească.
- dacă luați un medicament care conține oxibat de sodiu.
- dacă aveți durere de scurtă durată, alta decât durerea intensă.
- dacă aveți dificultăți grave la respirație sau dacă aveți o boală pulmonară obstructivă gravă.
- dacă ați făcut anterior radioterapie la nivelul feței.
- dacă aveți episoade repetate de sângerare din nas.

##### **Atenționări și precauții**

Păstrați acest medicament într-un loc sigur și securizat, unde nu poate fi accesat de alte persoane (vezi pct. 5. „Cum se păstrează Instanyl”, pentru mai multe informații).

Înainte să utilizați Instanyl, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului, în special:

- dacă aveți o boală pulmonară obstructivă de lungă durată, respirația dumneavoastră poate fi afectată de Instanyl.
- dacă aveți probleme cu inima, în special ritm lent al inimii, tensiune sanguină mică sau volum de sânge scăzut.
- dacă aveți probleme cu ficatul sau rinichii.
- dacă aveți tulburări de funcționare a creierului, de exemplu ca urmare a unei tumori cerebrale, a unui traumatism la cap sau a presiunii intracraniene crescute.
- dacă ați dezvoltat vreodată insuficiență suprarenală sau o carență a hormonilor sexuali (deficit de androgeni) în legătură cu utilizarea de opioide.
- dacă luați sedative, de exemplu benzodiazepine sau medicamente similare (vă rugăm să citiți și pct. „Instanyl împreună cu alte medicamente”).
- dacă luați antidepresive sau alte medicamente antipsihotice (vă rugăm să citiți și pct. „Instanyl împreună cu alte medicamente”).
- dacă luați medicamente denumite agonști/antagonști parțiali, de exemplu buprenorfină, nalbufină și pentazocină (medicamente pentru tratamentul durerii), este posibil să manifestați simptome de sindrom de sevraj. Pentru informații suplimentare citiți secțiunea „Instanyl împreună cu alte medicamente”.
- dacă utilizați alte medicamente de tip spray nazal, de exemplu pentru tratamentul răcelii comune sau a alergiilor.

Tulburări de respirație legate de somn

Instanyl poate cauza tulburări de respirație legate de somn, cum sunt apneea în somn (pauze de respirație în timpul somnului) și hipoxemie legată de somn (concentrație scăzută de oxigen în sânge). Simptomele pot include pauze de respirație în timpul somnului, trezire nocturnă din cauza dificultăților de respirație, dificultăți de menținere a somnului sau somnolență excesivă în timpul zilei. Dacă dumneavoastră sau altă persoană observați aceste simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate lua în considerare o reducere a dozei.

**Dacă întâmpinați dificultăți de respirație în timp ce sunteți tratat cu Instanyl, este foarte important să vă adresați imediat medicului dumneavoastră sau spitalului.**

Adresați-vă medicului dumneavoastră în timpul utilizării Instanyl dacă:

- prezentați durere sau sensibilitate crescută la durere (hiperalgezie) care nu răspunde la o doză mai mare din medicamentul dumneavoastră, conform prescrierii medicului.
- prezentați o combinație a următoarelor simptome: greață, vărsături, anorexie, oboseală, slăbiciune, amețelă și tensiune arterială mică. Împreună, aceste simptome pot fi un semn al unei afecțiuni care are potențialul de a pune viața în pericol, numită insuficiență suprarenală, afecțiune în care glandele suprarenale nu produc o cantitate suficientă de hormoni.

Dacă apare sângerare nazală recurentă sau disconfort nazal în timp ce sunteți tratat cu Instanyl, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră, care va lua în considerare un tratament alternativ pentru durerea dumneavoastră episodică intensă.

**Utilizarea pe termen lung și toleranță**

Acest medicament conține fentanil, care este un medicament opioid. Utilizarea repetată a analgezicelor opioide poate duce la scăderea eficacității medicamentului (familiarizarea cu acesta, cunoscută sub numele de toleranță la medicament). De asemenea, este posibil să deveniți mai sensibil la durere în timp ce utilizați Instanyl. Aceasta este cunoscută sub numele de hiperalgezie. Creșterea dozei de Instanyl poate ajuta la reducerea suplimentară a durerii pentru o perioadă de timp, dar poate fi și nocivă. Dacă observați că medicamentul dumneavoastră devine mai puțin eficace, discutați cu medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă este mai bine pentru dumneavoastră să măriți doza sau să reduceți treptat utilizarea Instanyl.

## **Dependență și adicție**

Utilizarea repetată a Instanyl poate duce, de asemenea, la dependență, abuz și adicție, ceea ce poate duce la o supradoză care vă poate pune viața în pericol. Riscul de apariție a acestor reacții adverse poate crește odată cu creșterea dozei și a duratei mai lungi de utilizare. Dependența sau adicția vă pot face să simțiți că nu mai țineți sub control cantitatea de medicament pe care trebuie să o utilizați sau frecvența cu care trebuie să o utilizați. Este posibil să simțiți că trebuie să continuați să utilizați medicamentul, chiar și atunci când acesta nu vă ajută la ameliorarea durerii.

Riscul de a deveni dependent variază de la o persoană la alta. Este posibil să prezentați un risc mai mare de a deveni dependent de Instanyl dacă:

- dumneavoastră sau orice persoană din familia dumneavoastră a(ți) abuzat vreodată sau a(ți) fost dependent(ă) de alcool, de medicamente eliberate cu prescripție medicală sau de droguri ilegale („dependență”).
- sunteți fumător.
- ați avut vreodată probleme de dispoziție (depresie, anxietate sau o tulburare de personalitate) sau ați fost tratat de un psihiatru pentru alte boli psihice.

Dacă observați oricare dintre următoarele semne în timpul utilizării Instanyl, poate fi un semn că ați devenit dependent.

- trebuie să utilizați medicamentul pentru o perioadă mai lungă decât cea recomandată de medicul dumneavoastră
- trebuie să utilizați mai mult decât doza recomandată
- utilizați medicamentul și din alte motive decât cele prescrise, de exemplu, „pentru a rămâne calm” sau „pentru a vă ajuta să dormiți”
- ați încercat în mod repetat și fără succes să renunțați la acest medicament sau să controlați utilizarea acestuia
- când încetați să luați medicamentul, vă simțiți rău (de exemplu, greață, vărsături, diaree, anxietate, frisoane, tremor și transpirație) și vă simțiți mai bine dacă îl luați din nou („efecte de sevraj”)

Dacă observați oricare dintre aceste semne, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a discuta cea mai bună cale de tratament pentru dumneavoastră, inclusiv momentul potrivit pentru a opri tratamentul și modul în care trebuie oprit în siguranță.

## **Copii și adolescenți**

Instanyl nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

## **Instanyl împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Instanyl poate influența sau poate fi influențat de alte medicamente.

Trebuie acordată atenție deosebită dacă sunteți sub tratament cu oricare dintre următoarele medicamente:

- Alte medicamente pentru tratarea durerii și unele analgezice pentru dureri neurologice (de exemplu gabapentină și pregabalină).
- oricare medicament care ar putea în mod normal să vă provoace somnolență (care are efect sedativ), cum sunt somnifere, medicamente sedative, de exemplu benzodiazepine sau medicamente similare, medicamente pentru tratamentul anxietății, antihistaminice sau tranchilizante, miorelaxante și gabapentinoizi (gabapentină și pregabalină). Utilizarea unor astfel de alte medicamente în același timp cu Instanyl poate provoca risc de somnolență, sedare profundă și vă poate afecta capacitatea de a respira (deprimare respiratorie), ceea ce poate duce la comă și vă poate pune viața în pericol. Din această cauză, utilizarea concomitentă trebuie avută în vedere numai atunci când alte opțiuni de tratament nu sunt posibile. Cu toate acestea, dacă medicul dumneavoastră vă prescrie Instanyl împreună cu medicamente sedative, acesta trebuie să limiteze doza și durata tratamentului concomitent. Vă rugăm să îi spuneți medicului dumneavoastră despre toate medicamentele sedative pe care le luați și să respectați cu atenție recomandările medicului dumneavoastră privind doza. Ar putea fi



- util să vă informați prietenii sau rudele, pentru ca aceștia să observe semnele și simptomele descrise mai sus. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă manifestați astfel de simptome.
- oricare medicament care ar putea avea efect asupra modului în care organismul dumneavoastră descompune Instanyl, cum sunt:
    - ritonavir, nelfinavir, amprenavir și fosamprenavir (medicamente care ajută la controlul infecției cu HIV),
    - inhibitori ai CYP3A4, cum sunt ketoconazol, itraconazol sau fluconazol (utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice);
    - troleandomicină, claritromicină sau eritromicină (medicamente pentru tratamentul infecțiilor bacteriene);
    - aprepitant (utilizat pentru senzația de greață);
    - diltiazem și verapamil (medicamente pentru tratamentul hipertensiunii arteriale sau al bolilor de inimă).
  - medicamente denumite inhibitori de monoaminoxidază (IMAO) (utilizate pentru tratamentul depresiei severe) sau dacă ați luat astfel de medicamente în ultimele 2 săptămâni.
  - riscul de reacții adverse crește dacă luați medicamente cum sunt anumite antidepresive sau antipsihotice. Instanyl poate interacționa cu aceste medicamente și puteți prezenta modificări ale stării mintale (de exemplu agitație, halucinații, comă) și alte efecte, cum sunt creștere a temperaturii corpului peste 38 °C, creștere a frecvenței bătăilor inimii, tensiune arterială oscilantă și exagerare a reflexelor, rigiditate musculară, lipsă a coordonării și/sau simptome gastrointestinale (de exemplu greață, vărsături, diaree). Medicul dumneavoastră vă va spune dacă Instanyl este potrivit pentru dumneavoastră.
  - medicamente denumite agoniști/antagoniști parțiali, de exemplu buprenorfină, nalbufină și pentazocină (medicamente pentru tratamentul durerii). Este posibil să manifestați simptome de sindrom de sevraj (greață, vărsături, diaree, anxietate, frisoane, tremor și transpirație).
  - alte medicamente administrate pe cale nazală, în special oximetazolină, xilometazolină și medicamente asemănătoare, care sunt utilizate pentru ameliorarea congestiei nazale.

### **Utilizarea Instanyl cu alimente, băuturi și alcool etilic**

Nu consumați alcool etilic în timp ce vă aflați sub tratament cu Instanyl, deoarece acesta poate crește riscul producerii de reacții adverse periculoase.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Instanyl nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care ați discutat acest lucru cu medicul dumneavoastră.

Instanyl nu trebuie utilizat în timpul nașterii, deoarece fentanil poate provoca probleme respiratorii grave la nou-născut.

Fentanil poate trece în laptele matern și poate provoca reacții adverse la sugar. Nu luați Instanyl dacă alăptați. Nu trebuie să începeți să alăptați mai înainte de trecerea a cel puțin 5 zile de la ultima doză de Instanyl.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje în timpul tratamentului cu Instanyl. Instanyl poate produce amețelă, somnolență și tulburări de vedere, simptome care vă pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

## **3. Cum să utilizați Instanyl**

Înainte de a începe tratamentul și în mod regulat în timpul tratamentului, medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră și despre ceea ce vă puteți aștepta de la utilizarea Instanyl, când și cât timp

trebuie să îl luați, când trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră și când trebuie să îl opriți (vezi și pct. 2).

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza de Instanyl este independentă de tratamentul dumneavoastră obișnuit al durerii din cancer.

Când începeți pentru prima dată să utilizați Instanyl, medicul va colabora cu dumneavoastră pentru a stabili doza care va ameliora durerea episodică intensă.

Doza inițială este de un puf de 50 micrograme într-o nară la fiecare episod de durere intensă. În timpul stabilirii dozei corecte pentru dumneavoastră, medicul vă poate instrui să treceți la o doză mai mare.

Dacă durerea episodică intensă nu este ameliorată după 10 minute, puteți utiliza în plus doar un singur puf pentru episodul curent.

