ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Instanyl 50 microgramos/dosis solución para pulverización nasal
Instanyl 100 microgramos/dosis solución para pulverización nasal
Instanyl 200 microgramos/dosis solución para pulverización nasal

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Instanyl 50 microgramos/dosis solución para pulverización nasal
Cada ml de solución contiene citrato de fentanilo equivalente a 500 microgramos de fentanilo.
1 dosis (100 microlitros) contiene 50 microgramos de fentanilo.

Instanyl 100 microgramos/dosis solución para pulverización nasal
Cada ml de solución contiene citrato de fentanilo equivalente a 1000 microgramos de fentanilo.
1 dosis (100 microlitros) contiene 100 microgramos de fentanilo.

Instanyl 200 microgramos/dosis solución para pulverización nasal
Cada ml de solución contiene citrato de fentanilo equivalente a 2000 microgramos de fentanilo.
1 dosis (100 microlitros) contiene 200 microgramos de fentanilo.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para pulverización nasal (pulverizador nasal).
Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Instanyl está indicado para el tratamiento del dolor irruptivo en adultos que ya reciben tratamiento de mantenimiento con opioides para el dolor crónico oncológico. El dolor irruptivo es una exacerbación transitoria del dolor que se produce sobre una base de dolor persistente controlado por otros medios. Los pacientes en tratamiento de mantenimiento con opioides son los que reciben al menos 60 mg de morfina oral al día, al menos 25 microgramos de fentanilo transdérmico cada hora, al menos 30 mg de oxicodona al día, al menos 8 mg de hidromorfona al día o una dosis equianalgésica de otro opioide durante un mínimo de una semana

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser instaurado y seguido bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de opioides en pacientes oncológicos. Los médicos deben considerar el riesgo de abuso, mal uso, adicción y sobredosis de fentanilo (ver sección 4.4).

Posología

Se deberá titular una dosis de forma individual hasta obtener una analgesia adecuada con reacciones adversas tolerables. Durante el proceso de titulación se realizará una estrecha monitorización a los pacientes.
La titulación a dosis más altas requiere la intervención de un profesional sanitario. Si no hay un control del dolor adecuado, se debe considerar la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia y progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).

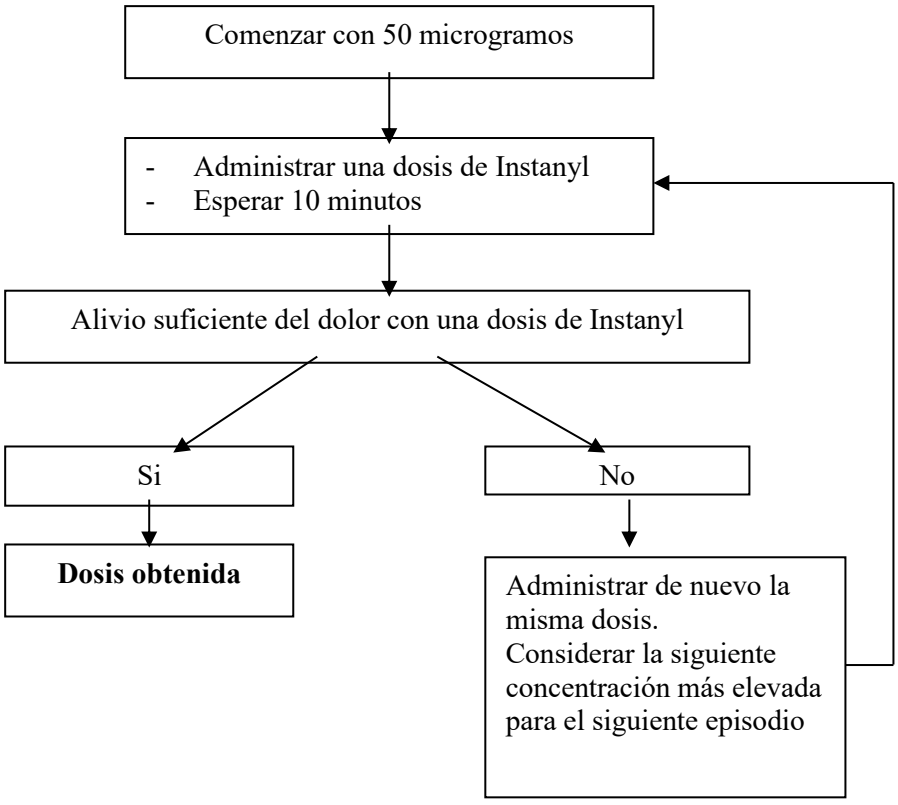
En los ensayos clínicos la dosis de Instanyl utilizada para el tratamiento del dolor irruptivo fue independiente de la dosis diaria de mantenimiento con opioides (ver sección 5.1).

Dosis diaria máxima: tratamiento de un máximo de cuatro episodios de dolor irruptivo, administrándose en cada episodio un máximo de dos dosis, con una separación entre ambas de al menos 10 minutos.

Durante la titulación y el tratamiento de mantenimiento, el paciente debe esperar 4 horas antes de tratar con Instanyl otro episodio de dolor irruptivo. En ocasiones excepcionales, cuando se produce un nuevo episodio antes de esas 4 horas, los pacientes pueden tratar este episodio con Instanyl, pero deben esperar al menos 2 horas antes de hacerlo. Se debe considerar ajustar la dosis del tratamiento opioide de base, después de una nueva evaluación del dolor, si el paciente presenta con frecuencia episodios de dolor irruptivo que están separados por menos de 4 horas o más de cuatro episodios de dolor irruptivo en 24 horas.

Titulación de la dosis
Antes de la titulación de Instanyl, se confirmará que el dolor de base persistente está controlado mediante terapia crónica con opioides y que no padecen más de cuatro episodios de dolor irruptivo al día.

Método de titulación
La concentración inicial debe ser una dosis de 50 microgramos en una fosa nasal, titulando, hacia dosis superiores según sea necesario dentro del rango de concentraciones disponibles (50, 100 y 200 microgramos). Si no se consigue la analgesia adecuada, se puede administrar de nuevo la misma dosis una vez transcurridos un mínimo de 10 minutos. Cada etapa de titulación (concentración de la dosis) se debe evaluar en varios episodios.



Tratamiento de mantenimiento
Una vez se ha establecido la dosis de acuerdo con las etapas descritas anteriormente, se debe mantener al paciente con esta concentración de Instanyl. Si el paciente experimenta un alivio insuficiente del dolor se puede administrar de nuevo la misma dosis una vez transcurridos un mínimo de 10 minutos.

Ajuste de la dosis
En general, se debe aumentar la concentración de mantenimiento con Instanyl cuando un paciente requiera más de una dosis por episodio de dolor irruptivo durante varios episodios consecutivos.
Se debe considerar ajustar la dosis del tratamiento opioide de base, después de una nueva evaluación del dolor, si el paciente presenta con frecuencia episodios de dolor irruptivo separados por menos de 4 horas o más de cuatro episodios de dolor irruptivo cada 24 horas.

Si las reacciones adversas son intolerables o persistentes, se debe reducir la dosis o bien reemplazar el tratamiento con Instanyl por otros analgésicos.

Duración y objetivos del tratamiento
Antes de iniciar el tratamiento con Instanyl, debe acordarse con el paciente una estrategia de tratamiento que incluya su duración y objetivos, así como un plan para el final del tratamiento, de conformidad con las pautas de tratamiento del dolor. Durante el tratamiento, debe haber contactos frecuentes entre el médico y el paciente para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, considerar su interrupción y ajustar las dosis en caso necesario. En ausencia de un control adecuado del dolor, debe considerarse la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia o progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4). Instanyl no debe usarse más tiempo del necesario.

Interrupción del tratamiento
Se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Instanyl si el paciente deja de padecer episodios de dolor irruptivo. El tratamiento para el dolor de base persistente se debe mantener según lo prescrito. En caso de que sea necesario interrumpir el tratamiento con opioides, se realizará un estrecho control médico al paciente para evitar los efectos repentinos de la retirada, ya que los opioides requieren una reducción gradual de la dosis.

<u>Poblaciones especiales</u>

Pacientes de edad avanzada y caquécticos
Se dispone de datos escasos sobre la farmacocinética, eficacia y seguridad del uso de Instanyl en pacientes mayores de 65 años de edad. Los pacientes de edad avanzada pueden padecer una reducción del aclaramiento, una semivida más prolongada y una mayor sensibilidad al fentanilo que pacientes más jóvenes. Se dispone de datos limitados sobre farmacocinética para el uso de fentanilo en pacientes caquécticos (debilitados). Los pacientes caquécticos pueden padecer una reducción del aclaramiento de fentanilo. Por lo tanto, se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes de edad avanzada, caquécticos o debilitados.
En los ensayos clínicos, los pacientes de edad avanzada mostraron tendencia a una titulación de dosis efectiva más baja que los pacientes de 65 años de edad. Se debe tener especial precaución en el ajuste de dosis de Instanyl en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática
Se debe administrar Instanyl con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal
Se debe administrar Instanyl con precaución en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (ver sección 4.4).

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Instanyl en niños menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Forma de administración:

Instanyl se administra únicamente por vía nasal.
Se recomienda que el paciente permanezca sentado o de pie en posición erguida cuando se administre Instanyl.
Después de cada utilización es necesario limpiar el extremo del pulverizador nasal.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento
Antes de utilizar Instanyl por primera vez, se debe preparar el pulverizador nasal hasta que aparezca una vaporización fina; normalmente se necesitan de 3 a 4 pulsaciones del pulverizador nasal.

Si el medicamento no se ha utilizado durante un periodo de más de 7 días, se debe pulsar el pulverizador nasal una vez para eliminar el medicamento sobrante antes de administrar la siguiente dosis.

Durante el proceso de cebado se expulsará parte del medicamento. En consecuencia, se debe instruir al paciente para que ese proceso se realice en zonas bien ventiladas, apuntando lejos de sí o de otras personas, y lejos de superficies u objetos que puedan entrar en contacto con otras personas, en especial niños.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Pacientes que no estén en tratamiento de mantenimiento con opioides, por el mayor riesgo de depresión respiratoria.
Tratamiento del dolor agudo distinto al dolor irruptivo.
Pacientes en tratamiento con medicamentos que contengan oxibato de sodio.
Depresión respiratoria grave o enfermedades pulmonares obstructivas graves.
Radioterapia facial previa
Episodios recurrentes de epistaxis (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debido a los riesgos asociados a la exposición accidental, el uso indebido y el abuso, incluida la muerte, se debe aconsejar a los pacientes y a sus cuidadores que mantengan Instanyl en un lugar seguro y protegido al que no puedan acceder otras personas.

Depresión respiratoria

Fentanilo puede provocar depresión respiratoria clínicamente significativa y, por tanto, este efecto se debe vigilar en los pacientes. Los pacientes con dolor que reciben tratamiento crónico con opioides desarrollan tolerancia a la depresión respiratoria, por lo tanto, en estos pacientes puede reducirse el riesgo de depresión respiratoria. El uso concomitante de depresores del sistema nervioso central puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria (ver sección 4.5).

Enfermedad pulmonar crónica

En pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, fentanilo puede tener reacciones adversas más graves. En estos pacientes, los opioides pueden disminuir el impulso respiratorio.

Riesgo generado por el uso concomitante de sedantes, como las benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados

El uso concomitante de Instanyl y sedantes, como las benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados, puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y la muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de estos sedantes se debe reservar a aquellos pacientes para los que no existan otras opciones de tratamiento. Si se decide prescribir la administración concomitante de

Instanyl con sedantes, se debe utilizar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible. Los pacientes deben someterse a un seguimiento exhaustivo para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que estén al corriente de estos síntomas (ver sección 4.5).

Deterioro de la función hepática o renal

Fentanilo deberá ser administrado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal de moderada a grave. No se ha evaluado la influencia de la insuficiencia hepática y renal en la farmacocinética de Instanyl; no obstante, cuando se administra por vía intravenosa, el aclaramiento de fentanilo se ve alterado debido a la insuficiencia hepática y renal causada por cambios en el aclaramiento metabólico y proteínas plasmáticas.

Aumento de la presión intracraneal

Fentanilo deberá ser utilizado con precaución en pacientes que muestren evidencia de presión intracraneal elevada, trastorno de la consciencia o coma.
Instanyl se deberá utilizar con precaución en pacientes con tumor cerebral o traumatismo craneal.

Cardiopatías

El uso de fentanilo puede asociarse a bradicardia. Por lo tanto, fentanilo deberá utilizarse con precaución en pacientes con bradiarritmias previas o ya existentes. Los opioides pueden causar hipotensión, especialmente en pacientes con hipovolemia. Instanyl deberá ser administrado con precaución en pacientes con hipotensión y/o hipovolemia.

Síndrome serotoninérgico

Se recomienda precaución cuando Instanyl se administre de forma concomitante con medicamentos que afecten a los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos.

El desarrollo de un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal puede aparecer con el uso concomitante de medicamentos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), y con medicamentos que afectan al metabolismo de la serotonina (incluidos los inhibidores de la monoamino oxidasa [IMAO]). Esto puede ocurrir con la dosis recomendada.

El síndrome serotoninérgico puede incluir cambios en el estado mental (p. ej., agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (p. ej., taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), anomalías neuromusculares (p. ej., hiperreflexia, descoordinación, rigidez) y/o síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea).

Si se sospecha de un síndrome serotoninérgico, debe suspenderse el tratamiento con Instanyl.

Hiperalgesia

Como ocurre con otros opioides, en caso de un control del dolor insuficiente en respuesta a un aumento de la dosis de fentanilo, se debe considerar la posibilidad de hiperalgesia inducida por opioides. Puede estar indicada la reducción de la dosis de fentanilo o la suspensión o revisión del tratamiento con fentanilo

Afecciones nasales

Si el paciente experimenta episodios repetidos de epistaxis o molestias nasales durante el tratamiento con Instanyl, se deberá considerar una vía de administración alternativa para tratar el dolor irruptivo.

Resfriado común

La exposición general a fentanilo en pacientes con resfriado común sin tratamiento previo con un vasoconstrictor nasal es comparable a la obtenida en sujetos sanos. Para el uso concomitante de vasoconstrictores nasales ver sección 4.5.

Tolerancia y trastorno por consumo de opioides (abuso y dependencia)

Pueden desarrollarse tolerancia y dependencia física y/o psicológica tras la administración repetida de opioides como fentanilo.

El uso repetido de Instanyl puede causar trastorno por consumo de opioides (TCO). El riesgo de TCO es mayor con dosis más altas y con una duración más prolongada del tratamiento con opioides. El abuso o el mal uso intencionado de Instanyl puede provocar sobredosis y/o la muerte. El riesgo de desarrollar TCO aumenta en pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (entre otros, el trastorno por consumo de alcohol), en fumadores actuales o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos psíquicos (por ejemplo, depresión mayor, ansiedad y trastornos de personalidad).

Antes de iniciar el tratamiento con Instanyl y durante el tratamiento, deben acordarse con el paciente los objetivos del tratamiento y un plan de interrupción del tratamiento (ver sección 4.2). Antes y durante el tratamiento, también deberá informarse al paciente de los riesgos y signos del TCO. Se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico si aparecen estos signos.

Debe realizarse un seguimiento de los pacientes para detectar signos de consumo de drogas (por ejemplo, solicitudes demasiado precoces de reposición). Esto incluye la revisión de los psicotrópicos y los opioides concomitantes (como las benzodiazepinas). En el caso de los pacientes con signos y síntomas de TCO, se debe considerar la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones.

Síntomas de abstinencia

Los síntomas de abstinencia se pueden desencadenar al administrar sustancias con actividad antagonista de opioides, ej. naloxona, o analgésicos mixtos agonista/antagonista (ej. pentazocina, butorfanol, buprenorfina, nalbufina).

Trastornos respiratorios del sueño

Los opioides pueden provocar trastornos respiratorios del sueño, entre los que se incluye la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia del sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS en función de la dosis administrada. Valore la posibilidad de disminuir la dosis total de opioides en pacientes con ACS.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso concomitante de medicamentos que contengan oxibato de sodio y fentanilo está contraindicado (ver sección 4.3).

La administración concomitante de fentanilo con un fármaco serotoninérgico, como un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO), puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico, un trastorno potencialmente mortal.

No se recomienda el uso de Instanyl en pacientes que han sido tratados con inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAOs) en los 14 días previos debido a que se ha notificado un aumento grave e impredecible de la potencia analgésica de los opioides con inhibidores IMAO.

Fentanilo se metaboliza principalmente por medio del sistema isoenzimático humano citocromo P450 3A4 (CYP3A4), por lo que pueden producirse interacciones cuando Instanyl se administra conjuntamente con medicamentos que afectan a la actividad de CYP3A4. La administración conjunta con medicamentos que inducen la actividad CYP3A4 puede reducir la eficacia de Instanyl. El uso concomitante de Instanyl e inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej. ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomicina, claritromicina y nelfinavir) o inhibidores moderados de CYP3A4 (p. ej., amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir y verapamilo) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fentanilo, lo que puede causar reacciones adversas graves al fármaco, incluyendo la depresión respiratoria mortal.
Se deberá monitorizar durante un periodo de tiempo prolongado a los pacientes que reciban Instanyl de forma concomitante con inhibidores moderados o fuertes de CYP3A4. El incremento de dosis se deberá realizar con precaución.

En un estudio de interacción farmacocinética se ha demostrado que la concentración plasmática máxima de fentanilo administrado por vía nasal se reducía en aproximadamente un 50% con el uso concomitante de oximetazolina, mientras que el tiempo en alcanzar la $C_{máx}$ ($T_{máx}$) se duplicaba. Esto puede disminuir la eficacia de Instanyl. Se recomienda evitar el uso concomitante con descongestionantes nasales (ver sección 5.2).

El uso concomitante de Instanyl con otros depresores del sistema nervioso central (incluyendo opioides, sedantes, hipnóticos, anestésicos generales, fenotiazinas, tranquilizantes, antihistamínicos sedantes y alcohol), relajantes musculares y gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) puede potenciar los efectos depresores, tales como hipoventilación, hipotensión, sedación profunda, depresión respiratoria, coma o la muerte. Por lo tanto, el uso de estos medicamentos de forma simultánea con Instanyl requiere observación y atención especial del paciente.

El uso concomitante de opioides con sedantes, como las benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados, potencia el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte como consecuencia del efecto depresor aditivo del sistema nervioso central. Tanto la dosis como la duración del uso concomitante deben limitarse (ver sección 4.4).

No se recomienda el uso concomitante de agonistas/antagonistas parciales de opioides (ej. buprenorfina, nalbufina, pentazocina). Estos fármacos tienen una elevada afinidad por los receptores de los opioides pero con una actividad intrínseca relativamente baja, por lo que antagonizan parcialmente el efecto analgésico de fentanilo, y pueden inducir síntomas de abstinencia en los pacientes dependientes de opioides.

En los ensayos clínicos no se ha evaluado el uso concomitante de Instanyl con otros medicamentos (diferentes a oximetazolina) administrados por vía nasal. Se recomienda valorar formas de administración alternativas para el tratamiento simultáneo de otras enfermedades que puedan tratarse por vía nasal.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes relativos al uso de fentanilo en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. No debería utilizarse Instanyl en mujeres embarazadas, a menos que fuese claramente necesario y si los beneficios superan los riesgos.

Después de un tratamiento a largo plazo, fentanilo puede producir síndrome de abstinencia en el recién nacido. Se recomienda no utilizar fentanilo durante el periodo de dilatación y parto (incluso por cesárea) debido a que fentanilo atraviesa la placenta y puede causar depresión respiratoria en el recién nacido (neonato). En el caso de haber administrado Instanyl, deberá estar disponible fácilmente un antídoto para el niño.

Lactancia

El fentanilo se excreta a través de la leche materna y puede causar sedación y depresión respiratoria en el lactante. El fentanilo no debe usarse durante la lactancia, no pudiendo reiniciarse la lactancia hasta transcurridos como mínimo 5 días desde la última administración de fentanilo.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre la fertilidad en humanos. En estudios con animales, la fertilidad en machos y hembras se vio afectada a dosis que producen sedación (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. No obstante, los analgésicos opioides son conocidos por disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para conducir o utilizar máquinas. Debe aconsejarse a los pacientes tratados con Instanyl que no conduzcan ni manejen maquinaria. Instanyl puede causar somnolencia, mareo, alteraciones visuales u otras reacciones adversas que pueden afectar a la capacidad de conducir o manejar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Con Instanyl deben esperarse las reacciones adversas típicas de los opioides. Con frecuencia, la mayoría desaparecerá o disminuirá en intensidad con el uso mantenido del medicamento. Las reacciones adversas más graves son depresión respiratoria (que puede conducir a apnea o parada respiratoria), depresión circulatoria, hipotensión y shock, por lo que se deberá hacer un estrecho seguimiento a todos los pacientes.

En la tabla siguiente se incluyen las reacciones adversas relacionadas según los ensayos clínicos con el tratamiento con Instanyl.

Tabla de reacciones adversas

Para clasificar las reacciones adversas por frecuencia de aparición se utilizan las siguientes categorías: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); y muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).
Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con Instanyl y/u otros compuestos que contienen fentanilo procedentes de ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización.

Clasificación por órganos y Sistemas	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Frecuencia no conocida**
Trastornos del sistema inmunológico			Choque anafiláctico, reacción anafiláctica, hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Alucinaciones, delirio, dependencia de drogas (adicción), abuso de drogas
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, mareos, cefalea	Sedación, mioclonía, parestesia, disestesia, disgeusia	Convulsiones, pérdida del conocimiento

Clasificación por órganos y Sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Cinetosis	
Trastornos cardiacos		Hipotensión	
Trastornos vasculares	Rubor, sofoco		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Irritación de garganta	Depresión respiratoria, epistaxis, úlcera nasal, rinorrea	Perforación del tabique nasal, disnea
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Estreñimiento, estomatitis, boca seca	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis	Dolor cutáneo, prurito	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Pirexia	Fatiga, malestar general, edema periférico, síndrome de abstinencia*, síndrome de abstinencia neonatal, tolerancia farmacológica
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Caídas

* Se han observado síntomas de síndrome de abstinencia de opioides como náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad, escalofríos, temblores y sudoración con la administración de fentanilo por vía transmucosa.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Tolerancia
Puede aparecer tolerancia con el uso repetido.

Dependencia farmacológica
El uso repetido de Instanyl puede provocar dependencia farmacológica, incluso a dosis terapéuticas. El riesgo de dependencia farmacológica puede variar en función de los factores de riesgo individuales del paciente, la dosis y la duración del tratamiento con opioides (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Síntomas

Los signos y síntomas de sobredosis con fentanilo son una extensión de sus acciones farmacológicas, ej. letargia, coma y depresión respiratoria grave. Otros signos pueden ser hipotermia, disminución del tono muscular, bradicardia e hipotensión. Los signos de toxicidad son sedación profunda, ataxia, miosis, convulsiones y depresión respiratoria que es el síntoma principal. También se ha observado leucoencefalopatía tóxica en casos de sobredosis de fentanilo.

Se han observado casos de respiración de Cheyne-Stokes en situaciones de sobredosis de fentanilo, en especial, en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca.

Tratamiento

Se deberán tomar medidas urgentes para el tratamiento de la depresión respiratoria, como la estimulación física o verbal del paciente. Estas medidas pueden continuarse con la administración de un antagonista específico de los opioides como naloxona. La depresión respiratoria después de una sobredosis puede durar más que la acción del antagonista de opioides. La semivida del antagonista puede ser breve, por lo que podría ser necesaria una administración repetida o una infusión continua. La inversión del efecto narcótico puede dar lugar a dolor agudo y liberación de catecolaminas.

Si la situación clínica lo requiere, se fijará y mantendrá una abertura en las vías respiratorias a través de un conducto orofaríngeo o tubo endotraqueal, y se deberá administrar el oxígeno así como mantener una respiración asistida y controlada, según proceda. Se deberá mantener una temperatura corporal y una toma de líquidos adecuada.

Si se produce hipotensión grave o persistente, se considerará la hipovolemia y se tratará la afección con la administración adecuada de líquidos por vía parenteral.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Analgésicos; opioides. Código ATC: N02AB03

Mecanismo de acción

Fentanilo es un analgésico opioide con afinidad fundamentalmente por el receptor μ de los opioides, actuando como agonista puro y con baja afinidad por los receptores de opioides δ y κ. La acción terapéutica principal es la analgesia. Los efectos farmacológicos secundarios son depresión respiratoria, bradicardia, hipotermia, estreñimiento, miosis, dependencia física y euforia.