În general trebuie să așteptați 4 ore înainte de a trata alt episod de durere intensă. În cazuri excepționale în care un nou episod survine mai devreme, puteți utiliza Instanyl pentru tratamentul acestuia, dar trebuie să așteptați cel puțin 2 ore înainte de administrare. Dacă aveți în mod constant epidoade de durere intensă la distanță mai mică de 4 ore unul de altul, contactați medicul deoarece ar putea fi necesară modificarea tratamentului dumneavoastră obișnuit pentru durerea provocată de cancer.

Puteți utiliza Instanyl pentru a trata până la patru episoade de durere intensă pe zi.

Dacă prezentați mai mult de patru episoade de durere intensă pe zi, contactați medicul dumneavoastră, deoarece poate fi necesară modificarea tratamentului dumneavoastră uzual al durerii din cancer.

Pentru a ține evidența numărului de doze de Instanyl administrate, utilizați casetele de bifare din broșura situată pe capacul cutiei cu sistem de închidere securizat pentru copii.

Nu modificați singur doza de Instanyl sau a altor medicamente pentru durere. Modificarea dozei trebuie realizată împreună cu medicul dumneavoastră.

Instanyl este destinat pentru utilizare nazală.

**Vă rugăm să citiți Instrucțiunile de utilizare de la sfârșitul acestui prospect pentru a afla cum să utilizați Instanyl.**

**Dacă utilizați mai mult Instanyl decât trebuie sau credeți că cineva a utilizat Instanyl în mod accidental**

Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră, unui spital sau unității de primiri urgente pentru evaluarea riscului și pentru recomandări dacă ați utilizat mai mult Instanyl decât ar fi trebuit.

**Simptomele supradozajului sunt:**

Somnolență, moleșeală, amețeală, temperatură scăzută a corpului, bătăi lente ale inimii, dificultăți în coordonarea mâinilor și picioarelor.

În cazurile grave, administrarea unei cantități prea mari de Instanyl poate determina comă, sedare, convulsii sau dificultăți la respirație severe (respirație foarte lentă sau superficială). Un supradozaj poate duce, de asemenea, la o afecțiune la nivelul creierului numită leucoencefalopatie toxică.

Dacă simțiți că aveți oricare dintre simptomele de mai sus trebuie să solicitați imediat asistență medicală.

**Notă pentru persoanele care îngrijesc pacienții**

Dacă observați că persoana care utilizează Instanyl începe brusc să prezinte mișcări lente, dificultăți în respirație sau dacă aveți dificultăți în trezirea persoanei:

- trebuie să solicitați imediat asistență medicală de urgență.

- în timp ce așteptați ajutorul de urgență, trebuie să încercați să mențineți persoana trează vorbind cu aceasta sau scuturând-o ușor din când în când.
- dacă persoana are dificultăți de respirație, trebuie să-i solicitați să respire la fiecare 5-10 secunde.
- dacă persoana a încetat să respire, trebuie să încercați să o resuscitați până la sosirea ajutorului de urgență.

În cazul în care credeți că cineva a utilizat Instanyl în mod accidental, vă rugăm să solicitați imediat asistență medicală. Încercați să mențineți persoana trează până la sosirea ajutorului de urgență. Dacă o persoană a utilizat Instanyl în mod accidental, ar putea avea aceleași simptome ca cele descrise mai sus pentru supradozaj.

### **Dacă uitați să utilizați Instanyl**

Dacă durerea episodică intensă continuă încă, puteți să utilizați Instanyl așa cum v-a prescris medicul dumneavoastră. Dacă durerea episodică intensă s-a oprit, nu luați Instanyl până la următorul episod de durere intensă.

### **Dacă încetați să utilizați Instanyl**

Trebuie să întrerupeți utilizarea Instanyl când nu mai prezentați durere episodică intensă. Cu toate acestea, trebuie să continuați să luați medicamentele opioide obișnuite pentru a vă trata durerea din cancer. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a confirma doza corectă a medicamentului utilizat în mod obișnuit.

Puteți avea simptome de întrerupere similare cu reacții adverse posibile la Instanyl atunci când există întreruperi în tratamentul cu Instanyl. Dacă apar simptome de întrerupere, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va evalua dacă aveți nevoie de medicament pentru a reduce sau a elimina aceste simptome de sevraj.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adesea, reacțiile adverse vor înceta sau se vor reduce în intensitate la continuarea utilizării medicamentului.

### **Întrerupeți tratamentul și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, unui spital sau unei unități de primiri urgențe dacă:**

- prezentați o reacție alergică bruscă, severă, cu dificultăți de respirație, umflare, amețeală, bătăi rapide ale inimii, transpirație sau pierdere a cunoștinței.
- aveți dificultăți la respirație severe.
- aveți sunet zgomotos atunci când inspirați.
- aveți durere convulsivă.
- aveți amețeală extremă.

### **Aceste reacții adverse pot fi foarte grave.**

Alte reacții adverse raportate după utilizarea Instanyl:

### **Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):**

Somnolență, amețeală chiar cu dificultăți în menținerea echilibrului, durere de cap, iritație în gât, greață, vărsături, înroșirea feței, senzație de căldură excesivă, transpirație în exces.

**Reacții adverse mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

Insomnie, somnolență, contracții musculare spastice, senzații anormale la nivelul pielii, chiar neplăcute, modificări ale gustului, rău de mișcare, tensiune arterială mică, probleme severe de respirație, sângerări nazale, ulceratii nazale, secreții nazale, constipație, inflamație la nivelul gurii, uscăciune a gurii, durere la nivelul pielii, mâncărimi ale pielii, febră.

**Cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

Reacție alergică, cădere, diaree, convulsii (crize), pierderea cunoștinței, umflarea brațelor și a picioarelor, vederea sau auzirea de lucruri care de fapt nu există (halucinații), delir (simptomele pot include o combinație de agitație, neliniște, dezorientare, confuzie, teamă, vederea sau auzirea unor lucruri care nu sunt de fapt reale, tulburări de somn, coșmaruri), toleranță la medicament, dependență (adicție) de medicament, abuz de medicament (vezi pct. 2), oboseală, stare generală de rău, sindrom de sevraj (se poate manifesta prin apariția următoarelor reacții adverse: greață, vărsături, diaree, anxietate, frisoane, tremor și transpirație), dificultăți de respirație.

Au fost deasemenea raportate câteva cazuri de pacienți la care a apărut perforația septului nasului - structură ce separă nările.

Tratamentul de lungă durată cu fentanil în timpul sarcinii poate cauza simptome de abținere la nou-născut, care pot pune în pericol viața (vezi pct. 2).

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați episoade recurente de sângerare din nas sau disconfort nazal.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Instanyl**

**Medicamentul de calmare a durerii din Instanyl este foarte puternic și ar putea pune în pericol viața copiilor. Instanyl nu trebuie lăsat la vederea și îndemâna copiilor. După utilizare, introduceți întotdeauna spray-ul nazal în cutia cu sistem de închidere securizat pentru copii.**

Păstrați acest medicament într-un loc sigur și securizat, unde nu poate fi accesat de alte persoane. Acesta poate cauza efecte dăunătoare grave și poate fi letal pentru persoanele care pot lua acest medicament din greșeală sau în mod intenționat, atunci când nu le-a fost prescris.

Nu utilizați Instanyl după data de expirare inscripționată pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 30 °C. A se păstra spray-ul nazal menținut în poziție verticală. A nu se congela. Dacă spray-ul nazal Instanyl este înghețat, pompa spray-ului se poate sparge. Dacă nu sunteți sigur asupra modului în care a fost păstrată pompa, trebuie să o verificați înainte de utilizare.

Instanyl care a depășit data de expirare sau care nu mai este necesar ar putea conține în continuare suficient medicament pentru a fi nociv pentru alte persoane, în special pentru copii. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Toate spray-urile nazale utilizate sau neutilizate trebuie reintroduse în mod sistematic și corespunzător în cutia cu sistem de închidere securizat pentru copii și eliminate sistematic în conformitate cu reglementările locale sau returnate la farmacie. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Instanyl spray nazal, soluție

Substanța activă este fentanil. Conținutul este de:

50 micrograme/doză: 1 ml de soluție conține citrat de fentanil echivalent cu fentanil 500 micrograme. 1 puf (100 microlitri) conține fentanil 50 micrograme.

100 micrograme/doză: 1 ml de soluție conține citrat de fentanil echivalent cu 1000 micrograme fentanil. 1 puf (100 microlitri) conține fentanil 100 micrograme.

200 micrograme/doză: 1 ml de soluție conține citrat de fentanil citrat echivalent cu fentanil 2000 micrograme. 1 puf (100 microlitri) conține fentanil 200 micrograme.

Celelalte componente sunt dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat și apă purificată.

### Cum arată Instanyl și conținutul ambalajului

Instanyl este un spray nazal sub formă de soluție. Soluția este limpede și incoloră. Aceasta se află într-un flacon din sticlă brună cu pompă dozatoare.

Spray-ul nazal este disponibil într-o cutie cu sistem de închidere securizat pentru copii, în trei mărimi diferite de ambalaj: 1,8 ml (echivalent cu 10 doze), 2,9 ml (echivalent cu 20 doze) și 5,0 ml (echivalent cu 40 doze).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Etichetarea celor trei concentrații de Instanyl este diferențiată prin culori:

50 micrograme/doză - etichetarea este portocalie

100 micrograme/doză - etichetarea este roșu închis

200 micrograme/doză - etichetarea este albastru-verzuie.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Danemarca

### Fabricantul

Curida AS

Solbærvegen 5

NO-2409 Elverum

Norvegia

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### 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

**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

**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

**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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 2830 640 902

medinfoEMEA@takeda.com

**Acest prospect a fost revizuit în .**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>.

## INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE A INSTANYL SPRAY NAZAL

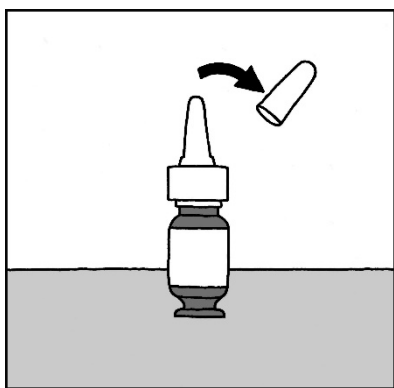
Vă rugăm să citiți cu atenție următoarele instrucțiuni pentru a afla cum să utilizați Instanyl spray nazal:

### Pregătirea spray-ului nazal Instanyl pentru utilizare:

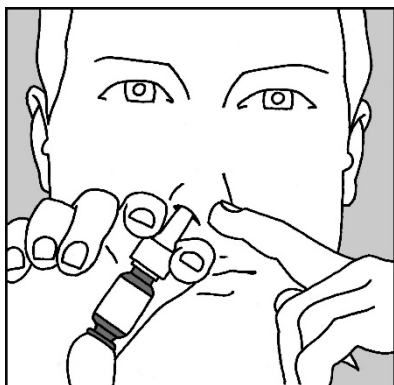
- Înainte de a utiliza spray-ul nazal pentru prima dată:
  - Pompa trebuie acționată de 3 sau 4 ori (amorsată) până la apariția unor vapori fini.
- **În acest proces de amorsare va fi eliminată o cantitate de medicament. Prin urmare:**
  - **Amorsarea trebuie să aibă loc într-un spațiu bine aerisit.**
  - **Nu orientați spray-ul nazal spre dumneavoastră sau alte persoane.**
  - **Nu îl orientați spre suprafețe și obiecte care pot intra în contact cu alte persoane, mai ales copii.**
- Dacă nu ați utilizat Instanyl timp de mai mult de 7 zile, acționați pompa o dată în aer înainte de a administra următoarea doză.

### Spray-ul nazal Instanyl trebuie utilizat în următorul mod:

1. Suflați nasul dacă îl simțiți înfundat sau sunteți răcit;
2. Trebuie să stați așezați sau în picioare;
3. Scoateți capacul de protecție al spray-ului;



4. Țineți spray-ul nazal în poziție verticală;
5. Aplecați-vă capul ușor înainte;
6. Acoperiți o nară apăsând cu degetul pe partea laterală a nasului și introduceți vârful spray-ului în cealaltă nară (aproximativ 1 cm). Nu contează ce nară folosiți. Dacă trebuie să utilizați a doua doză după 10 minute pentru a ameliora suficient durerea, această doză trebuie administrată în cealaltă nară;

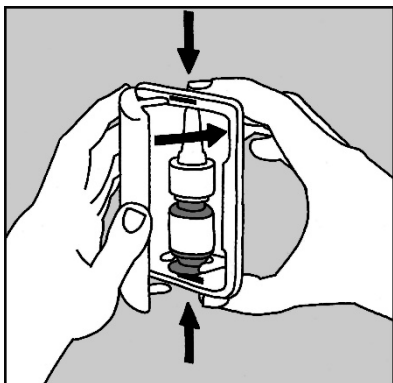


7. Apăsăți pompa rapid și complet, cu două degete odată, în timp ce inspirați pe nas. Trebuie să vă asigurați că pompa este apăsată complet. Este posibil să nu simțiți doza în nas, dar cu siguranță doza a fost eliberată atunci când ați apăsat pompa.
8. După utilizare, curățați vârful spray-ului nazal cu un șervețel curat, apoi aruncați șervețelul.



Dacă după 10 minute aveți nevoie de a doua doză de Instanyl pentru a vă ameliora durerea, repetați pașii 1-8 pentru cealaltă nară.

După utilizare, introduceți întotdeauna Instanyl în cutia cu sistem de închidere securizat pentru copii. **A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.**



Urmăriți câte doze ați utilizat și câte au mai rămas în spray-ul nazal, prin utilizarea cardului de numărare a dozei furnizat împreună cu spray-ul nazal Instanyl. De fiecare dată când utilizați spray-ul nazal Instanyl, asigurați-vă că informațiile de pe card sunt completate de dumneavoastră sau de îngrijitorul dumneavoastră.

**Dacă spray-ul nazal Instanyl este blocat sau nu funcționează corespunzător:**

- Dacă este blocat, direcționați spray-ul nazal în direcția opusă dumneavoastră (și față de orice altă persoană) și apăsați ferm pe pompă. Acest lucru ar trebui să elimine orice blocaj.
- Dacă spray-ul nazal continuă să nu funcționeze corespunzător, adresați-vă farmacistului dumneavoastră. **Nu încercați niciodată să reparați sau să demontați singur spray-ul nazal.** În caz contrar, este posibil să elibereze ulterior o doză greșită.

## Prospect: Informații pentru utilizator

**Instanyl 50 micrograme spray nazal, soluție în recipient unidoză**  
**Instanyl 100 micrograme spray nazal, soluție în recipient unidoză**  
**Instanyl 200 micrograme spray nazal, soluție în recipient unidoză**  
fentanil

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Instanyl și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Instanyl
3. Cum să utilizați Instanyl
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Instanyl
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Instanyl și pentru ce se utilizează

Instanyl conține fentanil ca substanță activă și aparține unei clase de analgezice puternice denumite opioide. Opioidele acționează prin blocarea semnalelor de durere către creier.

Instanyl acționează rapid și este utilizat pentru ameliorarea durerii episodice intense la pacienții cu cancer aflați deja sub tratament cu opioide pentru durerea lor de fond. Durerea episodică intensă este durerea bruscă, suplimentară, care apare în pofida faptului că dumneavoastră ați luat medicamentele opioide obișnuite de calmare a durerii.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Instanyl

##### Nu utilizați Instanyl

- dacă sunteți alergic la fentanil sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă nu utilizați în mod obișnuit un medicament opioid prescris (de exemplu codeină, fentanil, hidromorfonă, morfină, oxicononă, petidină), în fiecare zi, după un program regulat, timp de cel puțin o săptămână, pentru a vă controla durerea persistentă. Dacă nu ați utilizat aceste medicamente, nu trebuie să utilizați Instanyl, deoarece acesta poate crește riscul ca respirația să devină periculos de lentă și/sau superficială sau chiar să se oprească.
- dacă luați un medicament care conține oxibat de sodiu.
- dacă aveți durere de scurtă durată, alta decât durerea intensă.
- dacă aveți dificultăți grave la respirație sau dacă aveți o boală pulmonară obstructivă gravă.
- dacă ați făcut anterior radioterapie la nivelul feței.
- dacă aveți episoade repetate de sângerare din nas.

##### Atenționări și precauții

Păstrați acest medicament într-un loc sigur și securizat, unde nu poate fi accesat de alte persoane (vezi pct. 5. „Cum se păstrează Instanyl”, pentru mai multe informații).

Înainte să utilizați Instanyl, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului, în special:

- dacă aveți o boală pulmonară obstructivă de lungă durată, respirația dumneavoastră poate fi afectată de Instanyl.
- dacă aveți probleme cu inima, în special ritm lent al inimii, tensiune sanguină mică sau volum de sânge scăzut.
- dacă aveți probleme cu ficatul sau rinichii.
- dacă aveți tulburări de funcționare a creierului, de exemplu ca urmare a unei tumori cerebrale, a unui traumatism la cap sau a presiunii intracraniene crescute.
- dacă ați dezvoltat vreodată insuficiență suprarenală sau o carență a hormonilor sexuali (deficit de androgeni) în legătură cu utilizarea de opioide.
- dacă luați sedative, de exemplu benzodiazepine sau medicamente similare (vă rugăm să citiți și pct. „Instanyl împreună cu alte medicamente”).
- dacă luați antidepresive sau alte medicamente antipsihotice (vă rugăm să citiți și pct. „Instanyl împreună cu alte medicamente”).
- dacă luați medicamente denumite agoniști/antagoniști parțiali, de exemplu buprenorfină, nalbufină și pentazocină (medicamente pentru tratamentul durerii), este posibil să manifestați simptome de sindrom de sevraj. Pentru informații suplimentare citiți secțiunea „Instanyl împreună cu alte medicamente”.
- dacă utilizați alte medicamente de tip spray nazal, de exemplu pentru tratamentul răcelii comune sau a alergiilor.

Tulburări de respirație legate de somn

Instanyl poate cauza tulburări de respirație legate de somn, cum sunt apneea în somn (pauze de respirație în timpul somnului) și hipoxemie legată de somn (concentrație scăzută de oxigen în sânge). Simptomele pot include pauze de respirație în timpul somnului, trezire nocturnă din cauza dificultăților de respirație, dificultăți de menținere a somnului sau somnolență excesivă în timpul zilei. Dacă dumneavoastră sau altă persoană observați aceste simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate lua în considerare o reducere a dozei.

**Dacă întâmpinați dificultăți de respirație în timp ce sunteți tratat cu Instanyl, este foarte important să vă adresați imediat medicului dumneavoastră sau spitalului.**

Adresați-vă medicului dumneavoastră în timpul utilizării Instanyl dacă:

- prezentați durere sau sensibilitate crescută la durere (hiperalgezie) care nu răspunde la o doză mai mare din medicamentul dumneavoastră, conform prescrierii medicului.
- prezentați o combinație a următoarelor simptome: greață, vărsături, anorexie, oboseală, slăbiciune, amețelă și tensiune arterială mică. Împreună, aceste simptome pot fi un semn al unei afecțiuni care are potențialul de a pune viața în pericol, numită insuficiență suprarenală, afecțiune în care glandele suprarenale nu produc o cantitate suficientă de hormoni.

Dacă apare sângerare nazală recurentă sau disconfort nazal în timp ce sunteți tratat cu Instanyl, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră, care va lua în considerare un tratament alternativ pentru durerea dumneavoastră episodică intensă.

**Utilizarea pe termen lung și toleranță**

Acest medicament conține fentanil, care este un medicament opioid. Utilizarea repetată a analgezicelor opioide poate duce la scăderea eficacității medicamentului (familiarizarea cu acesta, cunoscută sub numele de toleranță la medicament). De asemenea, este posibil să deveniți mai sensibil la durere în timp ce utilizați Instanyl. Aceasta este cunoscută sub numele de hiperalgezie. Creșterea dozei de Instanyl poate ajuta la reducerea suplimentară a durerii pentru o perioadă de timp, dar poate fi și nocivă. Dacă observați că medicamentul dumneavoastră devine mai puțin eficace, discutați cu medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă este mai bine pentru dumneavoastră să măriți doza sau să reduceți treptat utilizarea Instanyl.

## **Dependență și adicție**

Utilizarea repetată a Instanyl poate duce, de asemenea, la dependență, abuz și adicție, ceea ce poate duce la o supradoză care vă poate pune viața în pericol. Riscul de apariție a acestor reacții adverse poate crește odată cu creșterea dozei și a duratei mai lungi de utilizare. Dependența sau adicția vă pot face să simțiți că nu mai țineți sub control cantitatea de medicament pe care trebuie să o utilizați sau frecvența cu care trebuie să o utilizați. Este posibil să simțiți că trebuie să continuați să utilizați medicamentul, chiar și atunci când acesta nu vă ajută la ameliorarea durerii.

Riscul de a deveni dependent variază de la o persoană la alta. Este posibil să prezentați un risc mai mare de a deveni dependent de Instanyl dacă:

- dumneavoastră sau orice persoană din familia dumneavoastră a(ți) abuzat vreodată sau a(ți) fost dependent(ă) de alcool, de medicamente eliberate cu prescripție medicală sau de droguri ilegale („dependență”).
- sunteți fumător.
- ați avut vreodată probleme de dispoziție (depresie, anxietate sau o tulburare de personalitate) sau ați fost tratat de un psihiatru pentru alte boli psihice.

Dacă observați oricare dintre următoarele semne în timpul utilizării Instanyl, poate fi un semn că ați devenit dependent.

- trebuie să utilizați medicamentul pentru o perioadă mai lungă decât cea recomandată de medicul dumneavoastră
- trebuie să utilizați mai mult decât doza recomandată
- utilizați medicamentul și din alte motive decât cele prescrise, de exemplu, „pentru a rămâne calm” sau „pentru a vă ajuta să dormiți”
- ați încercat în mod repetat și fără succes să renunțați la acest medicament sau să controlați utilizarea acestuia
- când încetați să luați medicamentul, vă simțiți rău (de exemplu, greață, vărsături, diaree, anxietate, frisoane, tremor și transpirație) și vă simțiți mai bine dacă îl luați din nou („efecte de sevraj”)

Dacă observați oricare dintre aceste semne, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a discuta cea mai bună cale de tratament pentru dumneavoastră, inclusiv momentul potrivit pentru a opri tratamentul și modul în care trebuie oprit în siguranță.

## **Copii și adolescenți**

Instanyl nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

## **Instanyl împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Instanyl poate influența sau poate fi influențat de alte medicamente.