Eficacia clínica y seguridad

Se ha valorado la eficacia y seguridad de Instanyl (50, 100 y 200 microgramos) frente a placebo en dos estudios pivotales, aleatorizados, doble ciego, cruzados y controlados, en 279 pacientes oncológicos adultos (32-86 años de edad) y con tolerancia a los opioides y que padecían dolor irruptivo. Los pacientes sufrían un promedio de 1 a 4 episodios diarios mientras recibían tratamiento de mantenimiento con opioides. En el segundo estudio pivotal los pacientes habían participado previamente en el estudio farmacocinético de Instanyl o en el primer estudio pivotal.

Los estudios clínicos mostraron la eficacia y seguridad de Instanyl. No se ha establecido una relación clara entre la dosis del opioide de base y la dosis de Instanyl. No obstante, en el segundo estudio pivotal los pacientes que recibieron baja dosis de mantenimiento con opioide mostraron tendencia a conseguir un alivio efectivo del dolor con una dosis menor de Instanyl, comparado con los pacientes que recibían dosis de mantenimiento con opioide superiores. Esto se observó con mayor claridad en los pacientes que recibieron Instanyl 50 microgramos.
En los ensayos clínicos en pacientes oncológicos las concentraciones más frecuentes utilizadas fueron de 100 y de 200 microgramos; sin embargo, se debe titular la dosis óptima de Instanyl para el tratamiento del dolor irruptivo en pacientes oncológicos (ver sección 4.2).

Las tres dosis de Instanyl demostraron de forma estadísticamente significativa ($p< 0,001$) una elevada diferencia de la intensidad de dolor a los 10 minutos (DID10) frente a placebo. Además, Instanyl fue significativamente superior a placebo en el alivio del dolor irruptivo a los 10, 20, 40, y 60 minutos después de la administración. Los resultados de la suma de las diferencias de la intensidad del dolor

(DID) a los 60 minutos ($SDID_{0-60}$) mostraron que todas las dosis de Instanyl tenían resultados $SDID_{0-60}$ significativamente más elevados frente a placebo ($p< 0,001$), lo que demuestra un mejor alivio del dolor con Instanyl que con placebo durante 60 minutos.

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de Instanyl en pacientes tratados con el medicamento al iniciarse un episodio de dolor irruptivo. Instanyl no deberá utilizarse como preventivo.

La experiencia clínica con Instanyl en pacientes con tratamiento con opioide de base equivalente a ≥ 500 mg/día de morfina o ≥ 200 microgramos/hora de fentanilo transdérmico es limitada.

Dosis superiores a 400 microgramos de Instanyl no han sido evaluadas en ensayos clínicos.

Los opioides pueden influir en los ejes hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal o gonadal. Entre los cambios observados están el aumento de prolactina sérica y la disminución del cortisol y la testosterona plasmáticos. Puede haber signos y síntomas clínicos manifiestos como consecuencia de estos cambios hormonales.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Fentanilo es muy lipofílico. Fentanilo muestra tres cinéticas de distribución compartimental. Los datos en animales muestran que después de la absorción, fentanilo se distribuye rápidamente al cerebro, corazón, pulmones, riñones y bazo seguido de una redistribución más lenta a músculos y tejido adiposo. La unión a proteínas plasmáticas de fentanilo es aproximadamente del 80%. La biodisponibilidad absoluta de Instanyl es aproximadamente del 89%.
Los datos clínicos muestran que fentanilo se absorbe muy rápidamente a través de la mucosa nasal. La administración de Instanyl en dosis únicas en el intervalo de 50 a 200 microgramos de fentanilo por dosis en pacientes oncológicos con tolerancia a los opioides produce rápidamente un nivel de $C_{máx}$ de 0,35 a 1,2 ng/ml. La correspondiente mediana de $T_{máx}$ es de 12-15 minutos. Aun así, en un estudio en voluntarios sanos sobre la proporcionalidad de la dosis se observaron valores más altos de $T_{máx}$.

Distribución

Tras la administración intravenosa de fentanilo la semivida de distribución inicial es de aproximadamente 6 minutos y se observa una semivida similar a ésta después de la administración nasal de Instanyl. La semivida de eliminación de fentanilo en pacientes oncológicos es aproximadamente de 3-4 horas.

Biotransformación

Fentanilo se metaboliza principalmente en el hígado a través del sistema CYP3A4. El metabolito principal, norfentanilo, es inactivo.

Eliminación

Aproximadamente el 75% de fentanilo se excreta por la orina, en su mayor parte como metabolitos inactivos, y con menos del 10% como principio activo inalterado. Aproximadamente el 9% de la cantidad administrada se recupera en las heces, principalmente como metabolitos.

Linealidad/No linealidad

Instanyl muestra una cinética lineal. La linealidad de la dosis de 50 microgramos a 400 microgramos de Instanyl se ha demostrado en sujetos sanos.
Se realizó un estudio de interacción medicamentosa con un vasoconstrictor nasal (oximetazolina). Los sujetos con rinitis alérgica recibieron oximetazolina por pulverización nasal una hora antes de Instanyl. Se observó que la biodisponibilidad (AUC) de fentanilo era comparable con y sin oximetazolina,

mientras que la $C_{máx}$ de fentanilo disminuyó y el $T_{máx}$ aumentó al doble cuando se administraba oximetazolina. La exposición total a fentanilo en pacientes con rinitis alérgica sin tratamiento previo con un vasoconstrictor nasal es comparable a la observada en sujetos sanos. Se deberá evitar el uso de un vasoconstrictor nasal de forma concomitante (ver sección 4.5).

Bioequivalencia

Un estudio farmacocinético ha mostrado que el pulverizador nasal Instanyl de dosis unitaria y el de dosis múltiple son bioequivalentes.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y carcinogenicidad.

En un estudio de fertilidad y desarrollo embriogénico precoz en ratas, se observó un efecto relacionado con la rata macho a altas dosis (300 µg/Kg/día, c.s.), que fue consistente con los efectos sedantes de fentanilo en estudios previos realizados en animales. Además, estudios con ratas hembra revelaron una disminución de la fertilidad y una mayor mortalidad embrionaria. Estudios más recientes mostraron que los efectos sobre los embriones se debieron a la toxicidad materna y no a efectos directos de las sustancias sobre el desarrollo embrionario. En un estudio del desarrollo pre y posnatal, el índice de supervivencia se redujo de forma significativa a dosis en las cuales se había producido una reducción del peso materno. Este efecto puede ser debido a alteración de los cuidados en la madre o a un efecto directo de fentanilo sobre las crías. No se observaron efectos sobre el desarrollo somático y de conducta de la descendencia. No se han demostrado efectos teratogénicos.

Los estudios de tolerancia local con Instanyl en minicerdos demostraron que la administración de Instanyl fue bien tolerada.

Los estudios de carcinogenicidad (bioensayo dérmico alternativo de 26 semanas en ratones transgénicos Tg.AC; estudio de carcinogenicidad subcutánea de 2 años en ratas) con fentanilo no pusieron de manifiesto ningún hallazgo indicativo de potencial oncogénico. La evaluación de los cortes laminares de cerebro del estudio de carcinogenicidad en ratas mostró lesiones cerebrales en los animales tratados con dosis altas de citrato de fentanilo. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato de sodio dihidrogenado dihidrato
Fosfato disódico dihidratado.
Agua purificada.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30 ºC.

No congelar.
Conservar el dispositivo en posición vertical.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco (vidrio marrón Tipo I) con bomba dosificadora y tapa protectora acondicionado en una caja resistente a niños.

Disponible en las siguientes presentaciones:

Instanyl 50 microgramos/dosis solución para pulverización nasal
1,8 ml con 0,90 mg de fentanilo, que contienen 10 dosis de 50 microgramos
2,9 ml con 1,45 mg de fentanilo, que contienen 20 dosis de 50 microgramos
5,0 ml con 2,50 mg de fentanilo, que contienen 40 dosis de 50 microgramos

Instanyl 100 microgramos/dosis solución para pulverización nasal
1,8 ml con 1,80 mg de fentanilo, que contienen 10 dosis de 100 microgramos
2,9 ml con 2,90 mg de fentanilo, que contienen 20 dosis de 100 microgramos
5,0 ml con 5,00 mg de fentanilo, que contienen 40 dosis de 100 microgramos

Instanyl 200 microgramos/dosis solución para pulverización nasal
1,8 ml con 3,60 mg de fentanilo, que contienen 10 dosis de 200 microgramos
2,9 ml con 5,80 mg de fentanilo, que contienen 20 dosis de 200 microgramos
5,0 ml con 10,00 mg de fentanilo, que contienen 40 dosis de 200 microgramos

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Debido al posible abuso de fentanilo y a la posible cantidad de solución remanente, las soluciones para pulverización nasal utilizadas y no utilizadas deben ser devueltas sistemáticamente de forma correcta en la caja exterior resistente a niños y ser eliminadas, de acuerdo con la normativa local, o devolverse a la farmacia.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Istituto Gentili S.r.l.
Via San Giuseppe Cottolengo 15
20143 Milano
Italia

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Instanyl 50 microgramos/dosis solución para pulverización nasal
EU/1/09/531/001-003

Instanyl 100 microgramos/dosis solución para pulverización nasal
EU/1/09/531/004-006

Instanyl 200 microgramos/dosis solución para pulverización nasal
EU/1/09/531/007-009

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20 Julio 2009
Fecha de la última renovación: 01 Julio 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Instanyl 50 microgramos solución para pulverización nasal en envase unidosis
Instanyl 100 microgramos solución para pulverización nasal en envase unidosis
Instanyl 200 microgramos solución para pulverización nasal en envase unidosis

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Instanyl 50 microgramos solución para pulverización nasal en envase unidosis
Cada envase unidosis contiene una dosis (100 microlitros) de citrato de fentanilo equivalente a 50 microgramos de fentanilo.

Instanyl 100 microgramos solución para pulverización nasal en envase unidosis
Cada envase unidosis contiene una dosis (100 microlitros) de citrato de fentanilo equivalente a 100 microgramos de fentanilo.

Instanyl 200 microgramos solución para pulverización nasal en envase unidosis
Cada envase unidosis contiene una dosis (100 microlitros) de citrato de fentanilo equivalente a 200 microgramos de fentanilo.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para pulverización nasal (pulverizador nasal).
Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Instanyl está indicado para el tratamiento del dolor irruptivo en adultos que ya reciben tratamiento de mantenimiento con opioides para el dolor crónico oncológico. El dolor irruptivo es una exacerbación transitoria del dolor que se produce sobre una base de dolor persistente controlado por otros medios. Los pacientes en tratamiento de mantenimiento con opioides son los que reciben al menos 60 mg de morfina oral al día, al menos 25 microgramos de fentanilo transdérmico cada hora, al menos 30 mg de oxicodona al día, al menos 8 mg de hidromorfona al día o una dosis equianalgésica de otro opioide durante un mínimo de una semana

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser instaurado y seguido bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de opioides en pacientes oncológicos. Los médicos deben considerar el riesgo de abuso, mal uso, adicción y sobredosis de fentanilo (ver sección 4.4).

Posología

Se deberá titular una dosis de forma individual hasta obtener una analgesia adecuada con reacciones adversas tolerables. Durante el proceso de titulación se realizará una estrecha monitorización a los pacientes.
La titulación a dosis más altas requiere la intervención de un profesional sanitario. Si no hay un control del dolor adecuado, se debe considerar la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia y progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).

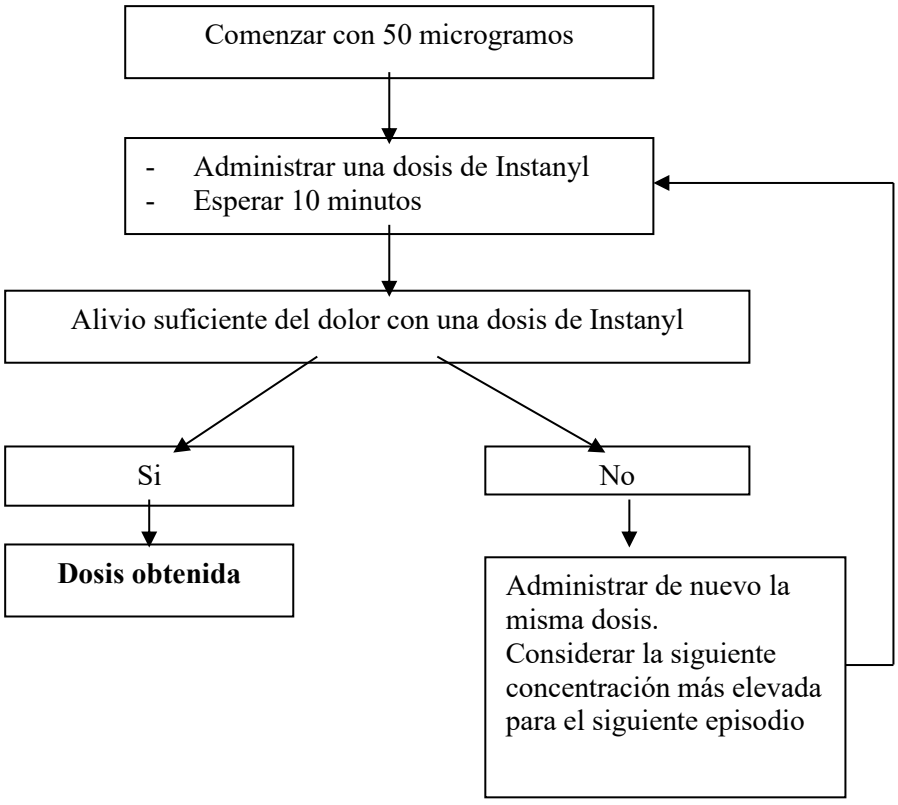
En los ensayos clínicos la dosis de Instanyl utilizada para el tratamiento del dolor irruptivo fue independiente de la dosis diaria de mantenimiento con opioides (ver sección 5.1).

Dosis diaria máxima: tratamiento de un máximo de cuatro episodios de dolor irruptivo, administrándose en cada episodio un máximo de dos dosis, con una separación entre ambas de al menos 10 minutos.

Durante la titulación y el tratamiento de mantenimiento, el paciente debe esperar 4 horas antes de tratar con Instanyl otro episodio de dolor irruptivo. En ocasiones excepcionales, cuando se produce un nuevo episodio de dolor antes de esas 4 horas, los pacientes pueden tratar este episodio con Instanyl, pero deben esperar al menos 2 horas antes de hacerlo. Se debe considerar ajustar la dosis del tratamiento opioide de base, después de una nueva evaluación del dolor, si el paciente presenta con frecuencia episodios de dolor irruptivo que están separados por menos de 4 horas, o más de cuatro episodios de dolor irruptivo en 24 horas.

Titulación de la dosis
Antes de la titulación de Instanyl, se confirmará que el dolor de base persistente está controlado mediante terapia crónica con opioides y que no padecen más de cuatro episodios de dolor irruptivo al día.

Método de titulación
La concentración inicial debe ser una dosis de 50 microgramos en una fosa nasal, titulando, hacia dosis superiores según sea necesario dentro del rango de concentraciones disponibles (50, 100 y 200 microgramos). Si no se consigue la analgesia adecuada, se puede administrar de nuevo la misma dosis una vez transcurridos un mínimo de 10 minutos. Cada etapa de titulación (concentración de la dosis) se debe evaluar en varios episodios.



Tratamiento de mantenimiento
Una vez se ha establecido la dosis de acuerdo con las etapas descritas anteriormente, se debe mantener al paciente con esta concentración de Instanyl. Si el paciente experimenta un alivio insuficiente del dolor se puede administrar de nuevo la misma dosis una vez transcurridos un mínimo de 10 minutos.

Ajuste de la dosis
En general, se debe aumentar la concentración de mantenimiento con Instanyl cuando un paciente requiera más de una dosis por episodio de dolor irruptivo durante varios episodios consecutivos.
Se debe considerar ajustar la dosis del tratamiento opioide de base, después de una nueva evaluación del dolor, si el paciente presenta con frecuencia episodios de dolor irruptivo separados por menos de 4 horas o más de cuatro episodios de dolor irruptivo cada 24 horas.
Si las reacciones adversas son intolerables o persistentes, se debe reducir la dosis o bien reemplazar el tratamiento con Instanyl por otros analgésicos.

Duración y objetivos del tratamiento
Antes de iniciar el tratamiento con Instanyl, debe acordarse con el paciente una estrategia de tratamiento que incluya su duración y objetivos, así como un plan para el final del tratamiento, de conformidad con las pautas de tratamiento del dolor. Durante el tratamiento, debe haber contactos frecuentes entre el médico y el paciente para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, considerar su interrupción y ajustar las dosis en caso necesario. En ausencia de un control adecuado del dolor, debe considerarse la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia o progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4). Instanyl no debe usarse más tiempo del necesario.

Interrupción del tratamiento
Se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Instanyl si el paciente deja de padecer episodios de dolor irruptivo. El tratamiento para el dolor de base persistente se debe mantener según lo prescrito. En caso de que sea necesario interrumpir el tratamiento con opioides, se realizará un estrecho control médico al paciente para evitar los efectos repentinos de la retirada, ya que los opioides requieren una reducción gradual de la dosis.

<u>Poblaciones especiales</u>

Pacientes de edad avanzada y caquécticos
Se dispone de datos escasos sobre la farmacocinética, eficacia y seguridad del uso de Instanyl en pacientes mayores de 65 años de edad. Los pacientes de edad avanzada pueden padecer una reducción del aclaramiento, una semivida más prolongada y una mayor sensibilidad al fentanilo que pacientes más jóvenes. Se dispone de datos limitados sobre farmacocinética para el uso de fentanilo en pacientes caquécticos (debilitados). Los pacientes caquécticos pueden padecer una reducción del aclaramiento de fentanilo. Por lo tanto, se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes de edad avanzada, caquécticos o debilitados.
En los ensayos clínicos, los pacientes de edad avanzada mostraron tendencia a una titulación de dosis efectiva más baja que los pacientes de 65 años de edad. Se debe tener especial precaución en el ajuste de dosis de Instanyl en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática
Se debe administrar Instanyl con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal
Se debe administrar Instanyl con precaución en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (ver sección 4.4).

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Instanyl en niños menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Instanyl se administra únicamente por vía nasal.
Se recomienda que el paciente mantenga erguida la cabeza cuando se administre Instanyl.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Pacientes que no estén en tratamiento de mantenimiento con opioides, por el mayor riesgo de depresión respiratoria.
Tratamiento del dolor agudo distinto al dolor irruptivo.
Pacientes en tratamiento con medicamentos que contengan oxibato de sodio.
Depresión respiratoria grave o enfermedades pulmonares obstructivas graves.
Radioterapia facial previa
Episodios recurrentes de epistaxis (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debido a los riesgos asociados a la exposición accidental, el uso indebido y el abuso, incluida la muerte, se debe aconsejar a los pacientes y a sus cuidadores que mantengan Instanyl en un lugar seguro y protegido al que no puedan acceder otras personas.

Depresión respiratoria

Fentanilo puede provocar depresión respiratoria clínicamente significativa y, por tanto, este efecto se debe vigilar en los pacientes. Los pacientes con dolor que reciben tratamiento crónico con opioides desarrollan tolerancia a la depresión respiratoria, por lo tanto, en estos pacientes puede reducirse el riesgo de depresión respiratoria. El uso concomitante de depresores del sistema nervioso central puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria (ver sección 4.5).

Enfermedad pulmonar crónica

En pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, fentanilo puede tener reacciones adversas más graves. En estos pacientes, los opioides pueden disminuir el impulso respiratorio.

Riesgo generado por el uso concomitante de sedantes, como las benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados

El uso concomitante de Instanyl y sedantes, como las benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados, puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y la muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de estos sedantes se debe reservar a aquellos pacientes para los que no existan otras opciones de tratamiento. Si se decide prescribir la administración concomitante de Instanyl con sedantes, se debe utilizar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible. Los pacientes deben someterse a un seguimiento exhaustivo para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que estén al corriente de estos síntomas (ver sección 4.5).

Deterioro de la función hepática o renal

Fentanilo deberá ser administrado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal de moderada a grave. No se ha evaluado la influencia de la insuficiencia hepática y renal en la farmacocinética de Instanyl; no obstante, cuando se administra por vía intravenosa, el aclaramiento de fentanilo se ve alterado debido a la insuficiencia hepática y renal causada por cambios en el aclaramiento metabólico y proteínas plasmáticas.

Aumento de la presión intracraneal

Fentanilo deberá ser utilizado con precaución en pacientes que muestren evidencia de presión intracraneal elevada, trastorno de la consciencia o coma.
Instanyl se deberá utilizar con precaución en pacientes con tumor cerebral o traumatismo craneal.

Cardiopatías

El uso de fentanilo puede asociarse a bradicardia. Por lo tanto, fentanilo deberá utilizarse con precaución en pacientes con bradiarritmias previas o ya existentes. Los opioides pueden causar hipotensión, especialmente en pacientes con hipovolemia. Instanyl deberá ser administrado con precaución en pacientes con hipotensión y/o hipovolemia.

Síndrome serotoninérgico

Se recomienda precaución cuando Instanyl se administre de forma concomitante con medicamentos que afecten a los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos.

El desarrollo de un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal puede aparecer con el uso concomitante de medicamentos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), y con medicamentos que afectan al metabolismo de la serotonina (incluidos los inhibidores de la monoamino oxidasa [IMAO]). Esto puede ocurrir con la dosis recomendada.

El síndrome serotoninérgico puede incluir cambios en el estado mental (p. ej., agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (p. ej., taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), anomalías neuromusculares (p. ej., hiperreflexia, descoordinación, rigidez) y/o síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea).

Si se sospecha de un síndrome serotoninérgico, debe suspenderse el tratamiento con Instanyl.

Afecciones nasales

Si el paciente experimenta episodios repetidos de epistaxis o molestias nasales durante el tratamiento con Instanyl, se deberá considerar una vía de administración alternativa para tratar el dolor irruptivo.

Hiperalgesia

Como ocurre con otros opioides, en caso de un control del dolor insuficiente en respuesta a un aumento de la dosis de fentanilo, se debe considerar la posibilidad de hiperalgesia inducida por opioides. Puede estar indicada la reducción de la dosis de fentanilo o la suspensión o revisión del tratamiento con fentanilo.

Resfriado común

La exposición general a fentanilo en pacientes con resfriado común sin tratamiento previo con un vasoconstrictor nasal es comparable a la obtenida en sujetos sanos. Para el uso concomitante de vasoconstrictores nasales ver sección 4.5.

Tolerancia y trastorno por consumo de opioides (abuso y dependencia)

Pueden desarrollarse tolerancia y dependencia física y/o psicológica tras la administración repetida de opioides como fentanilo.

El uso repetido de Instanyl puede causar trastorno por consumo de opioides (TCO). El riesgo de TCO es mayor con dosis más altas y con una duración más prolongada del tratamiento con opioides. El abuso o el mal uso intencionado de Instanyl puede provocar sobredosis y/o la muerte. El riesgo de

desarrollar TCO aumenta en pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (entre otros, el trastorno por consumo de alcohol), en fumadores actuales o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos psíquicos (por ejemplo, depresión mayor, ansiedad y trastornos de personalidad).

Antes de iniciar el tratamiento con Instanyl y durante el tratamiento, deben acordarse con el paciente los objetivos del tratamiento y un plan de interrupción del tratamiento (ver sección 4.2). Antes y durante el tratamiento, también deberá informarse al paciente de los riesgos y signos del TCO. Se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico si aparecen estos signos.

Debe realizarse un seguimiento de los pacientes para detectar signos de consumo de drogas (por ejemplo, solicitudes demasiado precoces de reposición). Esto incluye la revisión de los psicotrópicos y los opioides concomitantes (como las benzodiazepinas). En el caso de los pacientes con signos y síntomas de TCO, se debe considerar la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones.

Síntomas de abstinencia

Los síntomas de abstinencia se pueden desencadenar al administrar sustancias con actividad antagonista de opioides, ej. naloxona, o analgésicos mixtos agonista/antagonista (ej. pentazocina, butorfanol, buprenorfina, nalbufina).