Trebuie acordată atenție deosebită dacă sunteți sub tratament cu oricare dintre următoarele medicamente:

- Alte medicamente pentru tratarea durerii și unele analgezice pentru dureri neurologice (de exemplu gabapentină și pregabalină).
- oricare medicament care ar putea în mod normal să vă provoace somnolență (care are efect sedativ), cum sunt somnifere, medicamente sedative, de exemplu benzodiazepine sau medicamente similare, medicamente pentru tratamentul anxietății, antihistaminice sau tranchilizante, miorelaxante și gabapentinoizi (gabapentină și pregabalină). Utilizarea unor astfel de alte medicamente în același timp cu Instanyl poate provoca risc de somnolență, sedare profundă și vă poate afecta capacitatea de a respira (deprimare respiratorie), ceea ce poate duce la comă și vă poate pune viața în pericol. Din această cauză, utilizarea concomitentă trebuie avută în vedere numai atunci când alte opțiuni de tratament nu sunt posibile. Cu toate acestea, dacă medicul dumneavoastră vă prescrie Instanyl împreună cu medicamente sedative, acesta trebuie să limiteze doza și durata tratamentului concomitent. Vă rugăm să îi spuneți medicului dumneavoastră despre toate medicamentele sedative pe care le luați și să respectați cu atenție recomandările medicului dumneavoastră privind doza. Ar putea fi

- util să vă informați prietenii sau rudele, pentru ca aceștia să observe semnele și simptomele descrise mai sus. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă manifestați astfel de simptome.
- oricare medicament care ar putea avea efect asupra modului în care organismul dumneavoastră descompune Instanyl, cum sunt:
    - ritonavir, nelfinavir, amprenavir și fosamprenavir (medicamente care ajută la controlul infecției cu HIV);
    - inhibitori ai CYP3A4, cum sunt ketoconazol, itraconazol sau fluconazol (utilizați pentru tratamentul infecțiilor fungice);
    - troleandomicină, claritromicină sau eritromicină (medicamente pentru tratamentul infecțiilor bacteriene);
    - aprepitant (utilizat pentru senzațiade greață);
    - diltiazem și verapamil (medicamente pentru tratamentul hipertensiunii arteriale sau al bolilor de inimă).
  - medicamente denumite inhibitori de monoaminoxidază (IMAO) (utilizate pentru tratamentul depresiei severe) sau dacă ați luat astfel de medicamente în ultimele 2 săptămâni.
  - riscul de reacții adverse crește dacă luați medicamente cum sunt anumite antidepressive sau antipsihotice. Instanyl poate interacționa cu aceste medicamente și puteți prezenta modificări ale stării mintale (de exemplu agitație, halucinații, comă) și alte efecte, cum sunt creștere a temperaturii corpului peste 38 °C, creștere a frecvenței bătăilor inimii, tensiune arterială oscilantă și exagerare a reflexelor, rigiditate musculară, lipsă a coordonării și/sau simptome gastro-intestinale (de exemplu greață, vărsături, diaree). Medicul dumneavoastră vă va spune dacă Instanyl este potrivit pentru dumneavoastră.
  - medicamente denumite agoniști/antagoniști parțiali, de exemplu buprenorfină, nalbufină și pentazocină (medicamente pentru tratamentul durerii). Este posibil să manifestați simptome de sindrom de sevraj (greață, vărsături, diaree, anxietate, frisoane, tremor și transpirație).
  - alte medicamente administrate pe cale nazală, în special oximetazolină, xilometazolină și medicamente asemănătoare, care sunt utilizate pentru ameliorarea congestiei nazale.

### **Utilizarea Instanyl cu alimente, băuturi și alcool etilic**

Nu consumați alcool etilic în timp ce vă aflați sub tratament cu Instanyl, deoarece acesta poate crește riscul producerii de reacții adverse periculoase.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Instanyl nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care ați discutat acest lucru cu medicul dumneavoastră.

Instanyl nu trebuie utilizat în timpul nașterii, deoarece fentanil poate provoca probleme respiratorii grave la nou-născut.

Fentanil poate trece în laptele matern și poate provoca reacții adverse la sugar. Nu luați Instanyl dacă alăptați. Nu trebuie să începeți să alăptați mai înainte de trecerea a cel puțin 5 zile de la ultima doză de Instanyl.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje în timpul tratamentului cu Instanyl. Instanyl poate produce amețală, somnolență și tulburări de vedere, simptome care vă pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

## **3. Cum să utilizați Instanyl**

Înainte de a începe tratamentul și în mod regulat în timpul tratamentului, medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră și despre ceea ce vă puteți aștepta de la utilizarea Instanyl, când și cât timp

trebuie să îl luați, când trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră și când trebuie să îl opriți (vezi și pct. 2).

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza de Instanyl este independentă de tratamentul dumneavoastră obișnuit al durerii din cancer.

Când începeți pentru prima dată să utilizați Instanyl, medicul va colabora cu dumneavoastră pentru a stabili doza care va ameliora durerea episodică intensă.

Doza inițială este de un puf de 50 micrograme într-o nară la fiecare episod de durere intensă. În timpul stabilirii dozei corecte pentru dumneavoastră, medicul vă poate instrui să treceți la o doză mai mare.

Dacă durerea episodică intensă nu este ameliorată după 10 minute, puteți utiliza în plus doar un singur puf pentru episodul curent.

În general trebuie să așteptați 4 ore înainte de a trata alt episod de durere intensă. În cazuri excepționale în care un nou episod survine mai devreme, puteți utiliza Instanyl pentru tratamentul acestuia, dar trebuie să așteptați cel puțin 2 ore înainte de administrare. Dacă aveți în mod constant epidoade de durere intensă la distanță mai mică de 4 ore unul de altul, contactați medicul, deoarece ar putea fi necesară modificarea tratamentului dumneavoastră obișnuit pentru durerea provocată de cancer.

Puteți utiliza Instanyl pentru a trata până la patru episoade de durere intensă pe zi.

Dacă prezentați mai mult de patru episoade de durere intensă pe zi, contactați medicul dumneavoastră, deoarece poate fi necesară modificarea tratamentului dumneavoastră uzual al durerii din cancer.

Nu modificați singuri doza de Instanyl sau a altor medicamente pentru durere. Modificarea dozei trebuie realizată împreună cu medicul dumneavoastră.

Instanyl este destinat pentru utilizare nazală.

**Vă rugăm să citiți Instrucțiunile de utilizare de la sfârșitul acestui prospect pentru a afla cum să utilizați Instanyl.**

**Dacă utilizați mai mult Instanyl decât trebuie sau credeți că cineva a utilizat Instanyl în mod accidental**

Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră, unui spital sau unității de primiri urgențe pentru evaluarea riscului și pentru recomandări dacă ați utilizat mai mult Instanyl decât ar fi trebuit.

**Simptomele supradozajului sunt:**

Somnolență, moleșeală, amețeală, temperatură scăzută a corpului, bătăi lente ale inimii, dificultăți în coordonarea mâinilor și picioarelor.

În cazurile grave, administrarea unei cantități prea mari de Instanyl poate determina comă, sedare, convulsii sau dificultăți la respirație severe (respirație foarte lentă sau superficială). Un supradozaj poate duce, de asemenea, la o afecțiune la nivelul creierului numită leucoencefalopatie toxică.

Dacă simțiți că aveți oricare dintre simptomele de mai sus trebuie să solicitați imediat asistență medicală.

**Notă pentru persoanele care îngrijesc pacienții**

Dacă observați că persoana care utilizează Instanyl începe brusc să prezinte mișcări lente, dificultăți în respirație sau dacă aveți dificultăți în trezirea persoanei:

- trebuie să solicitați imediat asistență medicală de urgență.
- în timp ce așteptați ajutorul de urgență, trebuie să încercați să mențineți persoana trează vorbind cu aceasta sau scuturând-o ușor din când în când.

- dacă persoana are dificultăți de respirație, trebuie să-i solicitați să respire la fiecare 5-10 secunde.
- dacă persoana a încetat să respire, trebuie să încercați să o resuscitați până la sosirea ajutorului de urgență.

În cazul în care credeți că cineva a utilizat Instanyl în mod accidental, vă rugăm să solicitați imediat asistență medicală. Încercați să mențineți persoana trează până la sosirea ajutorului de urgență. Dacă o persoană a utilizat Instanyl în mod accidental, ar putea avea aceleași simptome ca cele descrise mai sus pentru supradozaj.

#### **Dacă uitați să utilizați Instanyl**

Dacă durerea episodică intensă continuă încă, puteți să utilizați Instanyl așa cum v-a prescris medicul dumneavoastră. Dacă durerea episodică intensă s-a oprit, nu luați Instanyl până la următorul episod de durere intensă.

#### **Dacă încetați să utilizați Instanyl**

Trebuie să întrerupeți utilizarea Instanyl când nu mai prezentați durere episodică intensă. Cu toate acestea, trebuie să continuați să luați medicamentele opioide obișnuite pentru a vă trata durerea din cancer. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a confirma doza corectă a medicamentului utilizat în mod obișnuit.

Puteți avea simptome de întrerupere similare cu reacții adverse posibile la Instanyl atunci când există întreruperi în tratamentul cu Instanyl. Dacă apar simptome de întrerupere, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va evalua dacă aveți nevoie de tratament pentru a reduce sau a elimina aceste simptome de sevraj.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adesea, reacțiile adverse vor înceta sau se vor reduce în intensitate la continuarea utilizării medicamentului.

#### **Întrerupeți tratamentul și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, unui spital sau unei unități de primiri urgențe dacă:**

- prezentați o reacție alergică bruscă, severă, cu dificultăți de respirație, umflare, amețală, bătăi rapide ale inimii, transpirație sau pierdere a cunoștinței.
- aveți dificultăți la respirație severe.
- aveți sunet zgomotos atunci când inspirați.
- aveți durere convulsivă.
- aveți amețală extremă.

**Aceste reacții adverse pot fi foarte grave.**

Alte reacții adverse raportate după utilizarea Instanyl:

#### **Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):**

Somnolență, amețală chiar cu dificultăți în menținerea echilibrului, durere de cap, iritație în gât, greață, vărsături, înroșirea feței, senzație de căldură excesivă, transpirație în exces.

#### **Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):**

Insomnie, somnolență, contracții musculare spastice, senzații anormale la nivelul pielii, chiar neplăcute, modificări ale gustului, rău de mișcare, tensiune arterială mică, probleme severe de respirație, sângerări nazale, ulceratii nazale, secreții nazale, constipație, inflamație la nivelul gurii, uscăciune a gurii, durere la nivelul pielii, mâncărimi ale pielii, febră.

**Cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

Reacție alergică, cădere, diaree, convulsii (crize), pierderea cunoștinței, umflarea brațelor și a picioarelor, vederea sau auzirea de lucruri care de fapt nu există (halucinații), delir (simptomele pot include o combinație de agitație, neliniște, dezorientare, confuzie, teamă, vederea sau auzirea unor lucruri care nu sunt de fapt reale, tulburări de somn, coșmaruri), toleranță la medicament, dependență (adicție) de medicament, abuz de medicament (vezi pct. 2), oboseală, stare generală de rău, sindrom de sevraj (se poate manifesta prin apariția următoarelor reacții adverse: greață, vărsături, diaree, anxietate, frisoane, tremor și transpirație) dificultăți de respirație.

Au fost deasemenea raportate câteva cazuri de pacienți la care a apărut perforația septului nasului - structură ce separă nările.

Tratamentul de lungă durată cu fentanil în timpul sarcinii poate cauza simptome de abținere la nou-născut, care pot pune în pericol viața (vezi pct. 2).

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați episoade recurente de sângerare din nas sau disconfort nazal.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Instanyl**

**Medicamentul de calmare a durerii din Instanyl este foarte puternic și ar putea pune în pericol viața copiilor. Instanyl nu trebuie lăsat la vederea și îndemâna copiilor.**

Păstrați acest medicament într-un loc sigur și securizat, unde nu poate fi accesat de alte persoane. Acesta poate cauza efecte dăunătoare grave și poate fi letal pentru persoanele care pot lua acest medicament din greșeală sau în mod intenționat, atunci când nu le-a fost prescris.

Nu utilizați Instanyl după data de expirare inscripționată pe cutie și pe recipientul unidoză după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 30 °C. A se ține blisterul în cutie. A se păstra în poziție verticală.

Instanyl poate fi nociv pentru alte persoane, în special pentru copii. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Toate recipientele unidoză neutilizate trebuie reintroduse sistematic și corespunzător în blisterul cu sistem de închidere securizat pentru copii și eliminate în conformitate cu reglementările locale sau returnate la farmacie. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Instanyl**

Substanța activă este fentanil. Conținutul este de:

50 micrograme: 1 doză (100 microlitri) conține citrat de fentanil echivalent cu fentanil 50 micrograme.

100 micrograme: 1 doză (100 microlitri) conține citrat de fentanil echivalent cu fentanil 100 micrograme.

200 micrograme: 1 doză (100 microlitri) conține citrat de fentanil echivalent cu fentanil 200 micrograme.



Celelalte componente sunt dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat și apă pentru preparate injectabile.