Trastornos respiratorios del sueño

Los opioides pueden provocar trastornos respiratorios del sueño, entre los que se incluye la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia del sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS en función de la dosis administrada. Valore la posibilidad de disminuir la dosis total de opioides en pacientes con ACS.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso concomitante de medicamentos que contengan oxibato de sodio y fentanilo está contraindicado (ver sección 4.3).

La administración concomitante de fentanilo con un fármaco serotoninérgico, como un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO), puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico, un trastorno potencialmente mortal.

No se recomienda el uso de Instanyl en pacientes que han sido tratados con inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAOs) en los 14 días previos debido a que se ha notificado un aumento grave e impredecible de la potencia analgésica de los opioides con inhibidores IMAO.

Fentanilo se metaboliza principalmente por medio del sistema isoenzimático humano citocromo P450 3A4 (CYP3A4), por lo que pueden producirse interacciones cuando Instanyl se administra conjuntamente con medicamentos que afectan a la actividad de CYP3A4. La administración conjunta con medicamentos que inducen la actividad CYP3A4 puede reducir la eficacia de Instanyl. El uso concomitante de Instanyl e inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej. ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomicina, claritromicina y nelfinavir) o inhibidores moderados de CYP3A4 (p. ej., amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, y verapamilo) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fentanilo, lo que puede causar reacciones adversas graves al fármaco, incluyendo la depresión respiratoria mortal.
Se deberá monitorizar durante un periodo de tiempo prolongado a los pacientes que reciban Instanyl de forma concomitante con inhibidores moderados o fuertes de CYP3A4. El incremento de dosis se deberá realizar con precaución.

En un estudio de interacción farmacocinética se ha demostrado que la concentración plasmática máxima de fentanilo administrado por vía nasal se reducía en aproximadamente un 50% con el uso

concomitante de oximetazolina, mientras que el tiempo en alcanzar la $C_{máx}$ ($T_{máx}$) se duplicaba. Esto puede disminuir la eficacia de Instanyl. Se recomienda evitar el uso concomitante con descongestionantes nasales (ver sección 5.2).

El uso concomitante de Instanyl con otros depresores del sistema nervioso central (incluyendo opioides, sedantes, hipnóticos, anestésicos generales, fenotiazinas, tranquilizantes, antihistamínicos sedantes y alcohol), relajantes musculares y gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) puede potenciar los efectos depresores, tales como hipoventilación, hipotensión, sedación profunda, depresión respiratoria, coma o la muerte. Por lo tanto, el uso de estos medicamentos de forma simultánea con Instanyl requiere observación y atención especial del paciente.

El uso concomitante de opioides con sedantes, como las benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados, potencia el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte como consecuencia del efecto depresor aditivo del sistema nervioso central. Tanto la dosis como la duración del uso concomitante deben limitarse (ver sección 4.4).

No se recomienda el uso concomitante de agonistas/antagonistas parciales de opioides (ej. buprenorfina, nalbufina, pentazocina). Estos fármacos tienen una elevada afinidad por los receptores de los opioides pero con una actividad intrínseca relativamente baja, por lo que antagonizan parcialmente el efecto analgésico de fentanilo, y pueden inducir síntomas de abstinencia en los pacientes dependientes de opioides.

En los ensayos clínicos no se ha evaluado el uso concomitante de Instanyl con otros medicamentos (diferentes a oximetazolina) administrados por vía nasal. Se recomienda valorar formas de administración alternativas para el tratamiento simultáneo de otras enfermedades que puedan tratarse por vía nasal.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes relativos al uso de fentanilo en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. No debería utilizarse Instanyl en mujeres embarazadas, a menos que fuese claramente necesario y si los beneficios superan los riesgos.

Después de un tratamiento a largo plazo, fentanilo puede producir síndrome de abstinencia en el recién nacido. Se recomienda no utilizar fentanilo durante el periodo de dilatación y parto (incluso por cesárea) debido a que fentanilo atraviesa la placenta y puede causar depresión respiratoria en el recién nacido (neonato). En el caso de haber administrado Instanyl, deberá estar disponible fácilmente un antídoto para el niño.

Lactancia

El fentanilo se excreta a través de la leche materna y puede causar sedación y depresión respiratoria en el lactante. El fentanilo no debe usarse durante la lactancia, no pudiendo reiniciarse la lactancia hasta transcurridos como mínimo 5 días desde la última administración de fentanilo.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre la fertilidad en humanos. En estudios con animales, la fertilidad en machos y hembras se vio afectada a dosis que producen sedación (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. No obstante, los analgésicos opioides son conocidos por disminuir la capacidad mental y/o física necesaria

para conducir o utilizar máquinas. Debe aconsejarse a los pacientes tratados con Instanyl que no conduzcan ni manejen maquinaria. Instanyl puede causar somnolencia, mareo, alteraciones visuales u otras reacciones adversas que pueden afectar a la capacidad de conducir o manejar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Con Instanyl deben esperarse las reacciones adversas típicas de los opioides. Con frecuencia, la mayoría desaparecerá o disminuirá en intensidad con el uso mantenido del medicamento. Las reacciones adversas más graves son depresión respiratoria (que puede conducir a apnea o parada respiratoria), depresión circulatoria, hipotensión y shock, por lo que se deberá hacer un estrecho seguimiento a todos los pacientes.

En la tabla siguiente se incluyen las reacciones adversas relacionadas según los ensayos clínicos con el tratamiento con Instanyl.

Tabla de reacciones adversas

Para clasificar las reacciones adversas por frecuencia de aparición se utilizan las siguientes categorías: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); y muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).
Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con Instanyl y/u otros compuestos que contienen fentanilo procedentes de ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización.

Clasificación por órganos y Sistemas	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Frecuencia no conocida**
Trastornos del sistema inmunológico			Choque anafiláctico, reacción anafiláctica, hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Alucinaciones, delirio, dependencia de drogas (adicción), abuso de drogas
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, mareos, cefalea	Sedación, mioclonía, parestesia, disestesia, disgeusia	Convulsiones, pérdida del conocimiento
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Cinetosis	
Trastornos cardiacos		Hipotensión	
Trastornos vasculares	Rubor, sofoco		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Irritación de garganta	Depresión respiratoria, epistaxis, úlcera nasal, rinorrea	Perforación del tabique nasal, disnea
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Estreñimiento, estomatitis, boca seca	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis	Dolor cutáneo, prurito	

Clasificación por órganos y Sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Pirexia	Fatiga, malestar general, edema periférico, síndrome de abstinencia*, síndrome de abstinencia neonatal, tolerancia farmacológica
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Caídas

* Se han observado síntomas de síndrome de abstinencia de opioides como náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad, escalofríos, temblores y sudoración con la administración de fentanilo por vía transmucosa.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Tolerancia
Puede aparecer tolerancia con el uso repetido.

Dependencia farmacológica
El uso repetido de Instanyl puede provocar dependencia farmacológica, incluso a dosis terapéuticas. El riesgo de dependencia farmacológica puede variar en función de los factores de riesgo individuales del paciente, la dosis y la duración del tratamiento con opioides (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Síntomas

Los signos y síntomas de sobredosis con fentanilo son una extensión de sus acciones farmacológicas, ej. letargia, coma y depresión respiratoria grave. Otros signos pueden ser hipotermia, disminución del tono muscular, bradicardia e hipotensión. Los signos de toxicidad son sedación profunda, ataxia, miosis, convulsiones y depresión respiratoria, que es el síntoma principal. También se ha observado leucoencefalopatía tóxica en casos de sobredosis de fentanilo.

Se han observado casos de respiración de Cheyne-Stokes en situaciones de sobredosis de fentanilo, en especial, en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca.

Tratamiento

Se deberán tomar medidas urgentes para el tratamiento de la depresión respiratoria, como la estimulación física o verbal del paciente. Estas medidas pueden continuarse con la administración de un antagonista específico de los opioides como naloxona. La depresión respiratoria después de una sobredosis puede durar más que la acción del antagonista de opioides. La semivida del antagonista puede ser breve, por lo que podría ser necesaria una administración repetida o una infusión continua. La inversión del efecto narcótico puede dar lugar a dolor agudo y liberación de catecolaminas.

Si la situación clínica lo requiere, se fijará y mantendrá una abertura en las vías respiratorias a través de un conducto orofaríngeo o tubo endotraqueal, y se deberá administrar el oxígeno así como

mantener una respiración asistida y controlada, según proceda. Se deberá mantener una temperatura corporal y una toma de líquidos adecuada.

Si se produce hipotensión grave o persistente, se considerará la hipovolemia y se tratará la afección con la administración adecuada de líquidos por vía parenteral.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Analgésicos; opioides. Código ATC: N02AB03

Mecanismo de acción

Fentanilo es un analgésico opioide con afinidad fundamentalmente por el receptor μ de los opioides, actuando como agonista puro y con baja afinidad por los receptores de opioides δ y κ. La acción terapéutica principal es la analgesia. Los efectos farmacológicos secundarios son depresión respiratoria, bradicardia, hipotermia, estreñimiento, miosis, dependencia física y euforia.

Eficacia clínica y seguridad

Se ha valorado la eficacia y seguridad de Instanyl (50, 100 y 200 microgramos) frente a placebo en dos estudios pivotales, aleatorizados, doble ciego, cruzados y controlados, en 279 pacientes oncológicos adultos (32-86 años de edad) y con tolerancia a los opioides y que padecían dolor irruptivo. Los pacientes sufrían un promedio de 1 a 4 episodios diarios mientras recibían tratamiento de mantenimiento con opioides. En el segundo estudio pivotal los pacientes habían participado previamente en el estudio farmacocinético de Instanyl o en el primer estudio pivotal.

Los estudios clínicos mostraron la eficacia y seguridad de Instanyl. No se ha establecido una relación clara entre la dosis del opioide de base y la dosis de Instanyl. No obstante, en el segundo estudio pivotal los pacientes que recibieron baja dosis de mantenimiento con opioide mostraron tendencia a conseguir un alivio efectivo del dolor con una dosis menor de Instanyl, comparado con los pacientes que recibían dosis de mantenimiento con opioide superiores. Esto se observó con mayor claridad en los pacientes que recibieron Instanyl 50 microgramos.
En los ensayos clínicos en pacientes oncológicos la concentración más frecuente utilizada fue de 100 y de 200 microgramos; sin embargo, se debe titular la dosis óptima de Instanyl para el tratamiento del dolor irruptivo en pacientes oncológicos (ver sección 4.2).

Las tres dosis de Instanyl demostraron de forma estadísticamente significativa ($p< 0,001$) una elevada diferencia de la intensidad de dolor a los 10 minutos (DID10) frente a placebo. Además, Instanyl fue significativamente superior a placebo en el alivio del dolor irruptivo a los 10, 20, 40, y 60 minutos después de la administración. Los resultados de la suma de las diferencias de la intensidad del dolor (DID) a los 60 minutos ($SDID_{0-60}$) mostraron que todas las dosis de Instanyl tenían resultados $SDID_{0-60}$ significativamente más elevados frente a placebo ($p< 0,001$), lo que demuestra un mejor alivio del dolor con Instanyl que con placebo durante 60 minutos.

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de Instanyl en pacientes tratados con el medicamento al iniciarse un episodio de dolor irruptivo. Instanyl no deberá utilizarse como preventivo.

La experiencia clínica con Instanyl en pacientes con tratamiento con opioide de base equivalente a ≥ 500 mg/día de morfina o ≥ 200 microgramos/hora de fentanilo transdérmico es limitada.

Dosis superiores a 400 microgramos de Instanyl no han sido evaluadas en ensayos clínicos.

Los opioides pueden influir en los ejes hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal o gonadal. Entre los cambios observados están el aumento de prolactina sérica y la disminución del cortisol y la

testosterona plasmáticos. Puede haber signos y síntomas clínicos manifiestos como consecuencia de estos cambios hormonales.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Fentanilo es muy lipofílico. Fentanilo muestra tres cinéticas de distribución compartimental. Los datos en animales muestran que después de la absorción, fentanilo se distribuye rápidamente al cerebro, corazón, pulmones, riñones y bazo seguido de una redistribución más lenta a músculos y tejido adiposo. La unión a proteínas plasmáticas de fentanilo es aproximadamente del 80%. La biodisponibilidad absoluta de Instanyl es aproximadamente del 89%.
Los datos clínicos muestran que fentanilo se absorbe muy rápidamente a través de la mucosa nasal. La administración de Instanyl en dosis únicas en el intervalo de 50 a 200 microgramos de fentanilo por dosis en pacientes oncológicos con tolerancia a los opioides produce rápidamente un nivel de $C_{máx}$ de 0,35 a 1,2 ng/ml. La correspondiente mediana de $T_{máx}$ es de 12-15 minutos. Aun así, en un estudio en voluntarios sanos sobre la proporcionalidad de la dosis se observaron valores más altos de $T_{máx}$.

Distribución

Tras la administración intravenosa de fentanilo la semivida de distribución inicial es de aproximadamente 6 minutos y se observa una semivida similar a ésta después de la administración nasal de Instanyl. La semivida de eliminación de fentanilo en pacientes oncológicos es aproximadamente de 3-4 horas.

Biotransformación

Fentanilo se metaboliza principalmente en el hígado a través del sistema CYP3A4. El metabolito principal, norfentanilo, es inactivo.

Eliminación

Aproximadamente el 75% de fentanilo se excreta por la orina, en su mayor parte como metabolitos inactivos, y con menos del 10% como principio activo inalterado. Aproximadamente el 9% de la cantidad administrada se recupera en las heces, principalmente como metabolitos.

Linealidad/No linealidad

Instanyl muestra una cinética lineal. La linealidad de la dosis de 50 microgramos a 400 microgramos de Instanyl se ha demostrado en sujetos sanos.
Se realizó un estudio de interacción medicamentosa con un vasoconstrictor nasal (oximetazolina). Los sujetos con rinitis alérgica recibieron oximetazolina por pulverización nasal una hora antes de Instanyl. Se observó que la biodisponibilidad (AUC) de fentanilo era comparable con y sin oximetazolina, mientras que la $C_{máx}$ de fentanilo disminuyó y el $T_{máx}$ aumentó al doble cuando se administraba oximetazolina. La exposición total a fentanilo en pacientes con rinitis alérgica sin tratamiento previo con un vasoconstrictor nasal es comparable a la observada en sujetos sanos. Se deberá evitar el uso de un vasoconstrictor nasal de forma concomitante (ver sección 4.5).

Bioequivalencia

Un estudio farmacocinético ha mostrado que el pulverizador nasal de Instanyl de dosis unitaria y el de dosis múltiple son bioequivalentes.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y carcinogenicidad.

En un estudio de fertilidad y desarrollo embriogénico precoz en ratas, se observó a un efecto relacionado con la rata macho a altas dosis (300 µg/Kg/día, c.s.) que fue consistente con los efectos sedantes de fentanilo en estudios previos realizados en animales. Además, estudios con ratas hembra revelaron una disminución de la fertilidad y una mayor mortalidad embrionaria. Estudios más recientes mostraron que los efectos sobre los embriones se debieron a la toxicidad materna y no a efectos directos de las sustancias sobre el desarrollo embrionario. En un estudio del desarrollo pre y posnatal, el índice de supervivencia se redujo de forma significativa a dosis en las cuales se había producido una reducción del peso materno. Este efecto puede ser debido a alteración de los cuidados en la madre o a un efecto directo de fentanilo sobre las crías. No se observaron efectos sobre el desarrollo somático y de conducta de la descendencia. No se han demostrado efectos teratogénicos.

Los estudios de tolerancia local con Instanyl en minicerdos demostraron que la administración de Instanyl fue bien tolerada.

Los estudios de carcinogenicidad (bioensayo dérmico alternativo de 26 semanas en ratones transgénicos Tg.AC; estudio de carcinogenicidad subcutánea de 2 años en ratas) con fentanilo no pusieron de manifiesto ningún hallazgo indicativo de potencial oncogénico. La evaluación de los cortes laminares de cerebro del estudio de carcinogenicidad en ratas mostró lesiones cerebrales en los animales tratados con dosis altas de citrato de fentanilo. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato de sodio dihidrogenado dihidrato
Fosfato disódico dihidratado.
Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Instanyl 50 microgramos solución para pulverización nasal en envase unidosis
23 meses

Instanyl 100 microgramos solución para pulverización nasal en envase unidosis
3 años

Instanyl 200 microgramos solución para pulverización nasal en envase unidosis
42 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30 ºC.
Conservar el blíster en el embalaje exterior. Conservar en posición vertical.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase unidosis formado por un vial (vidrio claro tipo I) integrado en un pulverizador de polipropileno, envasado en un blíster resistente a niños.

Tamaños de envase: 2, 6, 8 y 10 envases unidosis.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Cada envase unidosis contiene sólo una dosis. El envase unidosis no se debe probar antes de ser utilizado.

Debido al posible abuso de fentanilo los pulverizadores nasales en envase unidosis no utilizados deben ser devueltos sistemáticamente de forma correcta al blíster resistente a niños y ser eliminados, de acuerdo con la normativa local, o devolverse a la farmacia.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Istituto Gentili S.r.l.
Via San Giuseppe Cottolengo 15
20143 Milano
Italia

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Instanyl 50 microgramos solución para pulverización nasal en envase unidosis
EU/1/09/531/010-013

Instanyl 100 microgramos solución para pulverización nasal en envase unidosis
EU/1/09/531/014-017

Instanyl 200 microgramos solución para pulverización nasal en envase unidosis
EU/1/09/531/018-021

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20 Julio 2009
Fecha de la última renovación: 01 Julio 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Instanyl 50 microgramos/dosis solución para pulverización nasal
Instanyl 100 microgramos/dosis solución para pulverización nasal
Instanyl 200 microgramos/dosis solución para pulverización nasal

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Instanyl 50 microgramos/dosis solución para pulverización nasal
Cada ml de solución contiene citrato de fentanilo equivalente a 500 microgramos de fentanilo.
1 dosis (100 microlitros) contiene 50 microgramos de fentanilo.

Instanyl 100 microgramos/dosis solución para pulverización nasal
Cada ml de solución contiene citrato de fentanilo equivalente a 1000 microgramos de fentanilo.
1 dosis (100 microlitros) contiene 100 microgramos de fentanilo.

Instanyl 200 microgramos/dosis solución para pulverización nasal
Cada ml de solución contiene citrato de fentanilo equivalente a 2000 microgramos de fentanilo.
1 dosis (100 microlitros) contiene 200 microgramos de fentanilo.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para pulverización nasal (pulverizador nasal). DoseGuard
Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Instanyl está indicado para el tratamiento del dolor irruptivo en adultos que ya reciben tratamiento de mantenimiento con opioides para el dolor crónico oncológico. El dolor irruptivo es una exacerbación transitoria del dolor que se produce sobre una base de dolor persistente controlado por otros medios. Los pacientes en tratamiento de mantenimiento con opioides son los que reciben al menos 60 mg de morfina oral al día, al menos 25 microgramos de fentanilo transdérmico cada hora, al menos 30 mg de oxicodona al día, al menos 8 mg de hidromorfona al día o una dosis equianalgésica de otro opioide durante un mínimo de una semana

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser instaurado y seguido bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de opioides en pacientes oncológicos. Los médicos deben considerar el riesgo de abuso, mal uso, adicción y sobredosis de fentanilo (ver sección 4.4).

Posología

Se deberá titular una dosis de forma individual hasta obtener una analgesia adecuada con reacciones adversas tolerables. Durante el proceso de titulación se realizará una estrecha monitorización a los pacientes.
La titulación a dosis más altas requiere la intervención de un profesional sanitario. Si no hay un control del dolor adecuado, se debe considerar la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia y progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).

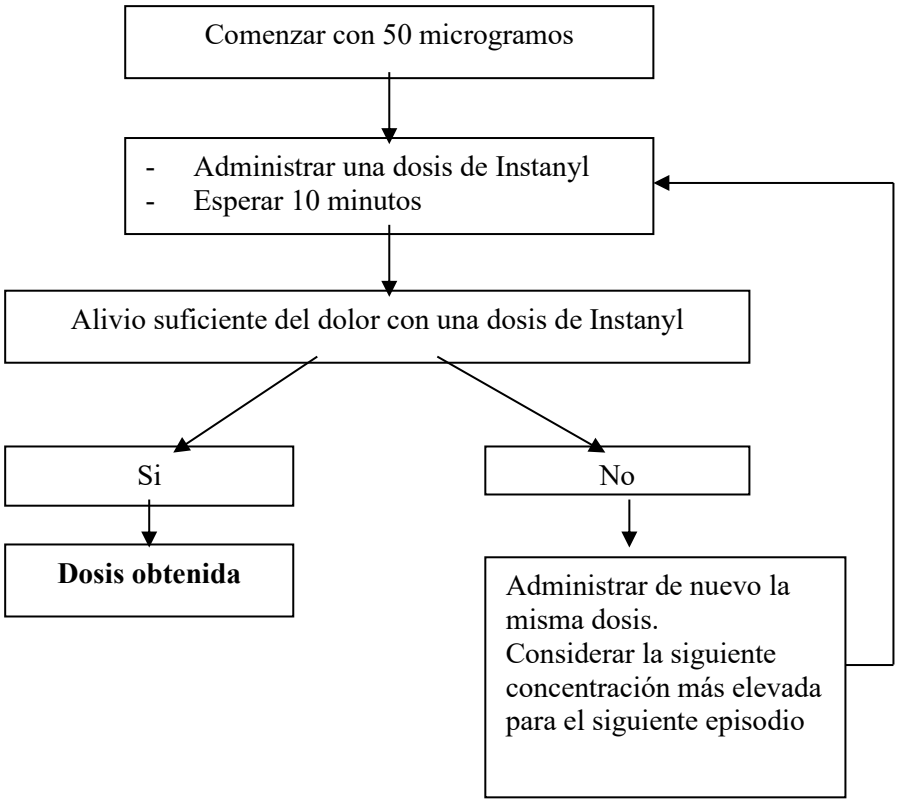
En los ensayos clínicos la dosis de Instanyl utilizada para el tratamiento del dolor irruptivo fue independiente de la dosis diaria de mantenimiento con opioides (ver sección 5.1).

Dosis diaria máxima: tratamiento de un máximo de cuatro episodios de dolor irruptivo, administrándose en cada episodio un máximo de dos dosis, con una separación entre ambas de al menos 10 minutos.

Durante la titulación y el tratamiento de mantenimiento, el paciente debe esperar 4 horas antes de tratar con Instanyl otro episodio de dolor irruptivo. En ocasiones excepcionales, cuando se produce un nuevo episodio antes de esas 4 horas, los pacientes pueden tratar este episodio con Instanyl, pero deben esperar al menos 2 horas antes de hacerlo. Se debe considerar ajustar la dosis del tratamiento opioide de base, después de una nueva evaluación del dolor, si el paciente presenta con frecuencia episodios de dolor irruptivo que están separados por menos de 4 horas o más de cuatro episodios de dolor irruptivo en 24 horas.

Titulación de la dosis
Antes de la titulación de Instanyl, se confirmará que el dolor de base persistente está controlado mediante terapia crónica con opioides y que no padecen más de cuatro episodios de dolor irruptivo al día.

Método de titulación
La concentración inicial debe ser una dosis de 50 microgramos en una fosa nasal, titulando, hacia dosis superiores según sea necesario dentro del rango de concentraciones disponibles (50, 100 y 200 microgramos). Si no se consigue la analgesia adecuada, se puede administrar de nuevo la misma dosis una vez transcurridos un mínimo de 10 minutos. Cada etapa de titulación (concentración de la dosis) se debe evaluar en varios episodios.



Tratamiento de mantenimiento
Una vez se ha establecido la dosis de acuerdo con las etapas descritas anteriormente, se debe mantener al paciente con esta concentración de Instanyl. Si el paciente experimenta un alivio insuficiente del dolor se puede administrar de nuevo la misma dosis una vez transcurridos un mínimo de 10 minutos.

Ajuste de la dosis
En general, se debe aumentar la concentración de mantenimiento con Instanyl cuando un paciente requiera más de una dosis por episodio de dolor irruptivo durante varios episodios consecutivos.
Se debe considerar ajustar la dosis del tratamiento opioide de base, después de una nueva evaluación del dolor, si el paciente presenta con frecuencia episodios de dolor irruptivo separados por menos de 4 horas o más de cuatro episodios de dolor irruptivo cada 24 horas.
Si las reacciones adversas son intolerables o persistentes, se debe reducir la dosis o bien reemplazar el tratamiento con Instanyl por otros analgésicos.

Duración y objetivos del tratamiento
Antes de iniciar el tratamiento con Instanyl, debe acordarse con el paciente una estrategia de tratamiento que incluya su duración y objetivos, así como un plan para el final del tratamiento, de conformidad con las pautas de tratamiento del dolor. Durante el tratamiento, debe haber contactos frecuentes entre el médico y el paciente para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, considerar su interrupción y ajustar las dosis en caso necesario. En ausencia de un control adecuado del dolor, debe considerarse la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia o progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4). Instanyl no debe usarse más tiempo del necesario.

Interrupción del tratamiento
Se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Instanyl si el paciente deja de padecer episodios de dolor irruptivo. El tratamiento para el dolor de base persistente se debe mantener según lo prescrito. En caso de que sea necesario interrumpir el tratamiento con opioides, se realizará un estrecho control médico al paciente para evitar los efectos repentinos de la retirada, ya que los opioides requieren una reducción gradual de la dosis.

<u>Poblaciones especiales</u>

Pacientes de edad avanzada y caquécticos
Se dispone de datos escasos sobre la farmacocinética, eficacia y seguridad del uso de Instanyl en pacientes mayores de 65 años de edad. Los pacientes de edad avanzada pueden padecer una reducción del aclaramiento, una semivida más prolongada y una mayor sensibilidad al fentanilo que pacientes más jóvenes. Se dispone de datos limitados sobre farmacocinética para el uso de fentanilo en pacientes caquécticos (debilitados). Los pacientes caquécticos pueden padecer una reducción del aclaramiento de fentanilo. Por lo tanto, se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes de edad avanzada, caquécticos o debilitados.
En los ensayos clínicos, los pacientes de edad avanzada mostraron tendencia a una titulación de dosis efectiva más baja que los pacientes de 65 años de edad. Se debe tener especial precaución en el ajuste de dosis de Instanyl en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática
Se debe administrar Instanyl con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal
Se debe administrar Instanyl con precaución en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (ver sección 4.4).

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Instanyl en niños menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Instanyl se administra únicamente por vía nasal.
Se recomienda que el paciente permanezca sentado o de pie en posición erguida cuando se administre Instanyl.
Después de cada utilización es necesario limpiar el extremo del pulverizador nasal.

Instanyl incorpora un contador de dosis electrónico, y un periodo de bloqueo entre dosis para minimizar el riesgo de sobredosis accidental, uso inadecuado o abuso, y para ofrecer garantías sobre esos riesgos al paciente. Tras la administración de dos dosis dentro del lapso de 60 minutos, Instanyl se bloqueará durante un periodo de 2 horas, a contar desde la primera dosis recibida, antes de que se pueda dispensar otra dosis más.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento
Antes de utilizar Instanyl por primera vez, se deberá preparar el pulverizador nasal. Se requiere una secuencia de 5 accionamientos del spray nasal, lo que viene indicado por "P5", "P4", "P3", "P2" y "P1" en el indicador.

Si el medicamento no se ha utilizado durante un periodo de más de 7 días, se debe pulsar el pulverizador nasal una vez para eliminar el medicamento sobrante antes de administrar la siguiente dosis, lo que viene marcado por una "P" en el indicador.

Durante el proceso de cebado se expulsará parte del medicamento. En consecuencia, se debe instruir al paciente para que ese proceso se realice en zonas bien ventiladas, apuntando lejos de sí o de otras personas, y lejos de superficies u objetos que puedan entrar en contacto con otras personas, en especial niños.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Pacientes que no estén en tratamiento de mantenimiento con opioides, por el mayor riesgo de depresión respiratoria.
Tratamiento del dolor agudo distinto al dolor irruptivo.
Pacientes en tratamiento con medicamentos que contengan oxibato de sodio.
Depresión respiratoria grave o enfermedades pulmonares obstructivas graves.
Radioterapia facial previa
Episodios recurrentes de epistaxis (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debido a los riesgos asociados a la exposición accidental, el uso indebido y el abuso, incluida la muerte, se debe aconsejar a los pacientes y a sus cuidadores que mantengan Instanyl en un lugar seguro y protegido al que no puedan acceder otras personas.

Depresión respiratoria

Fentanilo puede provocar depresión respiratoria clínicamente significativa y, por tanto, este efecto se debe vigilar en los pacientes. Los pacientes con dolor que reciben tratamiento crónico con opioides desarrollan tolerancia a la depresión respiratoria, por lo tanto, en estos pacientes puede reducirse el riesgo de depresión respiratoria. El uso concomitante de depresores del sistema nervioso central puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria (ver sección 4.5).

Enfermedad pulmonar crónica

En pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, fentanilo puede tener reacciones adversas más graves. En estos pacientes, los opioides pueden disminuir el impulso respiratorio.

Riesgo generado por el uso concomitante de sedantes, como las benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados

El uso concomitante de Instanyl y sedantes, como las benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados, puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y la muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de estos sedantes se debe reservar a aquellos pacientes para los que no existan otras opciones de tratamiento. Si se decide prescribir la administración concomitante de Instanyl con sedantes, se debe utilizar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible. Los pacientes deben someterse a un seguimiento exhaustivo para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que estén al corriente de estos síntomas (ver sección 4.5).

Deterioro de la función hepática o renal

Fentanilo deberá ser administrado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal de moderada a grave. No se ha evaluado la influencia de la insuficiencia hepática y renal en la farmacocinética de Instanyl; no obstante, cuando se administra por vía intravenosa, el aclaramiento de fentanilo se ve alterado debido a la insuficiencia hepática y renal causada por cambios en el aclaramiento metabólico y proteínas plasmáticas.

Aumento de la presión intracraneal

Fentanilo deberá ser utilizado con precaución en pacientes que muestren evidencia de presión intracraneal elevada, trastorno de la consciencia o coma.
Instanyl se deberá utilizar con precaución en pacientes con tumor cerebral o traumatismo craneal.

Cardiopatías

El uso de fentanilo puede asociarse a bradicardia. Por lo tanto, fentanilo deberá utilizarse con precaución en pacientes con bradiarritmias previas o ya existentes. Los opioides pueden causar hipotensión, especialmente en pacientes con hipovolemia. Instanyl deberá ser administrado con precaución en pacientes con hipotensión y/o hipovolemia.

Síndrome serotoninérgico

Se recomienda precaución cuando Instanyl se administre de forma concomitante con medicamentos que afecten a los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos.

El desarrollo de un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal puede aparecer con el uso concomitante de medicamentos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), y con medicamentos que afectan al metabolismo de la serotonina (incluidos los inhibidores de la monoamino oxidasa [IMAO]). Esto puede ocurrir con la dosis recomendada.

El síndrome serotoninérgico puede incluir cambios en el estado mental (p. ej., agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (p. ej., taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), anomalías neuromusculares (p. ej., hiperreflexia, descoordinación, rigidez) y/o síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea).

Si se sospecha de un síndrome serotoninérgico, debe suspenderse el tratamiento con Instanyl.

Hiperalgesia

Como ocurre con otros opioides, en caso de un control del dolor insuficiente en respuesta a un aumento de la dosis de fentanilo, se debe considerar la posibilidad de hiperalgesia inducida por

opioides. Puede estar indicada la reducción de la dosis de fentanilo o la suspensión o revisión del tratamiento con fentanilo.

Afecciones nasales

Si el paciente experimenta episodios repetidos de epistaxis o molestias nasales durante el tratamiento con Instanyl, se deberá considerar una vía de administración alternativa para tratar el dolor irruptivo.

Resfriado común

La exposición general a fentanilo en pacientes con resfriado común sin tratamiento previo con un vasoconstrictor nasal es comparable a la obtenida en sujetos sanos. Para el uso concomitante de vasoconstrictores nasales ver sección 4.5.

Tolerancia y trastornos por consumo de opioides (abuso y dependencia)

Pueden desarrollarse tolerancia y dependencia física y/o psicológica tras la administración repetida de opioides como fentanilo.

El uso repetido de Instanyl puede causar trastorno por consumo de opioides (TCO). El riesgo de TCO es mayor con dosis más altas y con una duración más prolongada del tratamiento con opioides. El abuso o el mal uso intencionado de Instanyl puede provocar sobredosis y/o la muerte. El riesgo de desarrollar TCO aumenta en pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (entre otros, el trastorno por consumo de alcohol), en fumadores actuales o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos psíquicos (por ejemplo, depresión mayor, ansiedad y trastornos de personalidad).

Antes de iniciar el tratamiento con Instanyl y durante el tratamiento, deben acordarse con el paciente los objetivos del tratamiento y un plan de interrupción del tratamiento (ver sección 4.2). Antes y durante el tratamiento, también deberá informarse al paciente de los riesgos y signos del TCO. Se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico si aparecen estos signos.

Debe realizarse un seguimiento de los pacientes para detectar signos de consumo de drogas (por ejemplo, solicitudes demasiado precoces de reposición). Esto incluye la revisión de los psicotrópicos y los opioides concomitantes (como las benzodiazepinas). En el caso de los pacientes con signos y síntomas de TCO, se debe considerar la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones.

Síntomas de abstinencia

Los síntomas de abstinencia se pueden desencadenar al administrar sustancias con actividad antagonista de opioides, ej. naloxona, o analgésicos mixtos agonista/antagonista (ej. pentazocina, butorfanol, buprenorfina, nalbufina).

Trastornos respiratorios del sueño

Los opioides pueden provocar trastornos respiratorios del sueño, entre los que se incluye la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia del sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS en función de la dosis administrada. Valore la posibilidad de disminuir la dosis total de opioides en pacientes con ACS.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso concomitante de medicamentos que contengan oxibato de sodio y fentanilo está contraindicado (ver sección 4.3).

La administración concomitante de fentanilo con un fármaco serotoninérgico, como un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), un inhibidor de la recaptación de serotonina y

noradrenalina (IRSN) o un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO), puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico, un trastorno potencialmente mortal.

No se recomienda el uso de Instanyl en pacientes que han sido tratados con inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAOs) en los 14 días previos debido a que se ha notificado un aumento grave e impredecible de la potencia analgésica de los opioides con inhibidores IMAO.

Fentanilo se metaboliza principalmente por medio del sistema isoenzimático humano citocromo P450 3A4 (CYP3A4), por lo que pueden producirse interacciones cuando Instanyl se administra conjuntamente con medicamentos que afectan a la actividad de CYP3A4. La administración conjunta con medicamentos que inducen la actividad CYP3A4 puede reducir la eficacia de Instanyl. El uso concomitante de Instanyl e inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej. ritonavir, ketoconazol, itraconazol, troleandomicina, claritromicina y nelfinavir) o inhibidores moderados de CYP3A4 (p. ej., amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir y verapamilo) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fentanilo, lo que puede causar reacciones adversas graves al fármaco, incluyendo la depresión respiratoria mortal.
Se deberá monitorizar durante un periodo de tiempo prolongado a los pacientes que reciban Instanyl de forma concomitante con inhibidores moderados o fuertes de CYP3A4. El incremento de dosis se deberá realizar con precaución.

En un estudio de interacción farmacocinética se ha demostrado que la concentración plasmática máxima de fentanilo administrado por vía nasal se reducía en aproximadamente un 50% con el uso concomitante de oximetazolina, mientras que el tiempo en alcanzar la $C_{máx}$ ($T_{máx}$) se duplicaba. Esto puede disminuir la eficacia de Instanyl. Se recomienda evitar el uso concomitante con descongestionantes nasales (ver sección 5.2).

El uso concomitante de Instanyl con otros depresores del sistema nervioso central (incluyendo opioides, sedantes, hipnóticos, anestésicos generales, fenotiazinas, tranquilizantes, antihistamínicos sedantes y alcohol), relajantes musculares y gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) puede potenciar los efectos depresores, tales como hipoventilación, hipotensión, sedación profunda, depresión respiratoria, coma o la muerte. Por lo tanto, el uso de estos medicamentos de forma simultánea con Instanyl requiere observación y atención especial del paciente.

El uso concomitante de opioides con sedantes, como las benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados, potencia el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte como consecuencia del efecto depresor aditivo del sistema nervioso central. Tanto la dosis como la duración del uso concomitante deben limitarse (ver sección 4.4).

No se recomienda el uso concomitante de agonistas/antagonistas parciales de opioides (ej. buprenorfina, nalbufina, pentazocina). Estos fármacos tienen una elevada afinidad por los receptores de los opioides pero con una actividad intrínseca relativamente baja, por lo que antagonizan parcialmente el efecto analgésico de fentanilo, y pueden inducir síntomas de abstinencia en los pacientes dependientes de opioides.

En los ensayos clínicos no se ha evaluado el uso concomitante de Instanyl con otros medicamentos (diferentes a oximetazolina) administrados por vía nasal. Se recomienda valorar formas de administración alternativas para el tratamiento simultáneo de otras enfermedades que puedan tratarse por vía nasal.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes relativos al uso de fentanilo en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. No debería utilizarse Instanyl en mujeres embarazadas, a menos que fuese claramente necesario y si los beneficios superan los riesgos.

Después de un tratamiento a largo plazo, fentanilo puede producir síndrome de abstinencia en el recién nacido. Se recomienda no utilizar fentanilo durante el periodo de dilatación y parto (incluso por cesárea) debido a que fentanilo atraviesa la placenta y puede causar depresión respiratoria en el recién nacido (neonato). En el caso de haber administrado Instanyl, deberá estar disponible fácilmente un antídoto para el niño.

Lactancia

El fentanilo se excreta a través de la leche materna y puede causar sedación y depresión respiratoria en el lactante. El fentanilo no debe usarse durante la lactancia, no pudiendo reiniciarse la lactancia hasta transcurridos como mínimo 5 días desde la última administración de fentanilo.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre la fertilidad en humanos. En estudios con animales, la fertilidad en machos y hembras se vio afectada a dosis que producen sedación (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. No obstante, los analgésicos opioides son conocidos por disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para conducir o utilizar máquinas. Debe aconsejarse a los pacientes tratados con Instanyl que no conduzcan ni manejen maquinaria. Instanyl puede causar somnolencia, mareo, alteraciones visuales u otras reacciones adversas que pueden afectar a la capacidad de conducir o manejar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Con Instanyl deben esperarse las reacciones adversas típicas de los opioides. Con frecuencia, la mayoría desaparecerá o disminuirá en intensidad con el uso mantenido del medicamento. Las reacciones adversas más graves son depresión respiratoria (que puede conducir a apnea o parada respiratoria), depresión circulatoria, hipotensión y shock, por lo que se deberá hacer un estrecho seguimiento a todos los pacientes.

En la tabla siguiente se incluyen las reacciones adversas relacionadas según los ensayos clínicos con el tratamiento con Instanyl.

Tabla de reacciones adversas

Para clasificar las reacciones adversas por frecuencia de aparición se utilizan las siguientes categorías: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); y muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).
Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con Instanyl y/u otros compuestos que contienen fentanilo procedentes de ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización.

Clasificación por órganos y Sistemas	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Frecuencia no conocida**
Trastornos del sistema inmunológico			Choque anafiláctico, reacción

Clasificación por órganos y Sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
			anafiláctica, hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Alucinaciones, delirio, dependencia de drogas (adicción), abuso de drogas
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, mareos, cefalea	Sedación, mioclonía, parestesia, disestesia, disgeusia	Convulsiones, pérdida del conocimiento
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Cinetosis	
Trastornos cardiacos		Hipotensión	
Trastornos vasculares	Rubor, sofoco		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Irritación de garganta	Depresión respiratoria, epistaxis, úlcera nasal, rinorrea	Perforación del tabique nasal, disnea
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Estreñimiento, estomatitis, boca seca	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis	Dolor cutáneo, prurito	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Pirexia	Fatiga, malestar general, edema periférico, síndrome de abstinencia*, síndrome de abstinencia neonatal, tolerancia farmacológica
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Caídas

*Se han observado síntomas de síndrome de abstinencia de opioides como náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad, escalofríos, temblores y sudoración con la administración de fentanilo por vía transmucosa.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Tolerancia
Puede aparecer tolerancia con el uso repetido.

Dependencia farmacológica
El uso repetido de Instanyl puede provocar dependencia farmacológica, incluso a dosis terapéuticas. El riesgo de dependencia farmacológica puede variar en función de los factores de riesgo individuales del paciente, la dosis y la duración del tratamiento con opioides (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Síntomas

Los signos y síntomas de sobredosis con fentanilo son una extensión de sus acciones farmacológicas, ej. letargia, coma y depresión respiratoria grave. Otros signos pueden ser hipotermia, disminución del tono muscular, bradicardia e hipotensión. Los signos de toxicidad son sedación profunda, ataxia, miosis, convulsiones y depresión respiratoria, que es el síntoma principal. También se ha observado leucoencefalopatía tóxica en casos de sobredosis de fentanilo.

Se han observado casos de respiración de Cheyne-Stokes en situaciones de sobredosis de fentanilo, en especial, en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca.

Tratamiento

Se deberán tomar medidas urgentes para el tratamiento de la depresión respiratoria, como la estimulación física o verbal del paciente. Estas medidas pueden continuarse con la administración de un antagonista específico de los opioides como naloxona. La depresión respiratoria después de una sobredosis puede durar más que la acción del antagonista de opioides. La semivida del antagonista puede ser breve, por lo que podría ser necesaria una administración repetida o una infusión continua. La inversión del efecto narcótico puede dar lugar a dolor agudo y liberación de catecolaminas.

Si la situación clínica lo requiere, se fijará y mantendrá una abertura en las vías respiratorias a través de un conducto orofaríngeo o tubo endotraqueal, y se deberá administrar el oxígeno así como mantener una respiración asistida y controlada, según proceda. Se deberá mantener una temperatura corporal y una toma de líquidos adecuada.

Si se produce hipotensión grave o persistente, se considerará la hipovolemia y se tratará la afección con la administración adecuada de líquidos por vía parenteral.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Analgésicos; opioides. Código ATC: N02AB03

Mecanismo de acción

Fentanilo es un analgésico opioide con afinidad fundamentalmente por el receptor μ de los opioides, actuando como agonista puro y con baja afinidad por los receptores de opioides δ y κ. La acción terapéutica principal es la analgesia. Los efectos farmacológicos secundarios son depresión respiratoria, bradicardia, hipotermia, estreñimiento, miosis, dependencia física y euforia.

Eficacia clínica y seguridad

Se ha valorado la eficacia y seguridad de Instanyl (50, 100 y 200 microgramos) frente a placebo en dos estudios pivotales, aleatorizados, doble ciego, cruzados y controlados, en 279 pacientes oncológicos adultos (32-86 años de edad) y con tolerancia a los opioides y que padecían dolor irruptivo. Los pacientes sufrían un promedio de 1 a 4 episodios diarios mientras recibían tratamiento de mantenimiento con opioides. En el segundo estudio pivotal los pacientes habían participado previamente en el estudio farmacocinético de Instanyl o en el primer estudio pivotal.

Los estudios clínicos mostraron la eficacia y seguridad de Instanyl. No se ha establecido una relación clara entre la dosis del opioide de base y la dosis de Instanyl. No obstante, en el segundo estudio pivotal los pacientes que recibieron baja dosis de mantenimiento con opioide mostraron tendencia a conseguir un alivio efectivo del dolor con una dosis menor de Instanyl, comparado con los pacientes

que recibían dosis de mantenimiento con opioide superiores. Esto se observó con mayor claridad en los pacientes que recibieron Instanyl 50 microgramos.
En los ensayos clínicos en pacientes oncológicos las concentraciones más frecuentes utilizadas fueron de 100 y de 200 microgramos; sin embargo, se debe titular la dosis óptima de Instanyl para el tratamiento del dolor irruptivo en pacientes oncológicos (ver sección 4.2).

Las tres dosis de Instanyl demostraron de forma estadísticamente significativa ($p< 0,001$) una elevada diferencia de la intensidad de dolor a los 10 minutos (DID10) frente a placebo. Además, Instanyl fue significativamente superior a placebo en el alivio del dolor irruptivo a los 10, 20, 40, y 60 minutos después de la administración. Los resultados de la suma de las diferencias de la intensidad del dolor (DID) a los 60 minutos ($SDID_{0-60}$) mostraron que todas las dosis de Instanyl tenían resultados $SDID_{0-60}$ significativamente más elevados frente a placebo ($p< 0,001$), lo que demuestra un mejor alivio del dolor con Instanyl que con placebo durante 60 minutos.

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de Instanyl en pacientes tratados con el medicamento al iniciarse un episodio de dolor irruptivo. Instanyl no deberá utilizarse como preventivo.

La experiencia clínica con Instanyl en pacientes con tratamiento con opioide de base equivalente a ≥ 500 mg/día de morfina o ≥ 200 microgramos/hora de fentanilo transdérmico es limitada.

Dosis superiores a 400 microgramos de Instanyl no han sido evaluadas en ensayos clínicos.

Los opioides pueden influir en los ejes hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal o gonadal. Entre los cambios observados están el aumento de prolactina sérica y la disminución del cortisol y la testosterona plasmáticos. Puede haber signos y síntomas clínicos manifiestos como consecuencia de estos cambios hormonales.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Fentanilo es muy lipofílico. Fentanilo muestra tres cinéticas de distribución compartimental. Los datos en animales muestran que después de la absorción, fentanilo se distribuye rápidamente al cerebro, corazón, pulmones, riñones y bazo seguido de una redistribución más lenta a músculos y tejido adiposo. La unión a proteínas plasmáticas de fentanilo es aproximadamente del 80%. La biodisponibilidad absoluta de Instanyl es aproximadamente del 89%.
Los datos clínicos muestran que fentanilo se absorbe muy rápidamente a través de la mucosa nasal. La administración de Instanyl en dosis únicas en el intervalo de 50 a 200 microgramos de fentanilo por dosis en pacientes oncológicos con tolerancia a los opioides produce rápidamente un nivel de $C_{máx}$ de 0,35 a 1,2 ng/ml. La correspondiente mediana de $T_{máx}$ es de 12-15 minutos. Aun así, en un estudio en voluntarios sanos sobre la proporcionalidad de la dosis se observaron valores más altos de $T_{máx}$.

Distribución

Tras la administración intravenosa de fentanilo la semivida de distribución inicial es de aproximadamente 6 minutos y se observa una semivida similar a ésta después de la administración nasal de Instanyl. La semivida de eliminación de fentanilo en pacientes oncológicos es aproximadamente de 3-4 horas.

Biotransformación

Fentanilo se metaboliza principalmente en el hígado a través del sistema CYP3A4. El metabolito principal, norfentanilo, es inactivo.

Eliminación

Aproximadamente el 75% de fentanilo se excreta por la orina, en su mayor parte como metabolitos inactivos, y con menos del 10% como principio activo inalterado. Aproximadamente el 9% de la cantidad administrada se recupera en las heces, principalmente como metabolitos.

Linealidad/No linealidad

Instanyl muestra una cinética lineal. La linealidad de la dosis de 50 microgramos a 400 microgramos de Instanyl se ha demostrado en sujetos sanos.
Se realizó un estudio de interacción medicamentosa con un vasoconstrictor nasal (oximetazolina). Los sujetos con rinitis alérgica recibieron oximetazolina por pulverización nasal una hora antes de Instanyl. Se observó que la biodisponibilidad (AUC) de fentanilo era comparable con y sin oximetazolina, mientras que la $C_{máx}$ de fentanilo disminuyó y el $T_{máx}$ aumentó al doble cuando se administraba oximetazolina. La exposición total a fentanilo en pacientes con rinitis alérgica sin tratamiento previo con un vasoconstrictor nasal es comparable a la observada en sujetos sanos. Se deberá evitar el uso de un vasoconstrictor nasal de forma concomitante (ver sección 4.5).

Bioequivalencia

Un estudio farmacocinético ha mostrado que el pulverizador nasal Instanyl de dosis unitaria y el de dosis múltiple son bioequivalentes.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y carcinogenicidad.

En un estudio de fertilidad y desarrollo embriogénico precoz en ratas, se observó un efecto relacionado con la rata macho a altas dosis (300 µg/Kg/día, c.s.), que fue consistente con los efectos sedantes de fentanilo en estudios previos realizados en animales. Además, estudios con ratas hembra revelaron una disminución de la fertilidad y una mayor mortalidad embrionaria. Estudios más recientes mostraron que los efectos sobre los embriones se debieron a la toxicidad materna y no a efectos directos de las sustancias sobre el desarrollo embrionario. En un estudio del desarrollo pre y posnatal, el índice de supervivencia se redujo de forma significativa a dosis en las cuales se había producido una reducción del peso materno. Este efecto puede ser debido a alteración de los cuidados en la madre o a un efecto directo de fentanilo sobre las crías. No se observaron efectos sobre el desarrollo somático y de conducta de la descendencia. No se han demostrado efectos teratogénicos.