### **Cum arată Instanyl și conținutul ambalajului**

Instanyl este un spray nazal, sub formă de soluție într-un recipient unidoză. Soluția este limpede și incoloră.

Recipientul unidoză conține 1 doză de Instanyl și este comercializat sub forma unui blister cu sistem de închidere securizat pentru copii. Instanyl este disponibil în mărimi diferite de ambalaj de 2, 6, 8 sau 10 recipiente unidoză.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Etichetarea celor trei concentrații de Instanyl este diferențiată prin culori:

50 micrograme - etichetarea este portocalie

100 micrograme - etichetarea este roșu închis

200 micrograme - etichetarea este albastru-verzuie.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Danemarca

### **Fabricant**

Curida AS

Solbærvegen 5

NO-2409 Elverum

Norvegia

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium NV

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

medinfoEMEA@takeda.com

#### **Lietuva**

Takeda, UAB

Tel: +370 521 09 070

medinfoEMEA@takeda.com

#### **България**

Такеда България ЕООД

Тел.: + 359 2 958 27 36

medinfoEMEA@takeda.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium NV

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

medinfoEMEA@takeda.com

#### **Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.

Tel: + 420 234 722 722

medinfoEMEA@takeda.com

#### **Magyarország**

Takeda Pharma Kft.

Tel.: +36 1 270 7030

medinfoEMEA@takeda.com

#### **Danmark**

Takeda Pharma A/S

Tlf: +45 46 77 10 10

medinfoEMEA@takeda.com

#### **Malta**

Takeda HELLAS S.A.

Tel: +30 210 6387800

medinfoEMEA@takeda.com

#### **Deutschland**

Takeda GmbH

Tel: +49 (0)800 825 3325

medinfoEMEA@takeda.com

#### **Nederland**

Takeda Nederland B.V.

Tel: +31 20 203 5492

medinfoEMEA@takeda.com

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

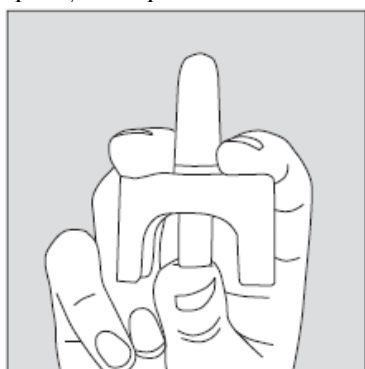
**Acest prospect a fost revizuit în .**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>.

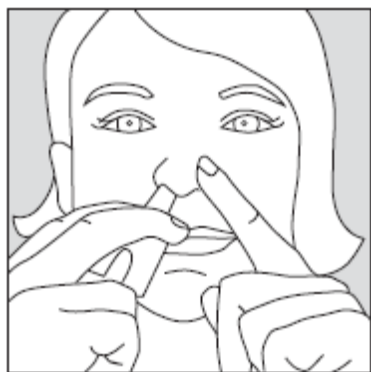
## INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE A INSTANYL SPRAY NAZAL UNIDOZĂ

Vă rugăm să citiți cu atenție următoarele instrucțiuni pentru a afla cum să utilizați Instanyl spray nazal unidoză:

- Fiecare recipient unidoză este ambalat într-un blister cu sistem de închidere securizat pentru copii. Nu deschideți blisterul înainte de a fi gata de a utiliza spray-ul. Fiecare recipient unidoză conține o singură doză de Instanyl. A nu se testa înainte de utilizare.
- Pentru a deschide, tăiați cu foarfeca de-a lungul liniei blisterului (deasupra simbolului foarfecă). Țineți de marginea foliei, desprindeți folia prin tragere înapoi și scoateți spray-ul nazal.
- Suflați nasul dacă îl simțiți înfundat sau sunteți răcit.
- Țineți cu grijă recipientul unidoză, cu degetul mare susținând-ul la nivelul pistonului, la partea de jos și cu degetele arătător și mijlociu de o parte și de alta a vârfului spray-ului (vezi desen). Nu apăsați încă pistonul.



- Acoperiți o nară apăsând cu degetul pe partea laterală a nasului și introduceți vârful spray-ului în cealaltă nară (aproximativ 1 cm). Nu contează ce nară folosiți. Dacă trebuie să utilizați a doua doză după 10 minute pentru a ameliora suficient durerea, această doză trebuie administrată în cealaltă nară.



- Țineți-vă capul în poziție verticală.
- Apăsați cu degetul mare pistonul ferm în sus pentru a elibera doza, în timp ce inhalați pe nas și apoi îndepărtați recipientul spray de nas. Este posibil să nu simțiți doza în nas, dar cu siguranță doza a fost eliberată atunci când ați apăsat pistonul.

Recipientul unidoză este acum gol.

## Prospect: Informații pentru utilizator

**Instanyl 50 micrograme/doză spray nazal, soluție**  
**Instanyl 100 micrograme/doză spray nazal, soluție**  
**Instanyl 200 micrograme/doză spray nazal, soluție**  
fentanil

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Instanyl și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Instanyl
3. Cum să utilizați Instanyl
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Instanyl
6. Conținutul ambalajului și alte informații

### **1. Ce este Instanyl și pentru ce se utilizează**

Instanyl conține fentanil ca substanță activă și aparține unei clase de analgezice puternice denumite opioide. Opioidul acționează prin blocarea semnalelor de durere către creier.

Instanyl acționează rapid și este utilizat pentru ameliorarea durerii episodice intense la pacienții cu cancer aflați deja sub tratament cu opioide pentru durerea lor de fond. Durerea episodică intensă este durerea bruscă, suplimentară, care apare în pofida faptului că dumneavoastră ați luat medicamentele opioide obișnuite de calmare a durerii.

### **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Instanyl**

#### **Nu utilizați Instanyl**

- dacă sunteți alergic la fentanil sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă nu utilizați în mod obișnuit un medicament opioid prescris (de exemplu codeină, fentanil, hidromorfonă, morfină, oxicodonă, petidină), în fiecare zi, după un program regulat, timp de cel puțin o săptămână, pentru a vă controla durerea persistentă. Dacă nu ați utilizat aceste medicamente, nu trebuie să utilizați Instanyl, deoarece acesta poate crește riscul ca respirația să devină periculos de lentă și/sau superficială sau chiar să se oprească.
- dacă luați un medicament care conține oxibat de sodiu.
- dacă aveți durere de scurtă durată, alta decât durerea intensă.
- dacă aveți dificultăți grave la respirație sau dacă aveți o boală pulmonară obstructivă gravă.
- dacă ați făcut anterior radioterapie la nivelul feței.
- dacă aveți episoade repetate de sângerare din nas.

#### **Atenționări și precauții**

Păstrați acest medicament într-un loc sigur și securizat, unde nu poate fi accesat de alte persoane (vezi pct. 5. „Cum se păstrează Instanyl”, pentru mai multe informații).

Înainte să utilizați Instanyl, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului, în special:

- dacă aveți o boală pulmonară obstructivă de lungă durată, respirația dumneavoastră poate fi afectată de Instanyl.
- dacă aveți probleme cu inima, în special ritm lent al inimii, tensiune sanguină mică sau volum de sânge scăzut.
- dacă aveți probleme cu ficatul sau rinichii.
- dacă aveți tulburări de funcționare a creierului, de exemplu ca urmare a unei tumori cerebrale, a unui traumatism la cap sau a presiunii intracraniene crescute.
- dacă ați dezvoltat vreodată insuficiență suprarenală sau o carență a hormonilor sexuali (deficit de androgeni) în legătură cu utilizarea de opioide.
- dacă luați sedative, de exemplu benzodiazepine sau medicamente similare (vă rugăm să citiți și pct. „Instanyl împreună cu alte medicamente”).
- dacă luați antidepresive sau alte medicamente antipsihotice (vă rugăm să citiți și pct. „Instanyl împreună cu alte medicamente”).
- dacă luați medicamente denumite agoniști/antagoniști parțiali, de exemplu buprenorfină, nalbufină și pentazocină (medicamente pentru tratamentul durerii), este posibil să manifestați simptome de sindrom de sevraj. Pentru informații suplimentare citiți secțiunea „Instanyl împreună cu alte medicamente”.
- dacă utilizați alte medicamente de tip spray nazal, de exemplu pentru tratamentul răcelii comune sau a alergiilor.

Tulburări de respirație legate de somn

PecFent poate cauza tulburări de respirație legate de somn, cum sunt apneea în somn (pauze de respirație în timpul somnului) și hipoxemie legată de somn (concentrație scăzută de oxigen în sânge). Simptomele pot include pauze de respirație în timpul somnului, trezire nocturnă din cauza dificultăților de respirație, dificultăți de menținere a somnului sau somnolență excesivă în timpul zilei. Dacă dumneavoastră sau altă persoană observați aceste simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate lua în considerare o reducere a dozei.

**Dacă întâmpinați dificultăți de respirație în timp ce sunteți tratat cu Instanyl, este foarte important să vă adresați imediat medicului dumneavoastră sau spitalului.**

Adresați-vă medicului dumneavoastră în timpul utilizării Instanyl dacă:

- prezentați durere sau sensibilitate crescută la durere (hiperalgezie) care nu răspunde la o doză mai mare din medicamentul dumneavoastră, conform prescrierii medicului.
- prezentați o combinație a următoarelor simptome: greață, vărsături, anorexie, oboseală, slăbiciune, amețelă și tensiune arterială mică. Împreună, aceste simptome pot fi un semn al unei afecțiuni care are potențialul de a pune viața în pericol, numită insuficiență suprarenală, afecțiune în care glandele suprarenale nu produc o cantitate suficientă de hormoni.

Dacă apare sângerare nazală recurentă sau disconfort nazal în timp ce sunteți tratat cu Instanyl, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră, care va lua în considerare un tratament alternativ pentru durerea dumneavoastră episodică intensă.

### **Utilizarea pe termen lung și toleranță**

Acest medicament conține fentanil, care este un medicament opioid. Utilizarea repetată a analgezicelor opioide poate duce la scăderea eficacității medicamentului (familiarizarea cu acesta, cunoscută sub numele de toleranță la medicament). De asemenea, este posibil să deveniți mai sensibil la durere în timp ce utilizați Instanyl. Aceasta este cunoscută sub numele de hiperalgezie. Creșterea dozei de Instanyl poate ajuta la reducerea suplimentară a durerii pentru o perioadă de timp, dar poate fi și nocivă. Dacă observați că medicamentul dumneavoastră devine mai puțin eficace, discutați cu medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă este mai bine pentru dumneavoastră să măriți doza sau să reduceți treptat utilizarea Instanyl.

## **Dependență și adicție**

Utilizarea repetată a Instanyl poate duce, de asemenea, la dependență, abuz și adicție, ceea ce poate duce la o supradoză care vă poate pune viața în pericol. Riscul de apariție a acestor reacții adverse poate crește odată cu creșterea dozei și a duratei mai lungi de utilizare. Dependența sau adicția vă pot face să simțiți că nu mai țineți sub control cantitatea de medicament pe care trebuie să o utilizați sau frecvența cu care trebuie să o utilizați. Este posibil să simțiți că trebuie să continuați să utilizați medicamentul, chiar și atunci când acesta nu vă ajută la ameliorarea durerii.

Riscul de a deveni dependent variază de la o persoană la alta. Este posibil să prezentați un risc mai mare de a deveni dependent de Instanyl dacă:

- dumneavoastră sau orice persoană din familia dumneavoastră a(ți) abuzat vreodată sau a(ți) fost dependent(ă) de alcool, de medicamente eliberate cu prescripție medicală sau de droguri ilegale („dependență”).
- sunteți fumător.
- ați avut vreodată probleme de dispoziție (depresie, anxietate sau o tulburare de personalitate) sau ați fost tratat de un psihiatru pentru alte boli psihice.

Dacă observați oricare dintre următoarele semne în timpul utilizării Instanyl, poate fi un semn că ați devenit dependent.