Los estudios de tolerancia local con Instanyl en minicerdos demostraron que la administración de Instanyl fue bien tolerada.

Los estudios de carcinogenicidad (bioensayo dérmico alternativo de 26 semanas en ratones transgénicos Tg.AC; estudio de carcinogenicidad subcutánea de 2 años en ratas) con fentanilo no pusieron de manifiesto ningún hallazgo indicativo de potencial oncogénico. La evaluación de los cortes laminares de cerebro del estudio de carcinogenicidad en ratas mostró lesiones cerebrales en los animales tratados con dosis altas de citrato de fentanilo. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato de sodio dihidrogenado dihidrato
Fosfato disódico dihidratado.

Agua purificada.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30 ºC.
No congelar.
Conservar el dispositivo en posición vertical.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase para pulverización nasal de polipropileno (PP) consistente en un frasco de vidrio (vidrio marrón Tipo I) con bomba dosificadora. El envase para pulverización nasal tiene un indicador electrónico, un contador de dosis, un mecanismo de bloqueo y un cierre de seguridad a prueba de niños.

Disponible en las siguientes presentaciones:

Instanyl 50 microgramos/dosis solución para pulverización nasal DoseGuard
3,2 ml con 1,60 mg de fentanilo, que contienen 20 dosis de 50 microgramos
4,3 ml con 2,15 mg de fentanilo, que contienen 30 dosis de 50 microgramos
5,3 ml con 2,65 mg de fentanilo, que contienen 40 dosis de 50 microgramos

Instanyl 100 microgramos/dosis solución para pulverización nasal DoseGuard
3,2 ml con 3,20 mg de fentanilo, que contienen 20 dosis de 100 microgramos
4,3 ml con 4,30 mg de fentanilo, que contienen 30 dosis de 100 microgramos
5,3 ml con 5,30 mg de fentanilo, que contienen 40 dosis de 100 microgramos

Instanyl 200 microgramos/dosis solución para pulverización nasal DoseGuard
3,2 ml con 6,40 mg de fentanilo, que contienen 20 dosis de 200 microgramos
4,3 ml con 8,60 mg de fentanilo, que contienen 30 dosis de 200 microgramos
5,3 ml con 10,60 mg de fentanilo, que contienen 40 dosis de 200 microgramos

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Por el posible uso inadecuado de fentanilo y la posible cantidad de solución que pueda quedar, todos los spray nasales, utilizados o no, deben ser devueltos de forma sistemática y desecharse de acuerdo con la normativa local, o devolverse a la farmacia.

El pulverizador nasal contiene baterías. Las baterías no pueden ser reemplazadas.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Istituto Gentili S.r.l.
Via San Giuseppe Cottolengo 15
20143 Milano
Italia

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Instanyl 50 microgramos/dosis solución para pulverización nasal
EU/1/09/531/023-025

Instanyl 100 microgramos/dosis solución para pulverización nasal
EU/1/09/531/027-029

Instanyl 200 microgramos/dosis solución para pulverización nasal
EU/1/09/531/031-033

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20 Julio 2009
Fecha de la última renovación: 01 Julio 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricante responsables de la liberación de los lotes

Curida AS
Solbærvegen 5
NO-2409 Elverum
Noruega

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica especial y restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes de lanzar el medicamento en cada Estado Miembro en formato multidosis y dosis unitaria, el TAC deberá acordar el material informativo final con las Autoridades Sanitarias Competentes.

El TAC deberá asegurarse que a todos los médicos, farmacéuticos y pacientes susceptibles de prescribir/dispensar/utilizar Instanyl se les proporciona del material informativo para el uso adecuado y seguro del medicamento.

En el material informativo para pacientes se incluirá lo siguiente:

- Prospecto de información al paciente
- Guía para el paciente/cuidador

- Información sobre el acceso digital mejorado

Guía para el paciente/cuidador

- Sólo usar Instanyl si el paciente o el cuidador han recibido la información apropiada sobre el uso del dispositivo y las precauciones de seguridad.
- Descripción de las indicaciones.
- Descripción del dolor irruptivo, la percepción del dolor en los pacientes y su tratamiento.
- Descripción de uso fuera de indicación, mal uso, abuso, error de medicación, sobredosis, muerte y adicción.
- Definición del riesgo de sobredosis, abuso, mal uso, dependencia y adicción en los pacientes, con el fin de que informen a su médico prescriptor o farmacéutico.
- No usar Instanyl para tratar dolores o episodios de dolor de corta duración ni para tratar más de 4 episodios de dolor irruptivo oncológico al día (sección 3 del prospecto).
- Las formulaciones no son intercambiables.
- Se debe consultar al médico prescriptor o al farmacéutico en caso de dudas.

Cómo usar Instanyl

- Instrucciones de uso del dispositivo de Instanyl para pulverización nasal.
- Instrucciones de apertura y cierre de la caja de seguridad para niños (para el pulverizador nasal multidosis), del tapón protector para niños (para el spray nasal multidosis DoseGuard) o del blíster (para el pulverizador nasal en dosis unitarias).
- Para el pulverizador nasal multidosis y el spray nasal multidosis DoseGuard: información sobre el contador de dosis.
- En el caso del pulverizador nasal multidosis o el spray nasal multidosis DoseGuard, todos los dispositivos no usados o envases vacíos deben devolverse sistemáticamente de acuerdo a la normativa local.
- En el caso del pulverizador nasal en dosis unitarias, todos los dispositivos no usados deben devolverse sistemáticamente de acuerdo a la normativa local.
- Orientación sobre cómo encontrar más información en formato digital y vídeos explicativos.

En el material informativo para médicos se incluirá lo siguiente:

- Ficha técnica o resumen de las características del producto, y prospecto de información al paciente.
- Guía para médicos
- Formulario de verificación para prescriptores
- Información sobre el acceso digital mejorado

Guía para médicos

- El tratamiento debe ser iniciado/supervisado por un médico con experiencia en tratamientos con opioides para pacientes oncológicos, especialmente durante la transición del centro hospitalario al domicilio.
- Descripción de usos fuera de indicación (p. ej., según las indicaciones, la edad) y riesgos graves de mal uso, abuso, error de medicación, sobredosis, muerte y adicción.
- Necesidad de comunicación con pacientes y cuidadores:
    - Gestión del tratamiento y riesgos de abuso y dependencia.
    - Necesidad de revisiones periódicas por parte del médico prescriptor.
    - Fomentar que informen sobre cualquier problema con la gestión del tratamiento.
- Identificación *y* supervisión de los pacientes con riesgo de abuso y mal uso antes y durante el tratamiento, con el fin de identificar las características clave del trastorno por uso de opioides: determinación de las características de los efectos secundarios relacionados con los opioides y el trastorno por uso de opioides.
- Importancia de notificar el uso fuera de indicación, mal uso, abuso, adicción y sobredosis.
- Necesidad de tratamiento personalizado si se identifica un trastorno por uso de opioides.

Los médicos prescriptores del pulverizador nasal de Instanyl deberán realizar una selección crítica de los pacientes y asesorarles al respecto sobre los siguientes aspectos:

- Instrucciones de uso del dispositivo del pulverizador nasal.
- Instrucciones de apertura y cierre de la caja de seguridad para niños (para el pulverizador nasal multidosis), el tapón protector para niños (para el spray nasal multidosis DoseGuard) o del blíster (para el pulverizador nasal en dosis unitarias).
- Información sobre el contador de dosis incluido en el desplegable de la caja y en el material informativo del pulverizador nasal multidosis.
- En el caso del pulverizador nasal multidosis y el spray nasal multidosis DoseGuard, todos los dispositivos no usados o envases vacíos deben devolverse sistemáticamente de acuerdo a la normativa local.
- En el caso del pulverizador nasal de dosis unitaria, todos los dispositivos no usados deben devolverse sistemáticamente de acuerdo a la normativa local.
- No compartir nunca la medicación ni modificar la indicación de uso.
- Información sobre las indicaciones actualizadas, que incluye hiperalgesia, uso durante el embarazo, interacción medicamentosa (por ejemplo, con benzodiazepinas), adicción iatrogénica, supresión y dependencia.
- El médico prescriptor debe utilizar un listado de verificación para prescriptores.

<u>Formulario de verificación para prescriptores</u>
Acciones requeridas antes de la prescripción de Instanyl. Complete las siguientes acciones antes de prescribir el pulverizador nasal de Instanyl de dosis unitaria o multidosis o el spray nasal multidosis DoseGuard:

- Asegúrese de que se cumplen todas las condiciones de las indicaciones aprobadas.
- Proporcione instrucciones al paciente o cuidador acerca del uso del pulverizador nasal. Sólo para el pulverizador nasal de dosis unitaria: advierte al paciente de que se trata de un pulverizador nasal de una única dosis (cada pulverizador nasal contiene sólo una dosis y la bomba dosificadora sólo debe presionarse una vez tras introducir la punta del pulverizador en la nariz; no se debe probar antes de usar).
- Asegúrese de que el paciente lea el prospecto que contiene la caja de Instanyl.
- Proporcione al paciente el prospecto de información al paciente de Instanyl, que trata los siguientes puntos:
    - Cáncer y dolor.
    - Instanyl. ¿Qué es? ¿Cómo se usa?
    - Instanyl. Riesgos de mal uso.
- Informe al paciente sobre cómo abrir el blíster de seguridad para niños (para Instanyl de dosis unitaria), la caja de seguridad para niños (para Instanyl multidosis) o el tapón protector para niños (para el spray nasal multidosis Instanyl DoseGuard), según se describe en el prospecto para pacientes «Instanyl. ¿Qué es? ¿Cómo se usa?».
- Describa los riesgos de usar una cantidad de Instanyl superior a la recomendada.
- Describa el uso de las fichas de control de dosis.
- Informe al paciente de los síntomas por sobredosis de fentanilo y la necesidad de asistencia médica inmediata.
- Informe sobre cómo debe almacenarse de forma segura y la necesidad de mantenerlo fuera del alcance de los niños.
- Informe sobre cómo desechar de forma correcta el pulverizador nasal Instanyl de dosis unitaria o multidosis o el spray nasal multidosis DoseGuard.
- Recuerde al paciente o al cuidador que deben consultar con su médico cualquier duda o preocupación sobre el uso de Instanyl o los riesgos asociados de mal uso y abuso.

<u>El material informativo para los farmacéuticos contendrá lo siguiente:</u>

- Ficha técnica o resumen de las características del producto y prospecto de información al paciente
- Guía para farmacéuticos

- Formulario de dispensación
- Información sobre el acceso digital mejorado.

Guía para farmacéuticos

- El tratamiento debe ser iniciado/supervisado por un médico con experiencia en tratamientos con opioides para pacientes oncológicos, especialmente durante la transición del centro hospitalario al domicilio.
- Descripción de usos fuera de indicación (decir. ej., según las indicaciones, la edad) y riesgos graves de mal uso, abuso, error de medicación, sobredosis, muerte y adicción.
- Necesidad de comunicación con pacientes y cuidadores:
  - Gestión del tratamiento y riesgos de abuso y dependencia
  - Necesidad de revisiones periódicas por parte del médico prescriptor.
  - Fomentar que informen sobre cualquier problema con la gestión del tratamiento.
- Supervisión de los pacientes con riesgo de abuso y mal uso durante el tratamiento, con el fin de identificar las características clave del trastorno por uso de opioides: determinación de las características de los efectos secundarios relacionados con los opioides y el trastorno por uso de opioides.
- Importancia de notificar el uso fuera de indicación, mal uso, abuso, adicción y sobredosis.
- Se debe contactar con el médico si se identifica un trastorno por uso de opioides.
- El farmacéutico deberá familiarizarse con los materiales informativos antes de suministrarlo al paciente
- El pulverizador nasal de Instanyl no es intercambiable por otros productos con fentanilo.

Los farmacéuticos que suministren el pulverizador nasal de Instanyl deben orientar a los pacientes sobre los siguientes aspectos:

- Instrucciones de uso del dispositivo de Instanyl pulverizador nasal.
- Instrucciones de apertura y cierre de la caja de seguridad para niños (para el pulverizador nasal multidosis), el tapón protector para niños (para el spray nasal multidosis DoseGuard) o del blíster (para el pulverizador nasal en dosis unitarias).
- Información sobre el contador de dosis incluido en el desplegable de la caja y en el material informativo del pulverizador nasal multidosis o el spray nasal multidosis DoseGuard.
- El farmacéutico debe informar al paciente que para evitar el robo y mal uso del pulverizador nasal de Instanyl, tienen que guardarlo en un lugar seguro para evitar su mal uso y malversación.
- En el caso del pulverizador nasal multidosis o el spray nasal multidosis DoseGuard, todos los dispositivos no usados o envases vacíos deben devolverse sistemáticamente de acuerdo a la normativa local.
- En el caso del pulverizador nasal en dosis unitarias, todos los dispositivos no usados deben devolverse sistemáticamente de acuerdo a la normativa local.
- El farmacéutico debe hacer uso de un formulario para farmacéuticos.

Formulario de dispensación

Acciones requeridas antes de la dispensación de Instanyl. Complete las siguientes acciones antes de dispensar el pulverizador nasal de Instanyl de dosis unitaria o multidosis o el spray nasal multidosis DoseGuard:

- Asegúrese de que se cumplen todas las condiciones de las indicaciones aprobadas.
- Proporcione instrucciones acerca del uso de pulverizador nasal al paciente o cuidador.
- Sólo para el pulverizador nasal de dosis unitaria: advierta al paciente de que se trata de un pulverizador nasal de una única dosis (cada pulverizador nasal contiene sólo una dosis y la bomba protectora sólo debe presionarse una vez tras introducir la punta del pulverizador en la nariz; no se debe probar antes de usar).
- Asegúrese de que el paciente lea el prospecto que contiene la caja de Instanyl de dosis unitaria, multidosis o multidosis DoseGuard.
- Proporcione al paciente el prospecto de información al paciente de Instanyl, que trata los siguientes puntos:
  - Cáncer y dolor.

    - Instanyl. ¿Qué es? ¿Cómo se usa?
    - Instanyl. Riesgos de mal uso.
- Informe al paciente sobre cómo abrir el blíster de seguridad para niños (para Instanyl de dosis unitaria), la caja de seguridad para niños (para Instanyl multidosis) o el tapón protector para niños (para Instanyl multidosis DoseGuard), según se describe en el prospecto de información al paciente «Instanyl. ¿Qué es? ¿Cómo se usa?».
- Describa los riesgos de usar una cantidad de Instanyl superior a la recomendada.
- Describa el uso de las fichas de control de dosis.
- Informe al paciente de los síntomas de sobredosis de fentanilo y la necesidad de asistencia médica inmediata.
- Informe sobre cómo debe almacenarse de forma segura y la necesidad de mantenerlo fuera del alcance de los niños.
- Informe sobre cómo desechar de forma correcta el pulverizador nasal Instanyl de dosis unitaria o multidosis o el spray nasal multidosis DoseGuard.

Acceso digital a material informativo

Se mejorará el acceso digitar a todas las actualizaciones del material informativo. Se podrá acceder a los materiales informativos del prescriptor (médico), farmacéutico y el paciente a través de una página web y se podrán descargar. Los vídeos ilustrativos sobre el uso del producto también estarán disponibles a través de una página web. Los detalles de la accesibilidad mejorada se tratarán con las autoridades pertinentes a nivel nacional y la EMA tras la aprobación de este PGR.

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR CON CIERRE DE SEGURIDAD PARA NIÑOS (Multidosis)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Instanyl 50 microgramos/dosis solución para pulverización nasal
fentanilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 ml contiene citrato de fentanilo equivalente a 500 microgramos de fentanilo. 1 dosis de 100 microlitros equivale a 50 microgramos de fentanilo.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: fosfato de sodio dihidrogenado dihidrato, fosfato disódico dihidratado, agua purificada.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1.8 ml de solución para pulverización nasal
2.9 ml de solución para pulverización nasal
5.0 ml de solución para pulverización nasal

1.8 ml - 10 dosis
2.9 ml - 20 dosis
5.0 ml - 40 dosis

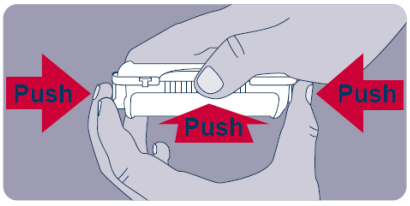
5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Por vía nasal

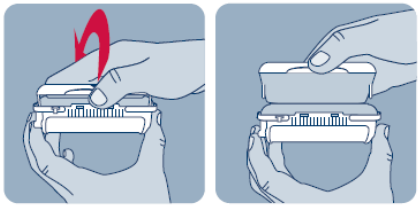
Instrucciones de apertura y cierre de la caja:

- Coja la caja

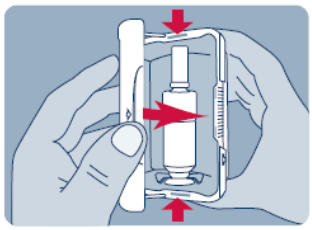
- Retire el precinto comprobando que el envase no ha sido abierto anteriormente.
- Coloque el pulgar y el dedo índice/corazón/anular en las pestañas laterales.



- Presione las pestañas laterales hacia dentro utilizando el dedo pulgar y el índice/corazón/anular.
- Al mismo tiempo, coloque el pulgar de la otra mano en la pestaña de presión frontal y presione también hacia dentro.
- Continúe aplicando presión en los tres puntos.

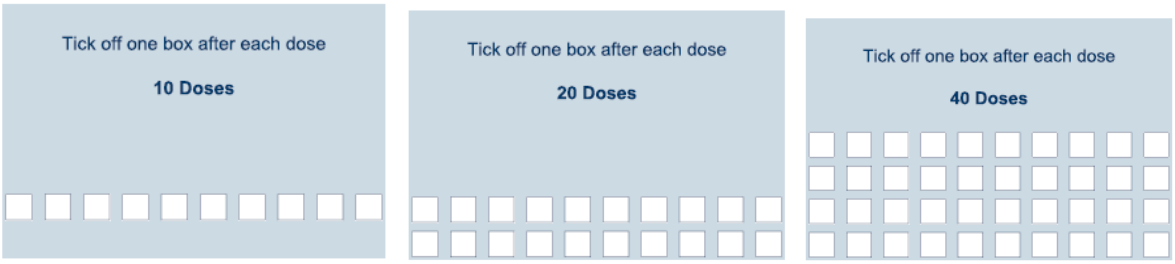


- Tire de la tapa para abrir.
- Después del uso de Instanyl el spray nasal se deberá colocar de nuevo en la bandeja interior de la caja y cerrar la caja.



- Al cerrar la caja asegúrese que las pestañas laterales se introducen correctamente en las ranuras.
- Presione hacia abajo firmemente hasta que las pestañas laterales vuelvan a su posición con un "clic".

Marque una casilla después de cada dosis administrada
[*Marque las casillas de 10, 20 o 40*]



Después de su uso, coloque siempre el pulverizador nasal en la caja de seguridad para niños.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Empleado solamente para dolor crónico oncológico durante el tratamiento con otros opioides.
El uso accidental puede causar la muerte.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30 ºC.
Mantener el envase en posición vertical.
No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Consulte el prospecto para información sobre eliminación

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Istituto Gentili S.r.l.
Via San Giuseppe Cottolengo 15
20143 Milano
Italia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Instanyl 50

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETADO FRASCO (Multidosis)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Instanyl 50 microgramos/dosis pulverización nasal
fentanilo

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1.8 ml - 10 dosis
2.9 ml - 20 dosis
5.0 ml - 40 dosis

6. OTROS

El uso accidental puede causar la muerte.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR CON CIERRE DE SEGURIDAD PARA NIÑOS (Multidosis)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Instanyl 100 microgramos/dosis solución para pulverización nasal
fentanilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 ml contiene citrato de fentanilo equivalente a 1000 microgramos de fentanilo. 1 dosis de 100 microlitros equivale a 100 microgramos de fentanilo.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: fosfato de sodio dihidrogenado dihidrato, fosfato disódico dihidratado, agua purificada.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1.8 ml de solución para pulverización nasal
2.9 ml de solución para pulverización nasal
5.0 ml de solución para pulverización nasal

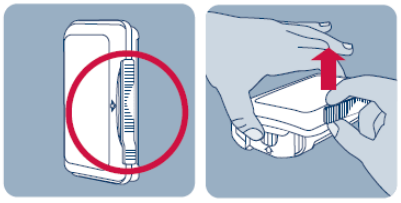
1.8 ml - 10 dosis
2.9 ml - 20 dosis
5.0 ml - 40 dosis

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

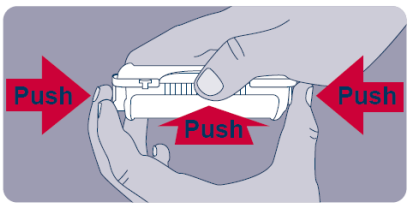
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Por vía nasal

Instrucciones de apertura y cierre de la caja:

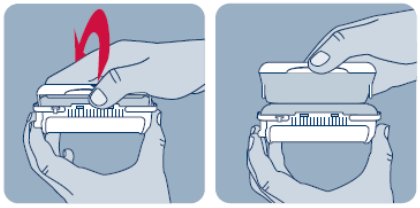
- Coja la caja



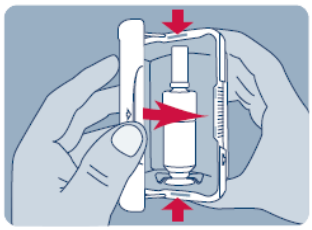
- Retire el precinto comprobando que el envase no ha sido abierto anteriormente.
- Coloque el pulgar y el dedo índice/corazón/anular en las pestañas laterales.



- Presione las pestañas laterales hacia dentro utilizando el dedo pulgar y el índice/corazón/anular.
- Al mismo tiempo, coloque el pulgar de la otra mano en la pestaña de presión frontal y presione también hacia dentro.
- Continúe aplicando presión en los tres puntos.

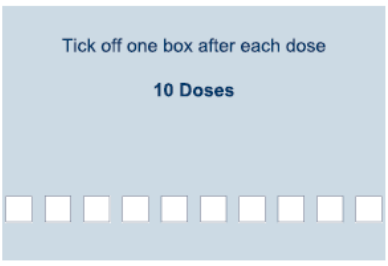


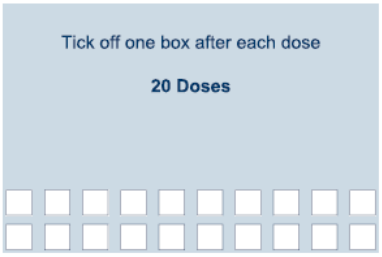
- Tire de la tapa para abrir.
- Después del uso de Instanyl el spray nasal se deberá colocar de nuevo en la bandeja interior de la caja y cerrar la caja.

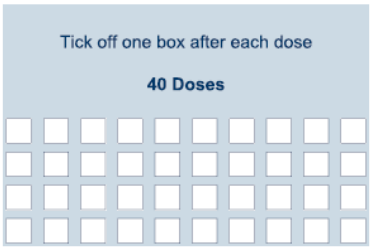


- Al cerrar la caja asegúrese que las pestañas laterales se introducen correctamente en las ranuras.
- Presione hacia abajo firmemente hasta que las pestañas laterales vuelvan a su posición con un "clic".

Marque una casilla después de cada dosis administrada
[*Marque las casillas de 10, 20 o 40*]







Después de su uso, coloque siempre el pulverizador nasal en la caja de seguridad para niños

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Empleado solamente para dolor crónico oncológico durante el tratamiento con otros opioides.
El uso accidental puede causar la muerte.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30 ºC.
Mantener el envase en posición vertical.
No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Consulte el prospecto para información sobre eliminación

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Istituto Gentili S.r.l.
Via San Giuseppe Cottolengo 15
20143 Milano
Italia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Instanyl 100

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETADO FRASCO (Multidosis)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Instanyl 100 microgramos/dosis pulverización nasal
fentanilo

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1.8 ml - 10 dosis
2.9 ml - 20 dosis
5.0 ml - 40 dosis

6. OTROS

El uso accidental puede causar la muerte.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR CON CIERRE DE SEGURIDAD PARA NIÑOS (Multidosis)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Instanyl 200 microgramos/dosis solución para pulverización nasal
fentanilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 ml contiene citrato de fentanilo equivalente a 2000 microgramos de fentanilo. 1 dosis de 100 microlitros equivale a 200 microgramos de fentanilo.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: fosfato de sodio dihidrogenado dihidrato, fosfato disódico dihidratado, agua purificada.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1.8 ml de solución para pulverización nasal
2.9 ml de solución para pulverización nasal
5.0 ml de solución para pulverización nasal

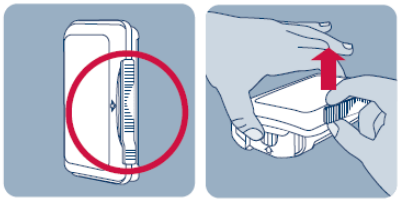
1.8 ml - 10 dosis
2.9 ml - 20 dosis
5.0 ml - 40 dosis

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

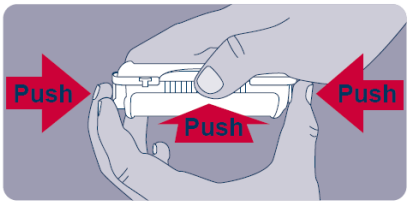
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Por vía nasal

Instrucciones de apertura y cierre de la caja:

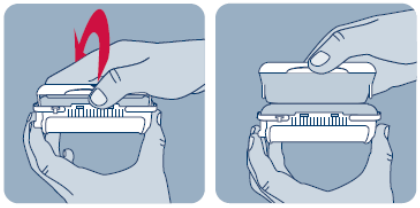
- Coja la caja



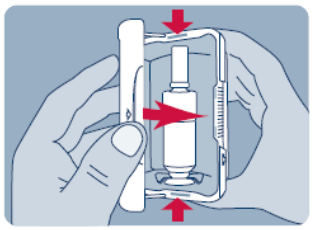
- Retire el precinto comprobando que el envase no ha sido abierto anteriormente.
- Coloque el pulgar y el dedo índice/corazón/anular en las pestañas laterales.



- Presione las pestañas laterales hacia dentro utilizando el dedo pulgar y el índice/corazón/anular.
- Al mismo tiempo, coloque el pulgar de la otra mano en la pestaña de presión frontal y presione también hacia dentro.
- Continúe aplicando presión en los tres puntos.

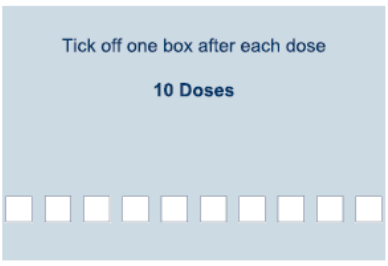


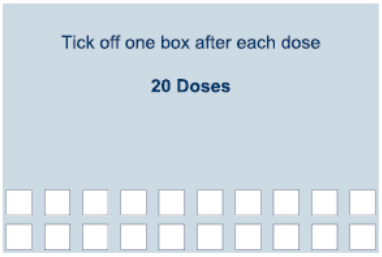
- Tire de la tapa para abrir.
- Después del uso de Instanyl el spray nasal se deberá colocar de nuevo en la bandeja interior de la caja y cerrar la caja.

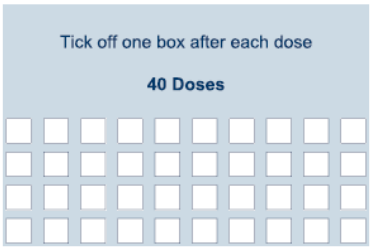


- Al cerrar la caja asegúrese que las pestañas laterales se introducen correctamente en las ranuras.
- Presione hacia abajo firmemente hasta que las pestañas laterales vuelvan a su posición con un "clic".

Marque una casilla después de cada dosis administrada
[*Marque las casillas de 10, 20 o 40*]







Después de su uso, coloque siempre el pulverizador nasal en la caja de seguridad para niños

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Empleado solamente para dolor crónico oncológico durante el tratamiento con otros opioides.
El uso accidental puede causar la muerte.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30 ºC.
Mantener el envase en posición vertical.
No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Consulte el prospecto para información sobre eliminación

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Istituto Gentili S.r.l.
Via San Giuseppe Cottolengo 15
20143 Milano
Italia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Instanyl 200

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETADO FRASCO (Multidosis)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Instanyl 200 microgramos/dosis pulverización nasal
fentanilo

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1.8 ml - 10 dosis
2.9 ml - 20 dosis
5.0 ml - 40 dosis

6. OTROS

El uso accidental puede causar la muerte.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR (Unidosis)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Instanyl 50 microgramos solución para pulverización nasal en envase unidosis
fentanilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 dosis (100 microlitros) contiene citrato de fentanilo equivalente a 50 microgramos (µg) de fentanilo.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: fosfato de sodio dihidrogenado dihidrato, fosfato disódico dihidratado, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para pulverización nasal

2 envases unidosis
6 envases unidosis
8 envases unidosis
10 envases unidosis

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Por vía nasal
El pulverizador contiene una sola dosis, por tanto, no probar antes de ser utilizado.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Empleado solamente para dolor crónico oncológico durante el tratamiento con otros opioides.
El uso accidental puede causar daños graves e incluso la muerte.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30 ºC.
Conservar el blíster en el embalaje exterior. Conservar en posición vertical.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Consulte el prospecto para información sobre eliminación

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Istituto Gentili S.r.l.
Via San Giuseppe Cottolengo 15
20143 Milano
Italia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Instanyl 50, dosis unitaria

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ACONDICIONAMIENTO INTERMEDIO EN BLÍSTER RESISTENTE A NIÑOS (Unidosis)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Instanyl 50 microgramos pulverizador nasal
fentanilo

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Istituto Gentli S.r.l.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Vía nasal
1 dosis
Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños
El uso accidental puede causar la muerte.

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETADO PULVERIZADOR NASAL DE DOSIS UNITARIA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Instanyl 50 µg pulverizador nasal
fentanilo
Vía nasal

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 dosis

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR (Unidosis)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Instanyl 100 microgramos solución para pulverización nasal en envase unidosis
fentanilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 dosis (100 microlitros) contiene citrato de fentanilo equivalente a 100 microgramos (µg) de fentanilo

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: fosfato de sodio dihidrogenado dihidrato, fosfato disódico dihidratado, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para pulverización nasal

2 envases unidosis
6 envases unidosis
8 envases unidosis
10 envases unidosis

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento. Por vía nasal
El pulverizador contiene una sola dosis, por tanto, no probar antes de ser utilizado.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Empleado solamente para dolor crónico oncológico durante el tratamiento con otros opioides.
El uso accidental puede causar daños graves e incluso la muerte.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30 ºC.
Conservar el blíster en el embalaje exterior. Conservar en posición vertical.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Consulte el prospecto para información sobre eliminación

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Istituto Gentili S.r.l.
Via San Giuseppe Cottolengo 15
20143 Milano
Italia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Instanyl 100, dosis unitaria

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ACONDICIONAMIENTO INTERMEDIO EN BLÍSTER RESISTENTE A NIÑOS (Unidosis)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Instanyl 100 microgramos pulverizador nasal
fentanilo

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Istituto Gentili S.r.l.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Vía nasal
1 dosis
Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños
El uso accidental puede causar la muerte.

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETADO PULVERIZADOR NASAL DE DOSIS UNITARIA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Instanyl 100 µg pulverizador nasal
fentanilo
Vía nasal

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 dosis

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR (Unidosis)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Instanyl 200 microgramos solución para pulverización nasal en envase unidosis
fentanilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 dosis (100 microlitros) contiene citrato de fentanilo equivalente a 200 microgramos (µg) de fentanilo

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: fosfato de sodio dihidrogenado dihidrato, fosfato disódico dihidratado, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para pulverización nasal

2 envases unidosis
6 envases unidosis
8 envases unidosis
10 envases unidosis

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Por vía nasal
El pulverizador contiene una sola dosis, por tanto, no probar antes de ser utilizado.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Empleado solamente para dolor crónico oncológico durante el tratamiento con otros opioides.
El uso accidental puede causar daños graves e incluso la muerte.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30 ºC.
Conservar el blíster en el embalaje exterior. Conservar en posición vertical.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Consulte el prospecto para información sobre eliminación

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Istituto Gentili S.r.l.
Via San Giuseppe Cottolengo 15
20143 Milano
Italia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Instanyl 200, dosis unitaria

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ACONDICIONAMIENTO INTERMEDIO EN BLÍSTER RESISTENTE A NIÑOS (Unidosis)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Instanyl 200 microgramos pulverizador nasal
fentanilo

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Istituto Gentili S.r.l.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Vía nasal
1 dosis
Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños
El uso accidental puede causar la muerte.

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETADO PULVERIZADOR NASAL DE DOSIS UNITARIA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Instanyl 200 µg pulverizador nasal
fentanilo
Vía nasal

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 dosis

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR: DoseGuard

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Instanyl 50 microgramos/dosis solución para pulverización nasal
fentanilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 ml contiene citrato de fentanilo equivalente a 500 microgramos de fentanilo. 1 dosis de 100 microlitros equivale a 50 microgramos de fentanilo.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: fosfato de sodio dihidrogenado dihidrato, fosfato disódico dihidratado, agua purificada.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

DoseGuard
3,2 ml de solución para pulverización nasal
4,3 ml de solución para pulverización nasal
5,3 ml de solución para pulverización nasal

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

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Por vía nasal

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.
Cerrar siempre después de su uso colocando de nuevo el cierre de seguridad a prueba de niños en el spray nasal.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Empleado solamente para dolor crónico oncológico durante el tratamiento con otros opioides.
El uso accidental puede causar daños graves e incluso la muerte.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30 ºC.
No congelar.
Conservar el dispositivo en posición vertical.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Consulte el prospecto para información sobre eliminación

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Istituto Gentili S.r.l.
Via San Giuseppe Cottolengo 15
20143 Milano
Italia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Instanyl 50

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETADO / SPRAY NASAL DoseGuard

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Instanyl 50 microgramos/dosis pulverización nasal
fentanilo
Vía nasal

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

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

6. OTROS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.
Cerrar siempre después de su uso colocando de nuevo el cierre de seguridad a prueba de niños en el spray nasal.
El uso accidental puede causar la muerte.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR DoseGuard

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Instanyl 100 microgramos/dosis solución para pulverización nasal
fentanilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 ml contiene citrato de fentanilo equivalente a 1000 microgramos de fentanilo. 1 dosis de 100 microlitros equivale a 100 microgramos de fentanilo.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: fosfato de sodio dihidrogenado dihidrato, fosfato disódico dihidratado, agua purificada.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

DoseGuard
3,2 ml de solución para pulverización nasal
4,3 ml de solución para pulverización nasal
5,3 ml de solución para pulverización nasal

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

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Por vía nasal

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.
Cerrar siempre después de su uso colocando de nuevo el cierre de seguridad a prueba de niños en el spray nasal.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Empleado solamente para dolor crónico oncológico durante el tratamiento con otros opioides.
El uso accidental puede causar daños graves e incluso la muerte.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30 ºC.
No congelar.
Conservar el dispositivo en posición vertical.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Consulte el prospecto para información sobre eliminación

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Istituto Gentili S.r.l.
Via San Giuseppe Cottolengo 15
20143 Milano
Italia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Instanyl 100

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETADO / SPRAY NASAL DoseGuard

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Instanyl 100 microgramos/dosis pulverización nasal
fentanilo
Vía nasal

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

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

6. OTROS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.
Cerrar siempre después de su uso colocando de nuevo el cierre de seguridad a prueba de niños en el spray nasal.
El uso accidental puede causar la muerte.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR DoseGuard

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Instanyl 200 microgramos/dosis solución para pulverización nasal
fentanilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 ml contiene citrato de fentanilo equivalente a 2000 microgramos de fentanilo. 1 dosis de 100 microlitros equivale a 200 microgramos de fentanilo.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: fosfato de sodio dihidrogenado dihidrato, fosfato disódico dihidratado, agua purificada.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

DoseGuard
3,2 ml de solución para pulverización nasal
4,3 ml de solución para pulverización nasal
5,3 ml de solución para pulverización nasal

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

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Por vía nasal

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.
Cerrar siempre después de su uso colocando de nuevo el cierre de seguridad a prueba de niños en el spray nasal.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Empleado solamente para dolor crónico oncológico durante el tratamiento con otros opioides.
El uso accidental puede causar daños graves e incluso la muerte.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30 ºC.
No congelar.
Conservar el dispositivo en posición vertical.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Consulte el prospecto para información sobre eliminación

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Istituto Gentili S.r.l.
Via San Giuseppe Cottolengo 15
20143 Milano
Italia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Instanyl 200

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETADO / SPRAY NASAL DoseGuard

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Instanyl 200 microgramos/dosis pulverización nasal
fentanilo
Vía nasal

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

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

6. OTROS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.
Cerrar siempre después de su uso colocando de nuevo el cierre de seguridad a prueba de niños en el spray nasal.
El uso accidental puede causar la muerte.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Instanyl 50 microgramos/dosis solución para pulverización nasal
Instanyl 100 microgramos/dosis solución para pulverización nasal
Instanyl 200 microgramos/dosis solución para pulverización nasal
fentanilo

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos signos de enfermedad que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, enfermero o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Instanyl y para qué se utiliza.
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Instanyl
3. Cómo usar Instanyl
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Instanyl
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Instanyl y para qué se utiliza

Instanyl contiene el principio activo fentanilo y pertenece a un grupo de analgésicos fuertes denominados opioides. Los opioides actúan bloqueando las señales del dolor que van al cerebro. Instanyl actúa rápidamente y se utiliza para aliviar el dolor irruptivo en pacientes adultos con cáncer que ya tratan con opioides su dolor de base. El dolor irruptivo es un dolor adicional repentino que aparece a pesar del uso de los analgésicos opioides habituales para aliviar el dolor.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Instanyl

No use Instanyl
- si es alérgico al fentanilo o cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si no está usando regularmente un medicamento opioide prescrito por su médico (p. ej., codeína, fentanilo, hidromorfona, morfina, oxicodona, meperidina), todos los días a la misma hora, al menos durante una semana, para controlar el dolor persistente. Si no ha estado usando esos medicamentos, no use Instanyl dado que su uso puede aumentar el riesgo de que su respiración se vuelva más lenta y/o poco profunda, e incluso de que se llegue a parar;
- si está tomando un medicamento que contenga oxibato de sodio;
- si padece dolor de corta duración distinto al dolor irruptivo;
- si tiene graves dificultades al respirar o sufre alguna enfermedad pulmonar obstructiva grave;
- si ha recibido previamente radioterapia facial;
- si sufre episodios repetidos de hemorragia nasal.

Advertencias y precauciones

Conserve este medicamento en un lugar seguro y protegido, al que no puedan acceder otras personas (ver sección 5 Conservación de Instanyl para más información).

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Instanyl, especialmente:
- si padece una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Instanyl puede alterar su ritmo respiratorio.
- si tiene problemas de corazón, especialmente frecuencia cardiaca baja, presión sanguínea baja o bajo volumen sanguíneo.
- si tiene problemas de hígado o riñones.
- si tiene problemas con su función cerebral, por ejemplo, debido a un tumor cerebral, a un traumatismo craneal o a un aumento de la presión intracraneal.
- si usted ha experimentado alguna vez insuficiencia suprarrenal o falta de hormonas sexuales (deficiencia androgénica) con el uso de opioides.
- si toma sedantes, como las benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados (consulte también la sección "Uso de Instanyl con otros medicamentos").
- si toma antidepresivos o antipsicóticos (consulte también la sección "Uso de Instanyl con otros medicamentos").
- si toma medicamentos llamados agonistas/antagonistas parciales, por ejemplo, buprenorfina, nalbufina y pentazocina (medicamentos para el tratamiento del dolor), ya que pueden provocar síndrome de abstinencia. Consulte la sección "Uso de Instanyl con otros medicamentos" para obtener más información.
- si utiliza otros productos para pulverización nasal, por ejemplo, para el resfriado común o para la alergia.

Trastornos respiratorios del sueño
Instanyl puede provocar trastornos respiratorios del sueño, entre los que se incluye la apnea del sueño (interrupciones en la respiración al dormir) y la hipoxemia del sueño (niveles bajos de oxígeno en la sangre). Los síntomas pueden incluir interrupciones en la respiración al dormir, despertarse en medio de la noche debido a la falta de aire, dificultad para mantener el sueño o somnolencia excesiva durante el día. Si usted u otra persona observan estos síntomas, póngase en contacto con su médico para que valore la posibilidad de reducir la dosis.

Es muy importante que consulte inmediatamente con su médico u hospital si experimenta dificultades en la respiración mientras recibe tratamiento con Instanyl.

Consulte a su médico si durante el uso de Instanyl:

- siente dolor o mayor sensibilidad al dolor (hiperalgesia) que no responde a una dosis más alta del medicamento tal como se lo recetó el médico.
- presenta una combinación de los siguientes síntomas: náuseas, vómitos, anorexia, fatiga, debilidad, mareo y presión arterial baja. Juntos, estos síntomas pueden ser una indicación de una afección potencialmente mortal denominada insuficiencia suprarrenal, en la que las glándulas suprarrenales no producen suficientes hormonas.

Si le sangra la nariz de forma repetida o nota molestias nasales durante el tratamiento con Instanyl, deberá consultar con su médico, que estudiará un tratamiento alternativo para tratar su dolor irruptivo.

Uso a largo plazo y tolerancia
Este medicamento contiene fentanilo, un opioide. El uso repetido de analgésicos opioides puede hacer que el fármaco sea menos eficaz (el organismo se acostumbra a él, lo que se conoce como tolerancia farmacológica). También es posible que se vuelva más sensible al dolor cuando se use Instanyl. Esto se conoce como hiperalgesia. Aumentar la dosis de Instanyl puede seguir reduciendo el dolor durante un tiempo, pero también puede ser perjudicial. Si observa que el medicamento pierde eficacia, consulte a su médico. Su médico decidirá si es mejor que aumente la dosis o que disminuya gradualmente el uso de Instanyl.

Dependencia y adicción

Este medicamento contiene fentanilo, que es un opioide. Puede causar dependencia y/o adicción

El uso repetido de Instanyl también puede provocar dependencia, abuso y adicción, lo que podría dar lugar a una sobredosis potencialmente mortal. El riesgo de estos efectos adversos puede ser mayor con una dosis más alta y un uso más prolongado. La dependencia o la adicción pueden provocar la sensación de falta de control sobre la cantidad de medicamento que debe usar o sobre la frecuencia con la que debe usarlo. Es posible que sienta la necesidad de seguir usando el medicamento aunque no ayude a aliviar el dolor.
El riesgo de dependencia o adicción varía de una persona a otra. El riesgo de volverse dependiente o adicto a Instanyl puede ser mayor si:
- usted o cualquier miembro de su familia han abusado del alcohol o experimentado dependencia de él, de medicamentos con receta o de drogas ilegales («adicción»).
- fuma.
- ha tenido alguna vez problemas de humor (depresión, ansiedad o un trastorno de la personalidad) o ha seguido tratamiento instaurado por un psiquiatra por otras enfermedades mentales.

Si nota cualquiera de los siguientes síntomas mientras utiliza Instanyl, podría ser un signo de dependencia o adicción.
- necesita usar el medicamento durante más tiempo del indicado por su médico.
- necesita usar una dosis superior a la recomendada.
- está utilizando el medicamento por motivos distintos a los prescritos, por ejemplo, «para mantenerse tranquilo» o «para ayudarle a dormir».
- ha realizado intentos repetidos e infructuosos de dejar de usar el medicamento o controlar su uso.
- se siente indispuesto cuando deja de usar el medicamento (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad, escalofríos, temblores y sudoración), y se siente mejor una vez que vuelve a tomarlo («efectos de abstinencia»).

Si nota cualquiera de estos signos, consulte a su médico para determinar la mejor modalidad de tratamiento para usted, cuándo es apropiado suspender el medicamento y cómo hacerlo de forma segura.

Niños y adolescentes
Instanyl no se debe usar en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de Instanyl con otros medicamentos
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, o ha utilizado recientemente, o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Instanyl puede afectar o verse afectado por otros medicamentos.
Se deberá tener especial cuidado si está siendo tratado con alguno de los siguientes medicamentos:
– Otros analgésicos y medicamentos para el dolor neuropático, como la gabapentina y la pregabalina.
– cualquier medicamento que pueda producirle sueño (que tenga efecto sedante) como comprimidos para dormir, sedantes (como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados), medicamentos para tratar la ansiedad, antihistamínicos o tranquilizantes, relajantes musculares y gabapentinoides (gabapentina y pregabalina). El uso de dichos medicamentos simultáneamente con Instanyl puede provocar somnolencia, sedación profunda y afectar a su capacidad de respirar (depresión respiratoria), lo que puede provocar un coma o incluso la muerte. Por ello, solo debe considerarse el uso concomitante cuando no existan otras opciones de tratamiento. Sin embargo, si su médico le prescribe Instanyl y sedantes, deberá limitar tanto la dosis como la duración del tratamiento concomitante.
– Informe a su médico de todos los sedantes que esté tomando y siga detenidamente sus recomendaciones sobre la dosis. Podría resultar de utilidad informar a sus amigos o familiares

para que estén al corriente de los signos y síntomas indicados anteriormente. Póngase en contacto con su médico cuando refiera dichos síntomas.

- cualquier medicamento que pueda modificar la forma en que su cuerpo metaboliza Instanyl, como:
  - ritonavir, nelfinavir, amprenavir, y fosamprenavir (medicamentos que ayudan a controlar las infecciones por VIH);
  - inhibidores de CYP3A4, como ketoconazol, itraconazol, o fluconazol (utilizados para el tratamiento de infecciones por hongos);
  - troleandomicina, claritromicina, o eritromicina (medicamentos para el tratamiento de las infecciones por bacterias);
  - aprepitant (utilizado para tratar náuseas fuertes);
  - diltiazem y verapamilo (medicamentos para tratar la tensión alta o enfermedades del corazón).
- medicamentos denominados inhibidores de la Monoamino-Oxidasa (IMAO), utilizados para la depresión grave, incluso si se le ha tratado con uno de ellos en las últimas 2 semanas.
- el riesgo de efectos adversos aumenta si está tomando medicamentos tales como ciertos antidepresivos o antipsicóticos. Instanyl puede interactuar con estos medicamentos y usted puede presentar cambios en el estado mental (p. ej., agitación, alucinaciones, coma) y otros efectos como temperatura corporal mayor de 38 °C, aumento de la frecuencia cardiaca, presión arterial inestable y exageración de los reflejos, rigidez muscular, falta de coordinación y/o síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea). Su médico le dirá si Instanyl es adecuado para usted.
- medicamentos denominados agonistas/antagonistas parciales, ej. buprenorfina, nalbufina y pentazocina (medicamentos para tratar el dolor). Es posible que experimente síntomas de síndrome de abstinencia (náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad, escalofríos, temblores y sudoración).
- otros medicamentos administrados por vía nasal, especialmente oximetazolina, xilometazolina y medicamentos similares, que se utilizan para el alivio de la congestión nasal.

Instanyl con los alimentos, bebidas y alcohol
No tome bebidas alcohólicas durante el tratamiento con Instanyl, ya que pueden aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos peligrosos.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte con su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

No se debe utilizar Instanyl durante el embarazo, a menos que lo haya consultado con su médico.

No se debe utilizar Instanyl durante el parto ya que fentanilo puede causar problemas respiratorios graves en el recién nacido.

El fentanilo puede pasar a la sangre materna y causar efectos adversos en el lactante. No use Instanyl si está dando el pecho a su hijo. No debe iniciar la lactancia hasta transcurridos al menos 5 días desde la última dosis de Instanyl.

Conducción y uso de máquinas
No deberá conducir ni usar máquinas mientras recibe tratamiento con Instanyl. Instanyl puede causar mareo, somnolencia y alteraciones visuales, lo que puede afectar a la capacidad de conducir o manejar maquinaria.

3. Cómo usar Instanyl

Antes de iniciar el tratamiento y de forma regular durante el mismo, su médico también le explicará lo que puede esperar del uso de Instanyl, cuándo y durante cuánto tiempo debe usarlo, cuándo debe ponerse en contacto con su médico y cuándo debe suspender el uso (ver también la sección 2).