- trebuie să utilizați medicamentul pentru o perioadă mai lungă decât cea recomandată de medicul dumneavoastră
- trebuie să utilizați mai mult decât doza recomandată
- utilizați medicamentul și din alte motive decât cele prescrise, de exemplu, „pentru a rămâne calm” sau „pentru a vă ajuta să dormiți”
- ați încercat în mod repetat și fără succes să renunțați la acest medicament sau să controlați utilizarea acestuia
- când încetați să luați medicamentul, vă simțiți rău (de exemplu, greață, vărsături, diaree, anxietate, frisoane, tremor și transpirație) și vă simțiți mai bine dacă îl luați din nou („efecte de sevraj”)

Dacă observați oricare dintre aceste semne, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a discuta cea mai bună cale de tratament pentru dumneavoastră, inclusiv momentul potrivit pentru a opri tratamentul și modul în care trebuie oprit în siguranță.

## **Copii și adolescenți**

Instanyl nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

## **Instanyl împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Instanyl poate influența sau poate fi influențat de alte medicamente.

Trebuie acordată atenție deosebită dacă sunteți sub tratament cu oricare dintre următoarele medicamente:

- Alte medicamente pentru tratarea durerii și unele analgezice pentru dureri neurologice (de exemplu gabapentină și pregabalină).
- oricare medicament care ar putea în mod normal să vă provoace somnolență (care are efect sedativ), cum sunt somnifere, medicamente sedative, de exemplu benzodiazepine sau medicamente similare, medicamente pentru tratamentul anxietății, antihistaminice sau tranchilizante, miorelaxante și gabapentinoizi (gabapentină și pregabalină). Utilizarea unor astfel de alte medicamente în același timp cu Instanyl poate provoca risc de somnolență, sedare profundă și vă poate afecta capacitatea de a respira (deprimare respiratorie), ceea ce poate duce la comă și vă poate pune viața în pericol. Din această cauză, utilizarea concomitentă trebuie avută în vedere numai atunci când alte opțiuni de tratament nu sunt posibile. Cu toate acestea, dacă medicul dumneavoastră vă prescrie Instanyl împreună cu medicamente sedative, acesta trebuie să limiteze doza și durata tratamentului concomitent. Vă rugăm să îi spuneți medicului dumneavoastră despre toate medicamentele sedative pe care le luați și să respectați cu atenție recomandările medicului dumneavoastră privind doza. Ar putea fi

- util să vă informați prietenii sau rudele, pentru ca aceștia să observe semnele și simptomele descrise mai sus. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă manifestați astfel de simptome.
- oricare medicament care ar putea avea efect asupra modului în care organismul dumneavoastră descompune Instanyl, cum sunt:
    - ritonavir, nelfinavir, amprenavir și fosamprenavir (medicamente care ajută la controlul infecției cu HIV);
    - inhibitori ai CYP3A4, cum sunt ketoconazol, itraconazol sau fluconazol (utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice);
    - troleandomicină, claritromicină sau eritromicină (medicamente pentru tratamentul infecțiilor bacteriene);
    - aprepitant (utilizat pentru senzațiade greață);
    - diltiazem și verapamil (medicamente pentru tratamentul hipertensiunii arteriale sau al bolilor de inimă).
  - medicamente denumite inhibitori de monoaminoxidază (MAO) (utilizate pentru tratamentul depresiei severe) sau dacă ați luat astfel de medicamente în ultimele 2 săptămâni.
  - riscul de reacții adverse crește dacă luați medicamente cum sunt anumite antidepressive sau antipsihotice. Instanyl poate interacționa cu aceste medicamente și puteți prezenta modificări ale stării mintale (de exemplu agitație, halucinații, comă) și alte efecte, cum sunt creștere a temperaturii corpului peste 38 °C, creștere a frecvenței bătăilor inimii, tensiune arterială oscilantă și exagerare a reflexelor, rigiditate musculară, lipsă a coordonării și/sau simptome gastro-intestinale (de exemplu greață, vărsături, diaree). Medicul dumneavoastră vă va spune dacă Instanyl este potrivit pentru dumneavoastră.
  - medicamente denumite agoniști/antagoniști parțiali, de exemplu buprenorfină, nalbufină și pentazocină (medicamente pentru tratamentul durerii). Este posibil să manifestați simptome de sindrom de sevraj (greață, vărsături, diaree, anxietate, frisoane, tremor și transpirație).
  - alte medicamente administrate pe cale nazală, în special oximetazolină, xilometazolină și medicamente asemănătoare, care sunt utilizate pentru ameliorarea congestiei nazale.

### **Utilizarea Instanyl cu alimente, băuturi și alcool etilic**

Nu consumați alcool etilic în timp ce vă aflați sub tratament cu Instanyl, deoarece acesta poate crește riscul producerii de reacții adverse periculoase.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Instanyl nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care ați discutat acest lucru cu medicul dumneavoastră.

Instanyl nu trebuie utilizat în timpul nașterii, deoarece fentanil poate provoca probleme respiratorii grave la nou-născut.

Fentanil poate trece în laptele matern și poate provoca reacții adverse la sugar. Nu luați Instanyl dacă alăptați. Nu trebuie să începeți să alăptați mai înainte de trecerea a cel puțin 5 zile de la ultima doză de Instanyl.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje în timpul tratamentului cu Instanyl. Instanyl poate produce amețală, somnolență și tulburări de vedere, simptome care vă pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

## **3. Cum să utilizați Instanyl**

Înainte de a începe tratamentul și în mod regulat în timpul tratamentului, medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră și despre ceea ce vă puteți aștepta de la utilizarea Instanyl, când și cât timp

trebuie să îl luați, când trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră și când trebuie să îl opriți (vezi și pct. 2).

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza de Instanyl este independentă de tratamentul dumneavoastră obișnuit al durerii din cancer.

Când începeți pentru prima dată să utilizați Instanyl, medicul va colabora cu dumneavoastră pentru a stabili doza care va ameliora durerea episodică intensă.

Doza inițială este de un puf de 50 micrograme într-o nară la fiecare episod de durere intensă. În timpul stabilirii dozei corecte pentru dumneavoastră, medicul vă poate instrui să treceți la o doză mai mare.

Dacă durerea episodică intensă nu este ameliorată după 10 minute, puteți utiliza în plus doar un singur puf pentru episodul curent.

În general trebuie să așteptați 4 ore înainte de a trata alt episod de durere intensă. În cazuri excepționale în care un nou episod survine mai devreme, puteți utiliza Instanyl pentru tratamentul acestuia, dar trebuie să așteptați cel puțin 2 ore înainte de administrare. Dacă aveți în mod constant epidoade de durere intensă la distanță mai mică de 4 ore unul de altul, contactați medicul, deoarece ar putea fi necesară modificarea tratamentului dumneavoastră obișnuit pentru durerea provocată de cancer.

Puteți utiliza Instanyl pentru a trata până la patru episoade de durere intensă pe zi.

Dacă prezentați mai mult de patru episoade de durere intensă pe zi, contactați medicul dumneavoastră, deoarece poate fi necesară modificarea tratamentului dumneavoastră uzual al durerii din cancer.

**Nu modificați singur doza de Instanyl sau a altor medicamente pentru durere. Modificarea dozei trebuie realizată împreună cu medicul dumneavoastră.**

Instanyl are un contor electronic de doze integrat și o perioadă de blocare între doze, pentru a reduce la minim riscul de supradozaj și a vă ajuta să îl utilizați în mod adecvat. Contorul de doze vă permite dumneavoastră și medicului dumneavoastră să monitorizați și să adaptați utilizarea. După administrarea a două doze în interval de 60 de minute, Instanyl se blochează pentru o perioadă de 2 ore, de la prima doză administrată, până când poate fi administrată o nouă doză.

Instanyl este destinat pentru utilizare nazală.

**Vă rugăm să citiți Instrucțiunile de utilizare de pe spatele acestui prospect pentru a afla cum să utilizați spray-ul nazal.**

**Dacă utilizați mai mult Instanyl decât trebuie sau credeți că cineva a utilizat Instanyl în mod accidental**

Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră, unui spital sau unității de primiri urgențe pentru evaluarea riscului și pentru recomandări dacă ați utilizat mai mult Instanyl decât ar fi trebuit.

**Simptomele supradozajului sunt:**

Somnolență, moleșeală, amețeală, temperatură scăzută a corpului, bătăi lente ale inimii, dificultăți în coordonarea mâinilor și picioarelor.

În cazurile grave, administrarea unei cantități prea mari de Instanyl poate determina comă, sedare, convulsii sau dificultăți la respirație severă (respirație foarte lentă sau superficială). Un supradozaj poate duce, de asemenea, la o afecțiune la nivelul creierului numită leucoencefalopatie toxică.

Dacă simțiți că aveți oricare dintre simptomele de mai sus trebuie să solicitați imediat asistență medicală.



### Notă pentru persoanele care îngrijesc pacienții

Dacă observați că persoana care utilizează Instanyl începe brusc să prezinte mișcări lente, dificultăți în respirație sau dacă aveți dificultăți în trezirea persoanei:

- trebuie să solicitați imediat asistență medicală de urgență.
- în timp ce așteptați ajutorul de urgență, trebuie să încercați să mențineți persoana trează vorbind cu aceasta sau scuturând-o ușor din când în când.
- dacă persoana are dificultăți de respirație, trebuie să-i solicitați să respire la fiecare 5-10 secunde.
- dacă persoana a încetat să respire, trebuie să încercați să o resuscitați până la sosirea ajutorului de urgență.

În cazul în care credeți că cineva a utilizat Instanyl în mod accidental, vă rugăm să solicitați imediat asistență medicală. Încercați să mențineți persoana trează până la sosirea ajutorului de urgență. Dacă o persoană a utilizat Instanyl în mod accidental, ar putea avea aceleași simptome ca cele descrise mai sus pentru supradozaj.

### **Dacă uitați să utilizați Instanyl**

Dacă durerea episodică intensă continuă încă, puteți să utilizați Instanyl așa cum v-a prescris medicul dumneavoastră. Dacă durerea episodică intensă s-a oprit, nu luați Instanyl până la următorul episod de durere intensă.

### **Dacă încetați să utilizați Instanyl**

Trebuie să întrerupeți utilizarea Instanyl când nu mai prezentați durere episodică intensă. Cu toate acestea, trebuie să continuați să luați medicamentele opioide obișnuite pentru a vă trata durerea din cancer. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a confirma doza corectă a medicamentului utilizat în mod obișnuit.

Puteți avea simptome de întrerupere similare cu reacții adverse posibile la Instanyl atunci când există întreruperi în tratamentul cu Instanyl. Dacă apar simptome de întrerupere, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va evalua dacă aveți nevoie de medicament pentru a reduce sau a elimina aceste simptome de sevraj.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adesea, reacțiile adverse vor înceta sau se vor reduce în intensitate la continuarea utilizării medicamentului.

### **Întrerupeți tratamentul și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, unui spital sau unei unități de primiri urgențe dacă:**

- prezentați o reacție alergică bruscă, severă, cu dificultăți de respirație, umflare, amețală, bătăi rapide ale inimii, transpirație sau pierdere a cunoștinței.
- aveți dificultăți la respirație severe.
- aveți sunet zgomotos atunci când inspirați.
- aveți durere convulsivă.
- aveți amețală extremă.

**Aceste reacții adverse pot fi foarte grave.**

Alte reacții adverse raportate după utilizarea Instanyl:

### **Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):**

Somnolență, amețală chiar cu dificultăți în menținerea echilibrului, durere de cap, iritație în gât, greață, vărsături, înroșirea feței, senzație de căldură excesivă, transpirație în exces.

**Reacții adverse mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

Insomnie, somnolență, contracții musculare spastice, senzații anormale la nivelul pielii, chiar neplăcute, modificări ale gustului, rău de mișcare, tensiune arterială mică, probleme severe de respirație, sângerări nazale, ulceratii nazale, secreții nazale, constipație, inflamație la nivelul gurii, uscăciune a gurii, durere la nivelul pielii, mâncărimi ale pielii, febră.