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis de Instanyl es independiente de su tratamiento de base para el dolor oncológico.

Cuando comience a utilizar Instanyl, su médico determinará con usted la dosis que alivie su dolor irruptivo.
La dosis inicial es una pulverización de 50 microgramos en una fosa nasal cada vez que tenga un episodio de dolor irruptivo. Durante la determinación de su dosis adecuada, su médico le puede indicar que cambie a una dosis mayor.

En caso de que el dolor irruptivo no se alivie pasados 10 minutos, puede utilizar sólo una pulverización más para este episodio.
En general, usted debe esperar 4 horas antes de tratar otro episodio de dolor irruptivo. En ocasiones excepcionales, cuando se produce un nuevo episodio antes de esas 4 horas, puede utilizar Instanyl para tratar este episodio, pero debe esperar al menos 2 horas antes de hacerlo. Si tiene de forma regular episodios de dolor irruptivo separados por menos de 4 horas, póngase en contacto con su médico ya que puede que se deba cambiar su tratamiento habitual para dolor oncológico.

Puede utilizar Instanyl para tratar un máximo de cuatro episodios de dolor irruptivo al día.

Póngase en contacto con su médico si sufre más de cuatro episodios de dolor irruptivo al día, ya que puede ser necesario cambiar su tratamiento de base para el dolor oncológico.

Con el fin de hacer un seguimiento del número de dosis de Instanyl aplicadas, deberá marcar las casillas que aparecen en el desplegable colocado en la parte superior de la caja exterior con seguridad para niños.

No modifique por su cuenta la dosis de Instanyl o de sus otros medicamentos para el dolor. Los cambios en la dosis deben hacerse con su médico.

Instanyl es para vía nasal.

Se deben leer las instrucciones de uso que se encuentran al final de este prospecto para aprender a utilizar Instanyl.

Si usa más Instanyl del que debe o si cree que alguien ha usado Instanyl de forma accidental
Si ha utilizado más Instanyl del que debe, contacte con su médico, hospital o servicio de urgencias para que valoren el riesgo e indiquen cómo actuar.

Los síntomas de sobredosis son:
Somnolencia, letargo, mareos, disminución de la temperatura corporal, disminución de la frecuencia cardiaca, dificultades en la coordinación de brazos y piernas.
En casos graves, los síntomas por un exceso en la administración de Instanyl pueden incluir coma, sedación, convulsiones o dificultades respiratorias graves (respiración muy lenta o superficial). Una sobredosis también puede provocar un trastorno cerebral conocido como leucoencefalopatía tóxica.
Si nota alguno de los síntomas anteriores debe solicitar inmediatamente asistencia médica.

Nota para las personas que cuiden al paciente:
Si observa que la persona tratada con Instanyl actúa con lentitud de forma repentina, tiene problemas para respirar o tiene dificultades para mantenerla despierta:

– debe solicitar inmediatamente ayuda urgente.
– mientras espera la ayuda, intentará mantener a la persona despierta hablándola o agitándola suavemente de vez en cuando.
– si la persona tiene dificultades para respirar, debe inducirla a respirar cada 5-10 segundos.
– si la persona deja de respirar, debe intentar reanimarla hasta que llegue la ayuda de urgencia.

Si cree que alguien ha usado Instanyl de forma accidental, solicite inmediatamente asistencia médica. Intente mantener a la persona despierta hasta que llegue el servicio de urgencias.
Si alguien ha usado Instanyl de forma accidental, puede padecer los mismos síntomas descritos anteriormente en caso de sobredosificación.

Si olvidó usar Instanyl
Si continúa el dolor irruptivo, puede utilizar Instanyl según lo prescrito por su médico. Si el dolor irruptivo ha cesado, no utilice Instanyl hasta que se produzca el siguiente episodio de dolor irruptivo.

Si interrumpe el tratamiento con Instanyl
Debe interrumpir el tratamiento con Instanyl cuando deje de sufrir dolor irruptivo. Aun así, debe seguir usando su analgésico de base para tratar el dolor oncológico. En caso de duda, consulte con su médico para confirmar la dosis correcta de su analgésico habitual.
Puede padecer síntomas repentinos de la retirada similares a los posibles efectos adversos de Instanyl si interrumpe el uso de Instanyl. Si presenta síntomas de abstinencia debe consultar con su médico. Su médico evaluará si necesita medicamento para reducir o eliminar estos síntomas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.
Con frecuencia, los efectos adversos desaparecerán o se reducirán con el uso mantenido del medicamento.

Interrumpa el tratamiento y contacte inmediatamente con su médico, hospital o servicio de urgencias si:
- experimenta una reacción alérgica grave y repentina con dificultad para respirar, inflamación, sensación de mareo leve, frecuencia cardíaca elevada, sudoración o pérdida de la conciencia.
- experimenta dificultades graves para respirar.
- presenta sonido al inspirar.
- tiene dolor convulsivo.
- experimenta mareos extremos.

Estos efectos adversos pueden ser muy graves.

Otros efectos adversos observados tras el uso de Instanyl:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
Somnolencia, mareos incluso con dificultad para mantener el equilibrio, dolor de cabeza, irritación de garganta, náuseas, vómitos, sofoco, sensación de calor muy intenso, sudoración excesiva.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
Insomnio, letargo, contracciones convulsivas de los músculos, sensación extraña en la piel o incluso desagradable, alteración del gusto, mareo causado por movimiento, tensión arterial baja, problemas respiratorios graves, hemorragia nasal, úlcera nasal, goteo de nariz estreñimiento, inflamación de la boca, boca seca, molestias en la piel, picor de la piel, fiebre.

No conocidos (frecuencia que no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Reacción alérgica, caídas, diarrea, convulsiones (crisis epiléptica), pérdida del conocimiento, inflamación de brazos o piernas, ver o escuchar cosas que no son reales (alucinaciones), delirio (los síntomas pueden consistir en una combinación de agitación, inquietud, desorientación, confusión, miedo, ver u oír cosas que realmente no existen, trastornos del sueño, pesadillas), tolerancia farmacológica, dependencia de drogas (adicción), abuso de drogas (ver sección 2), fatiga, malestar general, síndrome de abstinencia (que se puede manifestar con la aparición de los siguientes efectos adversos: náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad, escalofríos, temblores y sudoración), dificultad para respirar.

Se han observado también casos de pacientes que han desarrollado una perforación en el tabique nasal – la estructura que separa los orificios nasales.

El tratamiento prolongado con fentanilo durante el embarazo puede causar síntomas de abstinencia en el recién nacido, que pueden ser potencialmente mortales (ver sección 2).

Debe informar a su médico en caso de que sufra episodios repetidos de hemorragia nasal o molestias en la nariz.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Instanyl

El analgésico que contiene Instanyl es muy potente y puede ser mortal en niños. Instanyl debe mantenerse fuera de la vista y del alcance de los niños. Después de su uso, coloque siempre el pulverizador nasal en la caja de seguridad para niños.

Conserve este medicamento en un lugar seguro y protegido, al que no puedan acceder otras personas. Este medicamento puede causar daños graves e incluso ser mortal para las personas que lo usen de manera accidental, o intencionadamente cuando no se les haya recetado.

No utilice Instanyl después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD o EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
Conservar por debajo de 30 ºC. Mantener el spray nasal en posición vertical. No congelar. Si se congela el pulverizador nasal de Instanyl, el dispositivo se puede romper. Debe comprobar el pulsador del pulverizador antes de usarlo si no está seguro de la forma en que lo ha conservado.

Los envases de Instanyl que hayan superado la fecha de caducidad o que no se vayan a utilizar más pueden contener aún medicamento suficiente para dañar a otras personas, especialmente a los niños. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Cualquier spray nasal utilizado o no, debe desecharse según la normativa local o devolverse a la farmacia en la caja de seguridad a prueba de niños. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Instanyl
El principio activo es citrato de fentanilo. El contenido es:
50 microgramos/dosis: 1 ml contiene citrato de fentanilo equivalente a 500 microgramos de fentanilo. Una pulverización (100 microlitros) contiene 50 microgramos de fentanilo.

100 microgramos/dosis: 1 ml contiene citrato de fentanilo equivalente a 1.000 microgramos de fentanilo. Una pulverización (100 microlitros) contiene 100 microgramos de fentanilo.
200 microgramos/dosis: 1 ml contiene citrato de fentanilo equivalente a 2.000 microgramos. Una pulverización (100 microlitros) contiene 200 microgramos de fentanilo.

Los demás componentes son fosfato de sodio dihidrogenado dihidrato, fosfato disódico dihidratado y agua purificada.

Aspecto de Instanyl y contenido del envase
Instanyl es una solución para pulverización nasal. La solución es transparente e incolora. Está acondicionada en un frasco de vidrio marrón con una bomba dosificadora. El pulverizador nasal se dispensa en una caja de seguridad para niños y se presenta en tres tamaños de envase diferentes: 1,8 ml (equivalente a 10 dosis), 2,9 ml (equivalente a 20 dosis) y 5,0 ml (equivalente a 40 dosis). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

El etiquetado de las tres concentraciones de Instanyl se diferencia por el color:
Para 50 microgramos/dosis el etiquetado es naranja.
Para 100 microgramos/dosis el etiquetado es morado.
Para 200 microgramos/dosis el etiquetado es azul verdoso.

Titular de la autorización de comercialización
Istituto Gentili S.r.l.
Via San Giuseppe Cottolengo 15
20143 Milano
Italia

Responsable de fabricación
Curida AS
Solbærvegen 5
NO-2409 Elverum
Noruega

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:
/ BE / BG/ CY / CZ / DK / EE / EL / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LI / LV / LT / LU / MT / NL / NO / PL/ PT / RO /SK/ SI /SE

Istituto Gentili S.r.l.
Tel: +39 0289132700
medinfo@gentilipharma.com

España
Gentili Pharma ES S.L.
Tel. +34 91 161 00 82

Österreich
Gentili Pharma GmbH
Tel. +49 89 330 353 100

Deutschland
Gentili Pharma GmbH
Tel. +49 89 330 353 100

Fecha de la última revisión de este prospecto .

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

INSTRUCCIONES DE USO PARA EL SPRAY NASAL INSTANYL

Lea detenidamente las siguientes instrucciones para aprender a utilizar el spray nasal Instanyl:

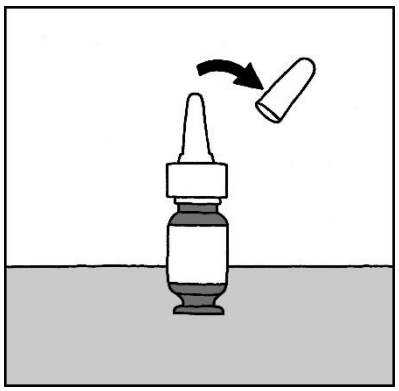
Preparación del spray nasal Instanyl para su uso:

Antes de utilizar el spray nasal por primera vez:

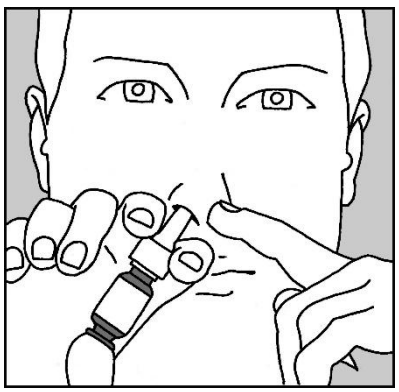
- Se debe presionar 3 o 4 veces (cebado) hasta que aparezca una fina nebulización.
- **Durante ese proceso de preparación o cebado, se expulsará parte del medicamento. Por tanto:**
  - **El cebado debe realizarse en una zona bien ventilada.**
  - **No debe apuntarse el spray nasal en dirección al usuario ni hacia otras personas.**
  - **No debe apuntarse hacia superficies u objetos que pudieran entrar en contacto con otras personas, en especial niños.**
- Si no ha utilizado Instanyl durante más de 7 días, el atomizador se debe preparar de nuevo haciendo presión sobre él una vez antes de recibir la siguiente dosis.

El spray nasal Instanyl se debe utilizar como se indica a continuación:

1. Suénese la nariz si la tiene taponada o si está resfriado.
2. Debe permanecer sentado o de pie en posición erguida.
3. Retire el tapón protector del pulverizador.



4. Mantenga el pulverizador nasal en posición vertical.
5. Incline ligeramente la cabeza hacia delante.
6. Tape un orificio nasal presionando el lateral con el dedo e insertar la punta del pulverizador en el otro (aproximadamente 1 cm). No importa qué orificio nasal utilice. Si pasados 10 minutos tiene que usar una segunda dosis para conseguir un alivio suficiente del dolor, esta dosis se debe administrar en el otro orificio nasal.

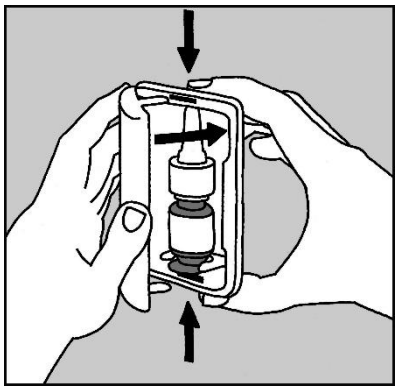


7. Presione el pulsador rápida y completamente con ambos dedos una vez, mientras inhala a través de la nariz. Asegúrese de que presiona el pulsador hasta el final del recorrido. Puede que no sienta la dosis en su nariz, pero ya la habrá recibido al presionar el pulsador.

8. Después del uso, limpie el extremo del spray nasal con un pañuelo de papel limpio que deberá desechar a continuación.

Si tras 10 minutos necesita una segunda dosis de Instanyl para aliviar el dolor, repita los pasos 1 a 8 en la otra fosa nasal.

Guarde siempre Instanyl en la caja de seguridad a prueba de niños después de utilizarlo. **Mantenga fuera de la vista y del alcance de los niños.**



Lleve un registro de cuántas dosis ha usado y cuántas le quedan en su spray nasal en la tarjeta de recuento de dosis que se suministra con el spray nasal Instanyl. Cada vez que use el spray nasal Instanyl, asegúrese de que usted o su cuidador rellenan la información de la tarjeta.

Si el spray nasal Instanyl está bloqueado o no pulveriza correctamente:
- Si está bloqueado, aparte el spray nasal de usted (y de cualquier otra persona) y presione el pulsador firmemente hacia abajo. Con esto se debería despejar cualquier obstrucción.
- Si su spray nasal sigue sin funcionar correctamente, hable con su farmacéutico. **Nunca intente repararlo usted mismo ni desmontarlo,** porque entonces podría administrarle una dosis equivocada.

Prospecto: información para el usuario

Instanyl 50 microgramos solución para pulverización nasal en envase unidosis
Instanyl 100 microgramos solución para pulverización nasal en envase unidosis
Instanyl 200 microgramos solución para pulverización nasal en envase unidosis
fentanilo

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos signos de enfermedad que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, enfermero o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Instanyl y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Instanyl
3. Cómo usar Instanyl
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Instanyl
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Instanyl y para qué se utiliza

Instanyl contiene el principio activo fentanilo y pertenece a un grupo de analgésicos fuertes denominados opioides. Los opioides actúan bloqueando las señales del dolor que van al cerebro. Instanyl actúa rápidamente y se utiliza para aliviar el dolor irruptivo en pacientes adultos con cáncer que ya tratan con opioides su dolor de base. El dolor irruptivo es un dolor adicional repentino que aparece a pesar del uso de los analgésicos opioides habituales para aliviar el dolor.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Instanyl

No use Instanyl
- si es alérgico al fentanilo o cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si no está usando regularmente un medicamento opioide prescrito por su médico (p. ej., codeína, fentanilo, hidromorfona, morfina, oxicodona, meperidina), todos los días a la misma hora, al menos durante una semana, para controlar el dolor persistente. Si no ha estado usando esos medicamentos, no use Instanyl dado que su uso puede aumentar el riesgo de que su respiración se vuelva más lenta y/o poco profunda, e incluso de que se llegue a parar;
- si está tomando un medicamento que contenga oxibato de sodio;
- si padece dolor de corta duración distinto al dolor irruptivo;
- si tiene graves dificultades al respirar o sufre alguna enfermedad pulmonar obstructiva grave.
- si ha recibido previamente radioterapia facial;
- si sufre episodios repetidos de hemorragia nasal.

Advertencias y precauciones

Conserve este medicamento en un lugar seguro y protegido, al que no puedan acceder otras personas (ver sección 5 Conservación de Instanyl para más información).

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Instanyl, especialmente:
- si padece una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Instanyl puede alterar su ritmo respiratorio.
- si tiene problemas de corazón, especialmente frecuencia cardiaca baja, presión sanguínea baja o bajo volumen sanguíneo.
- si tiene problemas de hígado o riñones.
- si tiene problemas con su función cerebral, por ejemplo, debido a un tumor cerebral, a un traumatismo craneal o a un aumento de la presión intracraneal.
- si usted ha experimentado alguna vez insuficiencia suprarrenal o falta de hormonas sexuales (deficiencia androgénica) con el uso de opioides.
- si toma sedantes, como las benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados (consulte también la sección "Uso de Instanyl con otros medicamentos").
- si toma antidepresivos o antipsicóticos (consulte también la sección "Uso de Instanyl con otros medicamentos").
- si toma medicamentos llamados agonistas/antagonistas parciales, por ejemplo, buprenorfina, nalbufina y pentazocina (fármacos para el tratamiento del dolor), ya que pueden provocar síndrome de abstinencia. Consulte la sección "Uso de Instanyl con otros medicamentos" para obtener más información.
- si utiliza otros productos para pulverización nasal, por ejemplo, para el resfriado común o para la alergia.

Trastornos respiratorios del sueño
Instanyl puede provocar trastornos respiratorios del sueño, entre los que se incluye la apnea del sueño (interrupciones en la respiración al dormir) y la hipoxemia del sueño (niveles bajos de oxígeno en la sangre). Los síntomas pueden incluir interrupciones en la respiración al dormir, despertarse en medio de la noche debido a la falta de aire, dificultad para mantener el sueño o somnolencia excesiva durante el día. Si usted u otra persona observan estos síntomas, póngase en contacto con su médico para que valore la posibilidad de reducir la dosis.

Es muy importante que consulte inmediatamente con su médico u hospital si experimenta dificultades en la respiración mientras recibe tratamiento con Instanyl.

Consulte a su médico si durante el uso de Instanyl:

- siente dolor o mayor sensibilidad al dolor (hiperalgesia) que no responde a una dosis más alta del medicamento tal como se lo recetó el médico.
- presenta una combinación de los siguientes síntomas: náuseas, vómitos, anorexia, fatiga, debilidad, mareo y presión arterial baja. Juntos, estos síntomas pueden ser una indicación de una afección potencialmente mortal denominada insuficiencia suprarrenal, en la que las glándulas suprarrenales no producen suficientes hormonas.

Si le sangra la nariz de forma repetida o nota molestias nasales durante el tratamiento con Instanyl, deberá consultar con su médico, que estudiará un tratamiento alternativo para tratar su dolor irruptivo.

Uso a largo plazo y tolerancia
Este medicamento contiene fentanilo, un opioide. El uso repetido de analgésicos opioides puede hacer que el fármaco sea menos eficaz (el organismo se acostumbra a él, lo que se conoce como tolerancia farmacológica). También es posible que se vuelva más sensible al dolor cuando se use Instanyl. Esto se conoce como hiperalgesia. Aumentar la dosis de Instanyl puede seguir reduciendo el dolor durante un tiempo, pero también puede ser perjudicial. Si observa que el medicamento pierde eficacia, consulte a su médico. Su médico decidirá si es mejor que aumente la dosis o que disminuya gradualmente el uso de Instanyl.

Dependencia y adicción

Este medicamento contiene fentanilo, que es un opioide. Puede causar dependencia y/o adicción

El uso repetido de Instanyl también puede provocar dependencia, abuso y adicción, lo que podría dar lugar a una sobredosis potencialmente mortal. El riesgo de estos efectos adversos puede ser mayor con una dosis más alta y un uso más prolongado. La dependencia o la adicción pueden provocar la sensación de falta de control sobre la cantidad de medicamento que debe usar o sobre la frecuencia con la que debe usarlo. Es posible que sienta la necesidad de seguir usando el medicamento aunque no ayude a aliviar el dolor.
El riesgo de dependencia o adicción varía de una persona a otra. El riesgo de volverse dependiente o adicto a Instanyl puede ser mayor si:
- usted o cualquier miembro de su familia han abusado del alcohol o experimentado dependencia de él, de medicamentos con receta o de drogas ilegales («adicción»).
- fuma.
- ha tenido alguna vez problemas de humor (depresión, ansiedad o un trastorno de la personalidad) o ha seguido tratamiento instaurado por un psiquiatra por otras enfermedades mentales.

Si nota cualquiera de los siguientes síntomas mientras utiliza Instanyl, podría ser un signo de dependencia o adicción.
- necesita usar el medicamento durante más tiempo del indicado por su médico.
- necesita usar una dosis superior a la recomendada.
- está utilizando el medicamento por motivos distintos a los prescritos, por ejemplo, «para mantenerse tranquilo» o «para ayudarle a dormir».
- ha realizado intentos repetidos e infructuosos de dejar de usar el medicamento o controlar su uso.
- se siente indispuesto cuando deja de usar el medicamento (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad, escalofríos, temblores y sudoración), y se siente mejor una vez que vuelve a tomarlo («efectos de abstinencia»).

Si nota cualquiera de estos signos, consulte a su médico para determinar la mejor modalidad de tratamiento para usted, cuándo es apropiado suspender el medicamento y cómo hacerlo de forma segura.

Niños y adolescentes
Instanyl no deberá usarse en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de Instanyl con otros medicamentos
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente, o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Instanyl puede afectar o verse afectado por otros medicamentos.
Se deberá tener especial cuidado si está siendo tratado con alguno de los siguientes medicamentos:
– Otros analgésicos y medicamentos para el dolor neuropático, como la gabapentina y la pregabalina.
– cualquier medicamento que pueda producirle sueño (que tenga efecto sedante) como comprimidos para dormir, sedantes (como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados), medicamentos para tratar la ansiedad, antihistamínicos o tranquilizantes, relajantes musculares y gabapentinoides (gabapentina y pregabalina). El uso de dichos medicamentos simultáneamente con Instanyl puede provocar somnolencia, sedación profunda y afectar a su capacidad de respirar (depresión respiratoria), lo que puede provocar un coma o incluso la muerte. Por ello, solo debe considerarse el uso concomitante cuando no existan otras opciones de tratamiento. Sin embargo, si su médico le prescribe Instanyl y sedantes, deberá limitar tanto la dosis como la duración del tratamiento concomitante.
  Informe a su médico de todos los sedantes que esté tomando y siga detenidamente sus recomendaciones sobre la dosis. Podría resultar de utilidad informar a sus amigos o familiares

para que estén al corriente de los signos y síntomas indicados anteriormente. Póngase en contacto con su médico cuando refiera dichos síntomas.

- cualquier medicamento que pueda modificar la forma en que su cuerpo metaboliza Instanyl, como:
  - ritonavir, nelfinavir, amprenavir, y fosamprenavir (medicamentos que ayudan a controlar las infecciones por VIH);
  - inhibidores de CYP3A4, como ketoconazol, itraconazol, o fluconazol (utilizados para el tratamiento de infecciones por hongos);
  - troleandomicina, claritromicina, o eritromicina (medicamentos para el tratamiento de las infecciones por bacterias);
  - aprepitant (utilizado para tratar náuseas fuertes);
  - diltiazem y verapamilo (medicamentos para tratar la tensión alta o enfermedades del corazón).
- medicamentos denominados inhibidores de la Monoamino-Oxidasa (IMAO), utilizados para la depresión grave, incluso si se le ha tratado con uno de ellos en las últimas 2 semanas.
- el riesgo de efectos adversos aumenta si está tomando medicamentos tales como ciertos antidepresivos o antipsicóticos. Instanyl puede interactuar con estos medicamentos y usted puede presentar cambios en el estado mental (p. ej., agitación, alucinaciones, coma) y otros efectos como temperatura corporal mayor de 38 °C, aumento de la frecuencia cardiaca, presión arterial inestable y exageración de los reflejos, rigidez muscular, falta de coordinación y/o síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea). Su médico le dirá si Instanyl es adecuado para usted.
- medicamentos denominados agonistas/antagonistas parciales, ej. buprenorfina, nalbufina y pentazocina (medicamentos para tratar el dolor). Es posible que experimente síntomas de síndrome de abstinencia (náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad, escalofríos, temblor y sudoración).
- otros medicamentos administrados por vía nasal, especialmente oximetazolina, xilometazolina y medicamentos similares, que se utilizan para el alivio de la congestión nasal.