**Cu frecvență necunoscută** (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

Reacție alergică, cădere, diaree, convulsii (crize), pierderea cunoștinței, umflarea brațelor și a picioarelor, vederea sau auzirea de lucruri care de fapt nu există (halucinații), delir (simptomele pot include o combinație de agitație, neliniște, dezorientare, confuzie, teamă, vederea sau auzirea unor lucruri care nu sunt de fapt reale, tulburări de somn, coșmaruri), toleranță la medicament, dependență (adicție) de medicament, abuz de medicament (vezi pct. 2), oboseală, stare generală de rău, sindrom de sevraj (se poate manifesta prin apariția următoarelor reacții adverse: greață, vărsături, diaree, anxietate, frisoane, tremor și transpirație), dificultăți de respirație.

Au fost deasemenea raportate câteva cazuri de pacienți la care a apărut perforația septului nasului - structură ce separă nările.

Tratamentul de lungă durată cu fentanil în timpul sarcinii poate cauza simptome de abstință la nou-născut, care pot pune în pericol viața (vezi pct. 2).

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați episoade recurente de sângerare din nas sau disconfort nazal.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Instanyl

**Medicamentul de calmare a durerii din Instanyl este foarte puternic și poate pune în pericol viața copiilor. Instanyl nu trebuie lăsat la vederea și îndemâna copiilor. A se închide întotdeauna după utilizare, punând capacul fără filet cu sistem de închidere securizat pentru copii înapoi pe spray-ul nazal.**

Păstrați acest medicament într-un loc sigur și securizat, unde nu poate fi accesat de alte persoane. Acesta poate cauza efecte dăunătoare grave și poate fi letal pentru persoanele care pot lua acest medicament din greșeală sau în mod intenționat, atunci când nu le-a fost prescris.

Nu utilizați Instanyl după data de expirare inscripționată pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 30 °C. A se păstra spray-ul nazal în poziție verticală. A nu se congela. Dacă spray-ul nazal Instanyl este înghețat, pompa spray-ului se poate sparge. Dacă nu sunteți sigur asupra modului în care a fost păstrată pompa, trebuie să o verificați înainte de utilizare.

Instanyl care a depășit data de expirare sau care nu mai este necesar ar putea conține în continuare suficient medicament pentru a fi nociv pentru alte persoane, în special pentru copii.



Acest instrument este etichetat în conformitate cu Directiva UE privind deșeurile provenite din echipamente electrice și electronice (DEEE). Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Orice spray nazal utilizat sau neutilizat trebuie înapoiat la farmacie sau eliminat în conformitate cu cerințele locale. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Instanyl spray nazal, soluție

Substanța activă este fentanil. Conținutul este de:

50 micrograme/doză: 1 ml de soluție conține citrat de fentanil echivalent cu fentanil 500 micrograme. 1 puf (100 microlitri) conține fentanil 50 micrograme.

100 micrograme/doză: 1 ml de soluție conține citrat de fentanil echivalent cu 1000 micrograme fentanil. 1 puf (100 microlitri) conține fentanil 100 micrograme.

200 micrograme/doză: 1 ml de soluție conține citrat de fentanil citrat echivalent cu fentanil 2000 micrograme. 1 puf (100 microlitri) conține fentanil 200 micrograme.

Celelalte componente sunt dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat, fosfat disodic dihidrat și apă purificată

### Cum arată Instanyl și conținutul ambalajului

Instanyl DoseGuard este un spray nazal sub formă de soluție. Soluția este limpede și incoloră. Acesta se află într-un spray nazal cu pompă dozatoare, afișaj electronic, contor de doze, un mecanism de blocare încorporat și un capac fără filet cu sistem de închidere securizat pentru copii.

Spray-ul nazal este disponibil în trei mărimi diferite de ambalaj: 3,2 ml (echivalent cu 20 doze), 4,3 ml (echivalent cu 30 doze) și 5,3 ml (echivalent cu 40 doze).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Etichetarea celor trei concentrații de Instanyl este diferențiată prin culori:

50 micrograme/doză - etichetarea este portocalie

100 micrograme/doză - etichetarea este roșu închis

200 micrograme/doză - etichetarea este albastru-verzuie.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

**Fabricantul**

Curida AS  
Solbærvegen 5  
NO-2409 Elverum  
Norvegia

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**France**

Takeda France S.A.S  
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

**Acest prospect a fost revizuit în .**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>.

## INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE A INSTANYL

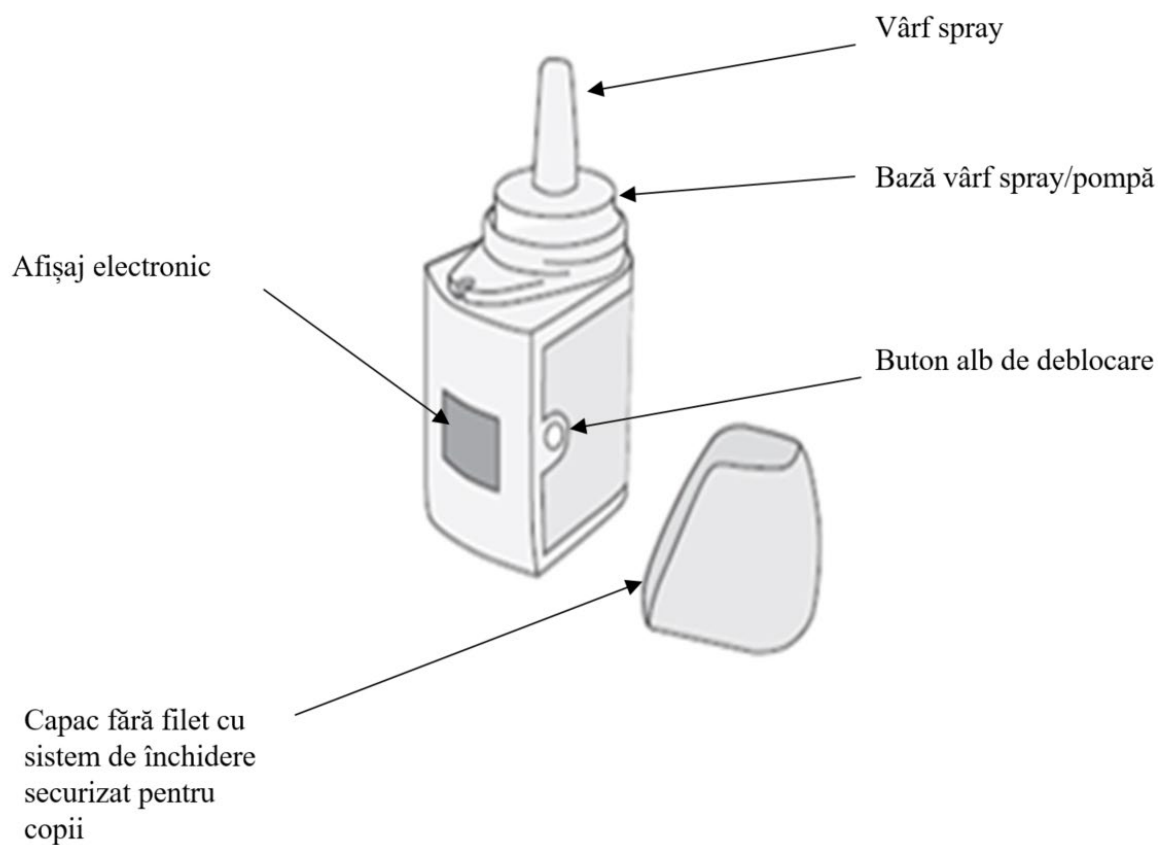
Vă rugăm să citiți cu atenție următoarele instrucțiuni pentru a afla cum să utilizați Instanyl spray nazal.

### Informații importante înainte de utilizare:

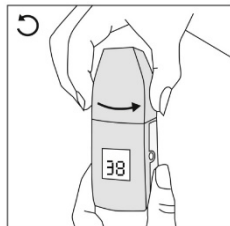
- Nu aduceți modificări dispozitivului.
- Nu permiteți pătrunderea lichidelor în dispozitiv.

### Instanyl spray nazal are:

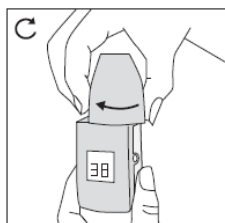
- O funcție de blocare integrată care controlează cât de des poate fi utilizat spray-ul nazal
- Un capac fără filet cu sistem de închidere securizat pentru copii, care trebuie pus pe spray-ul nazal atunci când acesta nu este utilizat
- Un afișaj electronic care:
  - arată de câte ori trebuie pompat (amorsat) medicamentul înainte de utilizare
  - arată numărul de doze rămase
  - arată dacă spray-ul nazal este blocat sau gata de utilizare



### Cum scoateți și reatașați capacul fără filet cu sistem de închidere securizat pentru copii



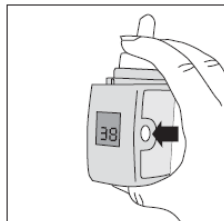
Scoateți capacul fără filet cu sistem de închidere securizat pentru copii apăsând pe ambele laturi ale capacului, apoi rotiți-l în sens antiorar și trageți-l în sus.



Pentru a reatașa capacul fără filet cu sistem de închidere securizat pentru copii, puneți-l pe vârful spray-ului nazal și rotiți-l în sens orar. Capacul fără filet cu sistem de închidere securizat pentru copii va emite un clic în momentul în care este reatașat.

**A se pune întotdeauna capacul fără filet cu sistem de închidere securizat pentru copii înapoi pe spray-ul nazal după utilizare.**

### Pregătirea Instanyl spray nazal



Înainte de a utiliza spray-ul nazal pentru prima dată, acesta trebuie amorsat până când pe afișaj apare numărul de doze. Instrucțiunile de amorsare a dispozitivului sunt prezentate mai jos („Etapile amorsării”).

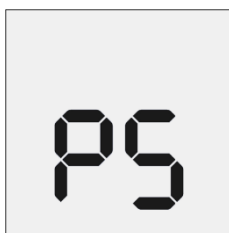
Notă: pentru a acționa pompa, puneți 2 degete pe partea superioară a oricăreia dintre laturile bazei vârfului spray-ului și puneți degetul mare sub dispozitiv, apoi strângeți.

**Avertisment: în acest proces de amorsare va fi eliminată o cantitate de medicament. Prin urmare:**

- Amorsarea trebuie să aibă loc într-un spațiu bine aerisit.
- Nu orientați spray-ul nazal spre dumneavoastră sau alte persoane.
- Nu orientați spray-ul nazal spre suprafețe și obiecte care pot intra în contact cu alte persoane, mai ales copii.
- Nu inhalați medicamentul eliminat în timpul amorsării.

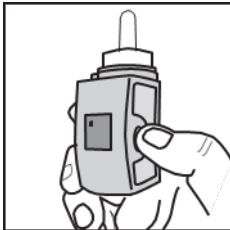
#### Etapele amorsării:

1. Apăsați și eliberați butonul alb aflat pe partea laterală a spray-ului nazal. Afișajul se va aprinde acum și va indica „P5”.





2. Țineți spray-ul nazal în poziție verticală și pulverizați o dată în aer. Pe afișaj apare acum „P4” și un simbol cu lacăt.



3. Atunci când simbolul cu lacăt începe să lumineze intermitent, apăsați și eliberați din nou butonul lateral de culoare albă; simbolul cu lacăt va dispărea de pe afișaj.



4. Țineți spray-ul nazal în poziție verticală și pulverizați încă o dată în aer. Pe afișaj va apărea acum „P3” și simbolul cu lacăt.

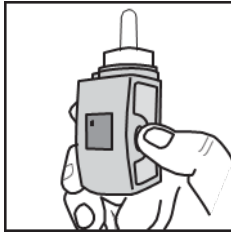


5. În momentul în care simbolul cu lacăt începe să se aprindă intermitent, apăsați și eliberați din nou butonul lateral de culoare albă; simbolul cu lacăt va dispărea de pe afișaj.

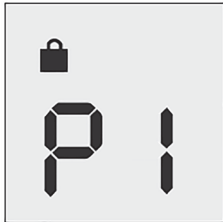


6. Țineți spray-ul nazal în poziție verticală și acționați din nou pompa acestuia în aer. Pe afișaj va apărea acum „P2” și simbolul cu lacăt.

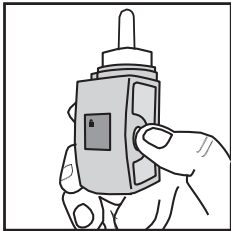




7. În momentul în care simbolul cu lacăt începe să se aprindă intermitent, apăsați și eliberați din nou butonul lateral de culoare albă; simbolul cu lacăt va dispărea de pe afișaj.



8. Țineți spray-ul nazal în poziție verticală și acționați din nou pompa acestuia în aer. Pe afișaj va apărea acum „P1” și simbolul cu lacăt.



9. În momentul în care simbolul cu lacăt începe să se aprindă intermitent, apăsați și eliberați din nou butonul lateral de culoare albă; simbolul cu lacăt va dispărea de pe afișaj.



10. Țineți spray-ul nazal în poziție verticală și acționați din nou pompa acestuia în aer. Pe afișaj va apărea acum numărul de doze din spray-ul nazal (adică 20, 30 sau 40 doze) și simbolul cu lacăt care luminează intermitent.

Spray-ul nazal este acum gata de utilizare.

Notă: în funcție de spray-ul nazal prescripția dumneavoastră medicală, numărul inițial poate fi 20, 30 sau 40.

### Reamorsarea spray-ului nazal Instanyl (după 7 zile sau mai mult)

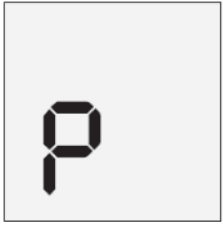


Dacă nu ați utilizat Instanyl timp de 7 zile sau mai mult, spray-ul nazal trebuie amorsat din nou prin acționarea pompei o dată înainte de administrarea următoarei doze. Acest lucru va fi indicat pe afișaj printr-un „P”.

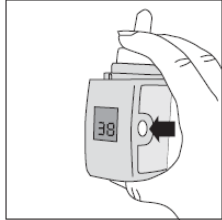


#### Etapele reamorsării:

1. Scoateți capacul fără filet.
2. Apăsați și eliberați butonul lateral de culoare albă; simbolul cu lacăt va dispărea de pe afișaj.



3. Pe afișaj va apărea un „P” fără simbolul cu lacăt, indicând că dispozitivul poate fi amorsat.



4. Țineți spray-ul nazal în poziție verticală și acționați pompa acestuia o dată în aer.

**Avertisment: în acest proces de amorsare va fi eliminată o cantitate de medicament. Prin urmare:**

- Amorsarea trebuie să aibă loc într-un spațiu bine aerisit.
- Nu orientați spray-ul nazal spre dumneavoastră sau alte persoane.
- Nu orientați spray-ul nazal spre suprafețe și obiecte care pot intra în contact cu alte persoane, mai ales copii.



5. După amorsare, pe afișaj apare numărul de doze rămase, iar spray-ul nazal este din nou gata de utilizare.

### Cum să utilizați Instanyl spray nazal

Spray-ul nazal poate fi utilizat doar atunci când simbolul cu lacăt nu este vizibil pe afișaj.



1. Suflați-vă nasul dacă îl simțiți înfundat sau dacă sunteți răcit.
2. Spălați-vă pe mâini.
3. Stați drept, așezat sau în picioare.
4. Țineți spray-ul nazal în poziție verticală.
5. Apăsați și eliberați butonul alb aflat pe partea laterală a spray-ului nazal (simbolul cu lacăt care luminează intermitent va dispărea).
6. Înclinați ușor capul în față.
7. Astupați-vă o nară apăsând cu degetul pe partea laterală a nasului și introduceți vârful spray-ului în cealaltă nară.
8. Apăsați pompa complet, cu două degete odată, în timp ce inspirați pe nas.  
Notă: veți auzi un sunet de tip „clic” în momentul în care pompa este apăsată complet și spray-ul nazal eliberează doza.
9. Pe afișaj numărul se reduce cu o unitate și simbolul cu lacăt este afișat pentru scurt timp.
10. Dacă **după 10 minute** aveți nevoie de a doua doză de Instanyl pentru a vă ameliora durerea, repetați pașii 1-8 **pentru cealaltă nară.**

11. După fiecare utilizare, curățați vârful spray-ului nazal cu un șervețel curat și apoi aruncați șervețelul.
12. Reatașați capacul fără filet cu sistem de închidere securizat pentru copii, punându-l pe vârful spray-ului nazal și rotind capacul fără filet în sens orar.

**Nu uitați să apăsați și să eliberați butonul alb de pe partea laterală înainte de a pulveriza spray-ul nazal.**

**Nu uitați niciodată să puneți capacul fără filet cu sistem de închidere securizat pentru copii la loc pe spray-ul nazal și să îl închideți după utilizare.**

**Nu uitați să țineți întotdeauna spray-ul nazal în poziție verticală.**

Spray-ul nazal permite administrarea a cel mult două doze pentru fiecare episod de durere intensă.



După a doua doză, care poate fi administrată la 10 minute după prima doză, spray-ul nazal se va bloca. Simbolul cu lacăt apare pe afișaj împreună cu un simbol cu cronometru, care arată timpul rămas din perioada de blocare înainte să puteți utiliza din nou spray-ul nazal (fiecare semn de culoare neagră echivalează cu 10 minute).

Atunci când timpul s-a scurs, simbolul cu lacăt începe să lumineze intermitent.

Spray-ul nazal este acum gata de utilizare, atunci când survine următorul episod de durere intensă.

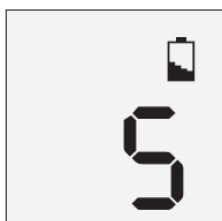
Trebuie să așteptați 4 ore înainte de tratarea următorului episod de durere intensă.

Puteți utiliza Instanyl pentru a trata până la 4 episoade de durere intensă pe zi. Dacă aveți mai mult de 4 episoade de durere intensă pe zi, trebuie să contactați medicul, deoarece este posibil să fie necesară schimbarea tratamentului dumneavoastră obișnuit pentru durerea provocată de cancer.

În momentul în care spray-ul nazal este gol, pe afișaj va apărea „0” și simbolul cu lacăt.

### **Eliminare**

Nu aruncați Instanyl spray nazal pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Orice spray nazal utilizat sau neutilizat trebuie înapoiat la farmacie sau eliminat în conformitate cu cerințele locale. Solicitați farmacistului recomandări suplimentare privind eliminarea.

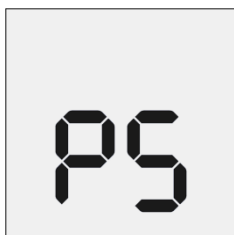


### **Nivel scăzut al bateriei**

Dacă pe afișaj apare un simbol cu baterie, aceasta înseamnă că bateria este aproape consumată. Numărul de doze de pe afișaj se va transforma în „5”. Acesta este numărul aproximativ de doze care pot fi administrate cu spray-ul nazal înainte ca bateria să aibă un nivel prea scăzut și afișajul să se stingă.

Dacă pe afișaj apare simbolul cu baterie, se recomandă să contactați medicul sau farmacistul pentru a obține un nou spray nazal.

### Explicația simbolurilor care apar pe afișajul electronic



Spray-ul nazal trebuie acționat de 5 ori (amorsat) înainte să poată fi utilizat (vezi pct. „Pregătirea Instanyl spray nazal”). După fiecare acționare, numărul de pe afișaj scade (P5, P4, P3, P2 și P1). Spray-ul nazal este pregătit în momentul în care pe afișaj apare numărul de doze (adică 20, 30 sau 40 doze).

Atunci când efectuați amorsarea citiți instrucțiunile de avertizare de mai sus privind siguranța (vezi pct. de mai sus „Etapetele amorsării”).



Spray-ul nazal nu a fost utilizat timp de 7 zile sau mai mult și trebuie amorsat din nou, acționând pompa o dată în aer, într-un spațiu bine aerisit înainte de utilizare (vezi mai jos).

Simbolul „P” va dispărea de pe afișaj atunci când spray-ul nazal este amorsat din nou.

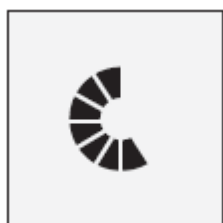
Atunci când efectuați reamorsarea citiți instrucțiunile de avertizare de mai sus privind siguranța (vezi pct. de mai sus „Etapetele reamorsării”).



Simbolul cu LACĂT

Spray-ul nazal este blocat și nu poate fi utilizat.

În momentul în care perioada de blocare s-a încheiat, simbolul cu lacăt va începe să lumineze intermitent. Simbolul cu lacăt va dispărea de pe afișaj atunci când este apăsat butonul alb de pe partea laterală a spray-ului nazal; spray-ul nazal poate fi acum utilizat din nou în momentul în care survine un episod de durere intensă.



Simbolul cu CRONOMETRU

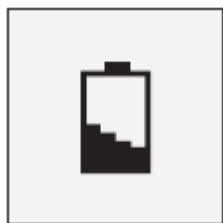
Indică timpul rămas din perioada de blocare.

Cronometrul efectuează o numărătoare inversă. Fiecare semn de culoare neagră echivalează cu 10 minute; perioada maximă de blocare este 2 ore. Se recomandă să așteptați 4 ore înainte de a trata următorul episod de durere intensă.

Simbolul cu CRONOMETRU este afișat împreună cu simbolul cu LACĂT.



Este afișat numărul de doze rămase în spray-ul nazal. După fiecare doză, numărul de pe afișaj scade. În funcție de spray-ul nazal, numărul inițial poate fi 20, 30 sau 40.



Simbolul cu BATERIE

Bateria este aproape consumată. Numărul de doze de pe afișaj se transformă în 5. Acesta este numărul aproximativ de doze care pot fi administrate cu spray-ul nazal înainte ca bateria să aibă un nivel prea scăzut și afișajul să se stingă. Bateria nu poate fi înlocuită și va trebui să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru a vă procura un nou spray nazal.

**Dacă observați că spray-ul nazal nu funcționează așa cum s-a descris la punctul „Instrucțiuni de utilizare”, adresați-vă medicului sau farmacistului.**

**ANEXA IV**

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR  
AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

## **Concluzii științifice**

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru fentanil (cale de administrare transmucoasă), concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere rapoartele din literatura științifică, raportările spontane și acțiunile anterioare întreprinse pentru alte medicamente opioide (de exemplu, plasturi transdermici cu fentanil, soluție injectabilă), PRAC consideră că medicilor și pacienților trebuie să li se comunice informații suplimentare privind Tulburarea asociată consumului de medicamente opioide (TCO). PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicamentele care conțin fentanil (cale de administrare transmucoasă) trebuie modificate în consecință.

Având în vedere rapoartele din literatura științifică, raportările spontane și acțiunile anterioare întreprinse pentru alte medicamente opioide (de exemplu, plasturi transdermici cu fentanil, soluție injectabilă), PRAC consideră că alături de informațiile despre medicament trebuie oferite informații suplimentare referitoare la depozitarea într-un loc sigur și securizat. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicamentele care conțin fentanil (cale de administrare transmucoasă) trebuie modificate în consecință

Având în vedere datele disponibile privind leucoencefalopatia toxică într-un context de supradozaj din literatura de specialitate și raportările spontane, inclusiv cazurile cu o posibilitate rezonabilă de o relație cauzală cu supradozajul cu fentanil, raportorul PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicamentele care conțin fentanil (cale de administrare transmucoasă) trebuie modificate în consecință.

După ce a analizat recomandarea PRAC, CHMP a fost de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării.

### **Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Pe baza concluziilor științifice pentru fentanil (cale de administrare transmucoasă), CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin fentanil (cale de administrare transmucoasă) este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.