Instanyl con alimentos, bebidas y alcohol
No tome bebidas alcohólicas durante el tratamiento con Instanyl, ya que pueden aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos peligrosos.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte con su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

No se debe utilizar Instanyl durante el embarazo, a menos que lo haya consultado con su médico.

No se debe utilizar Instanyl durante el parto ya que fentanilo puede causar problemas respiratorios graves en el recién nacido.

El fentanilo puede pasar a la sangre materna y causar efectos adversos en el lactante. No use Instanyl si está dando el pecho a su hijo No debe iniciar la lactancia hasta transcurridos 5 días desde la última dosis de Instanyl.

Conducción y uso de máquinas
No deberá conducir ni usar máquinas mientras recibe tratamiento con Instanyl. Instanyl puede causar mareo, somnolencia y alteraciones visuales, lo que puede afectar a la capacidad de conducir o manejar maquinaria.

3. Cómo usar Instanyl

Antes de iniciar el tratamiento y de forma regular durante el mismo, su médico también le explicará lo que puede esperar del uso de Instanyl, cuándo y durante cuánto tiempo debe usarlo, cuándo debe ponerse en contacto con su médico y cuándo debe suspender el uso (ver también la sección 2).

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis de Instanyl es independiente de su tratamiento de base para el dolor oncológico.

Cuando comience a utilizar Instanyl, su médico determinará con usted la dosis que alivie su dolor irruptivo.
La dosis inicial es una pulverización de 50 microgramos en una fosa nasal cada vez que tenga un episodio de dolor irruptivo. Durante la determinación de su dosis adecuada, su médico le puede indicar que cambie a una dosis mayor.

En caso de que el dolor irruptivo no se alivie pasados 10 minutos, puede utilizar sólo una pulverización más para este episodio.
En general, usted debe esperar 4 horas antes de tratar otro episodio de dolor irruptivo. En ocasiones excepcionales, cuando se produce un nuevo episodio antes de esas 4 horas, puede utilizar Instanyl para tratar este episodio, pero debe esperar al menos 2 horas antes de hacerlo, Si tiene de forma regular episodios de dolor irruptivo separados por menos de 4 horas, póngase en contacto con su médico ya que puede que se deba cambiar su tratamiento habitual para dolor oncológico.

Puede utilizar Instanyl para tratar un máximo de cuatro episodios de dolor irruptivo al día.

Póngase en contacto con su médico si sufre más de cuatro episodios de dolor irruptivo al día, ya que puede ser necesario cambiar su tratamiento de base para el dolor oncológico.

No modifique por su cuenta la dosis de Instanyl o de sus otros medicamentos para el dolor. Los cambios en la dosis deben hacerse con su médico.

Instanyl es para vía nasal.

Se deben leer las instrucciones de uso que se encuentran al final de este prospecto para aprender a utilizar Instanyl.

Si usa más Instanyl del que debe o si cree que alguien ha usado Instanyl de forma accidental
Si ha utilizado más Instanyl del que debe, contacte con su médico, hospital o servicio de urgencias para que valoren el riesgo e indiquen cómo actuar.

Los síntomas de sobredosis son:
Somnolencia, letargo, mareos, disminución de la temperatura corporal, disminución de la frecuencia cardiaca, dificultades en la coordinación de brazos y piernas.
En casos graves, los síntomas por un exceso en la administración de Instanyl pueden incluir coma, sedación, convulsiones o dificultades respiratorias graves (respiración muy lenta o superficial). Una sobredosis también puede provocar un trastorno cerebral conocido como leucoencefalopatía tóxica.
Si nota alguno de los síntomas anteriores debe solicitar inmediatamente asistencia médica.

Nota para las personas que cuiden al paciente
Si observa que la persona tratada con Instanyl actúa con lentitud de forma repentina, tiene problemas para respirar o tiene dificultades para mantenerla despierta:
- debe solicitar inmediatamente ayuda urgente.
- mientras espera la ayuda, intentará mantener a la persona despierta hablándola o agitándola suavemente de vez en cuando.
- si la persona tiene dificultades para respirar, debe inducirla a respirar cada 5-10 segundos.

– si la persona deja de respirar, debe intentar reanimarla hasta que llegue la ayuda de urgencia.

Si cree que alguien ha usado Instanyl de forma accidental, solicite inmediatamente asistencia médica. Intente mantener a la persona despierta hasta que llegue el servicio de urgencias.
Si alguien ha usado Instanyl de forma accidental, puede padecer los mismos síntomas descritos anteriormente en caso de sobredosificación.

Si olvidó usar Instanyl
Si continúa el dolor irruptivo, puede utilizar Instanyl según lo prescrito por su médico. Si el dolor irruptivo ha cesado, no utilice Instanyl hasta que se produzca el siguiente episodio de dolor irruptivo.

Si interrumpe el tratamiento con Instanyl
Debe interrumpir el tratamiento con Instanyl cuando deje de sufrir dolor irruptivo. Aun así, debe seguir usando su analgésico de base para tratar el dolor oncológico. En caso de duda, consulte con su médico para confirmar la dosis correcta de su analgésico habitual.
Puede padecer síntomas repentinos de la retirada similares a los posibles efectos adversos de Instanyl si interrumpe el uso de Instanyl. Si presenta síntomas de abstinencia debe consultar con su médico. Su médico evaluará si necesita medicamento para reducir o eliminar estos síntomas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.
Con frecuencia, los efectos adversos desaparecerán o se reducirán con el uso mantenido del medicamento.

Interrumpa el tratamiento y contacte inmediatamente con su médico, hospital o servicio de urgencias si:
- experimenta una reacción alérgica grave y repentina con dificultad para respirar, inflamación, sensación de mareo leve, frecuencia cardíaca elevada, sudoración o pérdida de la conciencia.
- experimenta dificultades graves para respirar.
- presenta ruidos al inspirar.
- tiene dolor convulsivo.
- experimenta mareos extremos.

Estos efectos adversos pueden ser muy graves.

Otros efectos adversos observados tras el uso de Instanyl:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
Somnolencia, mareos incluso con dificultad para mantener el equilibrio, dolor de cabeza, irritación de garganta, náuseas, vómitos, sofoco, sensación de calor muy intenso, sudoración excesiva.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
Insomnio, letargo, contracciones convulsivas de los músculos, sensación extraña en la piel o incluso desagradable, alteración del gusto, mareo causado por movimiento, tensión arterial baja, problemas respiratorios graves, hemorragia nasal, úlcera nasal, goteo de nariz estreñimiento, inflamación de la boca, boca seca, molestias en la piel, picor de la piel, fiebre.

No conocidos (frecuencia que no puede estimarse a partir de los datos disponibles):
Reacción alérgica, caídas, diarrea, convulsiones (crisis epiléptica), pérdida del conocimiento, inflamación de brazos o piernas, ver o escuchar cosas que no son reales (alucinaciones), delirio (los síntomas pueden consistir en una combinación de agitación, inquietud, desorientación, confusión, miedo, ver u oír cosas que realmente no existen, trastornos del sueño, pesadillas), tolerancia farmacológica, dependencia de drogas (adicción), abuso de drogas (ver sección 2), fatiga, malestar

general, síndrome de abstinencia (que se puede manifestar con la aparición de los siguientes efectos adversos: náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad, escalofríos, temblores y sudoración), dificultad para respirar.

Se han observado casos de pacientes que han desarrollado una perforación en el tabique nasal – la estructura que separa los orificios nasales.

El tratamiento prolongado con fentanilo durante el embarazo puede causar síntomas de abstinencia en el recién nacido, que pueden ser potencialmente mortales (ver sección 2).

Debe informar a su médico en caso de que sufra episodios repetidos de hemorragia nasal o molestias en la nariz.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Instanyl

El analgésico que contiene Instanyl es muy potente y puede ser mortal en niños. Instanyl debe mantenerse fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conserve este medicamento en un lugar seguro y protegido, al que no puedan acceder otras personas. Este medicamento puede causar daños graves e incluso ser mortal para las personas que lo usen de manera accidental, o intencionadamente cuando no se les haya recetado.

No utilice Instanyl después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el envase unidosis después de CAD o EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
Conservar por debajo de 30 ºC. Conservar el blíster en el embalaje exterior. Conservar en posición vertical.

Los envases de Instanyl pueden dañar a otras personas, especialmente a los niños. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Cualquier envase unidosis no utilizado, debe devolverse según la normativa local o devolverse a la farmacia en el blíster de seguridad a prueba de niños. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Instanyl
El principio activo es citrato de fentanilo. El contenido es:
50 microgramos: 1 dosis (100 microlitros) contiene citrato de fentanilo equivalente a 50 microgramos de fentanilo.
100 microgramos: 1 dosis (100 microlitros) contiene citrato de fentanilo equivalente a 100 microgramos de fentanilo.
200 microgramos: 1 dosis (100 microlitros) contiene citrato de fentanilo equivalente a 200 microgramos de fentanilo.

Los demás componentes son fosfato de sodio dihidrogenado dihidrato, fosfato disódico dihidratado y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto de Instanyl y contenido del envase
Instanyl es un pulverizador nasal en solución, en un envase de dosis unitaria. La solución es limpia e incolora.

El envase unidosis contiene 1 dosis de Instanyl y se dispensa en un blíster resistente a niños. Instanyl se presenta en diferentes tamaños de envase de 2, 6, 8 y 10 envases unidosis.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

El etiquetado de las tres concentraciones de Instanyl se diferencia por el color:
Para 50 microgramos el etiquetado es naranja.
Para 100 microgramos el etiquetado es morado.
Para 200 microgramos el etiquetado es azul verdoso.

Titular de la autorización de comercialización
Istituto Gentili S.r.l.
Via San Giuseppe Cottolengo 15
20143 Milano
Italia

Responsable de fabricación
Curida AS
Solbærvegen 5
NO-2409 Elverum
Noruega

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:
BE / BG/ CY / CZ / DK / EE / EL / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LI / LV / LT / LU / MT / NL / NO / PL/ PT / RO /SK/ SI /SE

Istituto Gentili S.r.l.
Tel: +39 0289132700
medinfo@gentilipharma.com

España
Gentili Pharma ES S.L.
Tel. +34 91 161 00 82

Österreich
Gentili Pharma GmbH
Tel. +49 89 330 353 100

Deutschland
Gentili Pharma GmbH
Tel. +49 89 330 353 100

Fecha de la última revisión de este prospecto .

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu

INSTRUCCIONES DE USO PARA EL SPRAY NASAL MONODOSIFICADOR INSTANYL

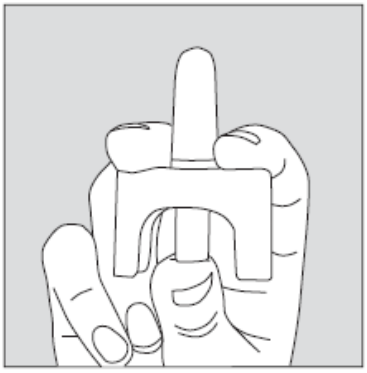
Lea detenidamente las siguientes instrucciones para aprender a utilizar el spray nasal monodosificador Instanyl:

- Cada envase unidosis está cerrado en un blíster resistente a niños. No abrir el blíster hasta estar preparado para utilizar el pulverizador. Cada envase unidosis contiene una sola dosis de Instanyl, por tanto, no probar antes de ser utilizado.

- Para abrir, cortar con las tijeras sobre la línea (sobre el símbolo de las tijeras) en el blíster. Sujetar el borde de la lámina, despegar la lámina y sacar el pulverizador nasal.

- Suénese la nariz si la tiene taponada o si está resfriado.

- Con cuidado, sujetar el envase unidosis colocando el dedo pulgar en la parte inferior del pulsador y los dedos índice y corazón en cada lado de la parte superior del pulverizador (ver dibujo). No presionar todavía el pulsador.



- Tapar un orificio nasal presionando el dedo índice contra el lateral de la nariz e introducir el pulverizador en el otro orificio nasal (aproximadamente 1 cm). No importa qué orificio nasal utilice. Si pasados 10 minutos tiene que usar una segunda dosis para conseguir un alivio suficiente del dolor, esta dosis se debe administrar en el otro orificio nasal.

- Mantenga su cabeza erguida.

- Para liberar la dosis presione firmemente el pulsador hacia arriba con el dedo pulgar, mientras inhala con cuidado a través de la nariz. Después retire el pulverizador nasal de la nariz. Puede que no sienta la dosis en su nariz, pero ya la habrá recibido al presionar el pulsador.

Su envase unidosis está ahora vacío.

Prospecto: información para el usuario

Instanyl 50 microgramos/dosis solución para pulverización nasal
Instanyl 100 microgramos/dosis solución para pulverización nasal
Instanyl 200 microgramos/dosis solución para pulverización nasal
fentanilo

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos signos de enfermedad que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, enfermero o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Instanyl y para qué se utiliza.
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Instanyl
3. Cómo usar Instanyl
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Instanyl
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Instanyl y para qué se utiliza

Instanyl contiene el principio activo fentanilo y pertenece a un grupo de analgésicos fuertes denominados opioides. Los opioides actúan bloqueando las señales del dolor que van al cerebro. Instanyl actúa rápidamente y se utiliza para aliviar el dolor irruptivo en pacientes adultos con cáncer que ya tratan con opioides su dolor de base. El dolor irruptivo es un dolor adicional repentino que aparece a pesar del uso de los analgésicos opioides habituales para aliviar el dolor.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Instanyl

No use Instanyl
- si es alérgico al fentanilo o cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si no está usando regularmente un medicamento opioide prescrito por su médico (p. ej., codeína, fentanilo, hidromorfona, morfina, oxicodona, meperidina), todos los días a la misma hora, al menos durante una semana, para controlar el dolor persistente. Si no ha estado usando esos medicamentos, no use Instanyl dado que su uso puede aumentar el riesgo de que su respiración se vuelva más lenta y/o poco profunda, e incluso de que se llegue a parar;
- si está tomando un medicamento que contenga oxibato de sodio;
- si padece dolor de corta duración distinto al dolor irruptivo;
- si tiene graves dificultades al respirar o sufre alguna enfermedad pulmonar obstructiva grave;
- si ha recibido previamente radioterapia facial;
- si sufre episodios repetidos de hemorragia nasal.

Advertencias y precauciones

Conserve este medicamento en un lugar seguro y protegido, al que no puedan acceder otras personas (ver sección 5 Conservación de Instanyl para más información).

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Instanyl, especialmente:
- si padece una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Instanyl puede alterar su ritmo respiratorio.
- si tiene problemas de corazón, especialmente frecuencia cardiaca baja, presión sanguínea baja o bajo volumen sanguíneo.
- si tiene problemas de hígado o riñones.
- si tiene problemas con su función cerebral, por ejemplo, debido a un tumor cerebral, a un traumatismo craneal o a un aumento de la presión intracraneal.
- si usted ha experimentado alguna vez insuficiencia suprarrenal o falta de hormonas sexuales (deficiencia androgénica) con el uso de opioides.
- si toma sedantes, como las benzodiazepinas u otros medicamentos relacionados (consulte también la sección "Uso de Instanyl con otros medicamentos").
- si toma antidepresivos o antipsicóticos (consulte también la sección "Uso de Instanyl con otros medicamentos").
- si toma medicamentos llamados agonistas/antagonistas parciales, por ejemplo, buprenorfina, nalbufina y pentazocina (fármacos para el tratamiento del dolor), ya que pueden provocar síndrome de abstinencia. Consulte la sección "Uso de Instanyl con otros medicamentos" para obtener más información.
- si utiliza otros productos para pulverización nasal, por ejemplo, para el resfriado común o para la alergia.

Trastornos respiratorios del sueño
Instanyl puede provocar trastornos respiratorios del sueño, entre los que se incluye la apnea del sueño (interrupciones en la respiración al dormir) y la hipoxemia del sueño (niveles bajos de oxígeno en la sangre). Los síntomas pueden incluir interrupciones en la respiración al dormir, despertarse en medio de la noche debido a la falta de aire, dificultad para mantener el sueño o somnolencia excesiva durante el día. Si usted u otra persona observan estos síntomas, póngase en contacto con su médico para que valore la posibilidad de reducir la dosis.

Es muy importante que consulte inmediatamente con su médico u hospital si experimenta dificultades en la respiración mientras recibe tratamiento con Instanyl.

Consulte a su médico si durante el uso de Instanyl:

- siente dolor o mayor sensibilidad al dolor (hiperalgesia) que no responde a una dosis más alta del medicamento tal como se lo recetó el médico.
- presenta una combinación de los siguientes síntomas: náuseas, vómitos, anorexia, fatiga, debilidad, mareo y presión arterial baja. Juntos, estos síntomas pueden ser una indicación de una afección potencialmente mortal denominada insuficiencia suprarrenal, en la que las glándulas suprarrenales no producen suficientes hormonas.

Si le sangra la nariz de forma repetida o nota molestias nasales durante el tratamiento con Instanyl, deberá consultar con su médico, que estudiará un tratamiento alternativo para tratar su dolor irruptivo.

Uso a largo plazo y tolerancia
Este medicamento contiene fentanilo, un opioide. El uso repetido de analgésicos opioides puede hacer que el fármaco sea menos eficaz (el organismo se acostumbra a él, lo que se conoce como tolerancia farmacológica). También es posible que se vuelva más sensible al dolor cuando se use Instanyl. Esto se conoce como hiperalgesia. Aumentar la dosis de Instanyl puede seguir reduciendo el dolor durante un tiempo, pero también puede ser perjudicial. Si observa que el medicamento pierde eficacia, consulte a su médico. Su médico decidirá si es mejor que aumente la dosis o que disminuya gradualmente el uso de Instanyl.

Dependencia y adicción

Este medicamento contiene fentanilo, que es un opioide. Puede causar dependencia y/o adicción

El uso repetido de Instanyl también puede provocar dependencia, abuso y adicción, lo que podría dar lugar a una sobredosis potencialmente mortal. El riesgo de estos efectos adversos puede ser mayor con una dosis más alta y un uso más prolongado. La dependencia o la adicción pueden provocar la sensación de falta de control sobre la cantidad de medicamento que debe usar o sobre la frecuencia con la que debe usarlo. Es posible que sienta la necesidad de seguir usando el medicamento aunque no ayude a aliviar el dolor.
El riesgo de dependencia o adicción varía de una persona a otra. El riesgo de volverse dependiente o adicto a Instanyl puede ser mayor si:
- usted o cualquier miembro de su familia han abusado del alcohol o experimentado dependencia de él, de medicamentos con receta o de drogas ilegales («adicción»).
- fuma.
- ha tenido alguna vez problemas de humor (depresión, ansiedad o un trastorno de la personalidad) o ha seguido tratamiento instaurado por un psiquiatra por otras enfermedades mentales.

Si nota cualquiera de los siguientes síntomas mientras utiliza Instanyl, podría ser un signo de dependencia o adicción.
- necesita usar el medicamento durante más tiempo del indicado por su médico.
- necesita usar una dosis superior a la recomendada.
- está utilizando el medicamento por motivos distintos a los prescritos, por ejemplo, «para mantenerse tranquilo» o «para ayudarle a dormir».
- ha realizado intentos repetidos e infructuosos de dejar de usar el medicamento o controlar su uso.
- se siente indispuesto cuando deja de usar el medicamento (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad, escalofríos, temblores y sudoración), y se siente mejor una vez que vuelve a tomarlo («efectos de abstinencia»).

Si nota cualquiera de estos signos, consulte a su médico para determinar la mejor modalidad de tratamiento para usted, cuándo es apropiado suspender el medicamento y cómo hacerlo de forma segura.

Niños y adolescentes
Instanyl no se debe usar en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de Instanyl con otros medicamentos
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, o ha utilizado recientemente, o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Instanyl puede afectar o verse afectado por otros medicamentos.
Se deberá tener especial cuidado si está siendo tratado con alguno de los siguientes medicamentos:
– Otros analgésicos y medicamentos para el dolor neuropático, como la gabapentina y la pregabalina.
– cualquier medicamento que pueda producirle sueño (que tenga efecto sedante) como comprimidos para dormir, sedantes (como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados), medicamentos para tratar la ansiedad, antihistamínicos o tranquilizantes, relajantes musculares y gabapentinoides (gabapentina y pregabalina). El uso de dichos medicamentos simultáneamente con Instanyl puede provocar somnolencia, sedación profunda y afectar a su capacidad de respirar (depresión respiratoria), lo que puede provocar un coma o incluso la muerte. Por ello, solo debe considerarse el uso concomitante cuando no existan otras opciones de tratamiento. Sin embargo, si su médico le prescribe Instanyl y sedantes, deberá limitar tanto la dosis como la duración del tratamiento concomitante.
  Informe a su médico de todos los sedantes que esté tomando y siga detenidamente sus recomendaciones sobre la dosis. Podría resultar de utilidad informar a sus amigos o familiares

para que estén al corriente de los signos y síntomas indicados anteriormente. Póngase en contacto con su médico cuando refiera dichos síntomas.

- cualquier medicamento que pueda modificar la forma en que su cuerpo metaboliza Instanyl, como:
  - ritonavir, nelfinavir, amprenavir, y fosamprenavir (medicamentos que ayudan a controlar las infecciones por VIH);
  - inhibidores de CYP3A4, como ketoconazol, itraconazol, o fluconazol (utilizados para el tratamiento de infecciones por hongos);
  - troleandomicina, claritromicina, o eritromicina (medicamentos para el tratamiento de las infecciones por bacterias);
  - aprepitant (utilizado para tratar náuseas fuertes);
  - diltiazem y verapamilo (medicamentos para tratar la tensión alta o enfermedades del corazón).
- medicamentos denominados inhibidores de la Monoamino-Oxidasa (IMAO), utilizados para la depresión grave, incluso si se le ha tratado con uno de ellos en las últimas 2 semanas.
- el riesgo de efectos adversos aumenta si está tomando medicamentos tales como ciertos antidepresivos o antipsicóticos. Instanyl puede interactuar con estos medicamentos y usted puede presentar cambios en el estado mental (p. ej., agitación, alucinaciones, coma) y otros efectos como temperatura corporal mayor de 38 °C, aumento de la frecuencia cardiaca, presión arterial inestable y exageración de los reflejos, rigidez muscular, falta de coordinación y/o síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea). Su médico le dirá si Instanyl es adecuado para usted.
- medicamentos denominados agonistas/antagonistas parciales, ej. buprenorfina, nalbufina y pentazocina (medicamentos para tratar el dolor). Es posible que experimente síntomas de síndrome de abstinencia (náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad, escalofríos, temblores y sudoración).
- otros medicamentos administrados por vía nasal, especialmente oximetazolina, xilometazolina y medicamentos similares, que se utilizan para el alivio de la congestión nasal.

Instanyl con los alimentos, bebidas y alcohol
No tome bebidas alcohólicas durante el tratamiento con Instanyl, ya que pueden aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos peligrosos.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte con su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

No se debe utilizar Instanyl durante el embarazo, a menos que lo haya consultado con su médico.

No se debe utilizar Instanyl durante el parto ya que fentanilo puede causar problemas respiratorios graves en el recién nacido.

El fentanilo puede pasar a la sangre materna y causar efectos adversos en el lactante. No use Instanyl si está dando el pecho a su hijo. No debe iniciar la lactancia hasta transcurridos al menos 5 días desde la última dosis de Instanyl.

Conducción y uso de máquinas
No deberá conducir ni usar máquinas mientras recibe tratamiento con Instanyl. Instanyl puede causar mareo, somnolencia y alteraciones visuales, lo que puede afectar a la capacidad de conducir o manejar maquinaria.

3. Cómo usar Instanyl

Antes de iniciar el tratamiento y de forma regular durante el mismo, su médico también le explicará lo que puede esperar del uso de Instanyl, cuándo y durante cuánto tiempo debe usarlo, cuándo debe ponerse en contacto con su médico y cuándo debe suspender el uso (ver también la sección 2).

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis de Instanyl es independiente de su tratamiento de base para el dolor oncológico.

Cuando comience a utilizar Instanyl, su médico determinará con usted la dosis que alivie su dolor irruptivo.
La dosis inicial es una pulverización de 50 microgramos en una fosa nasal cada vez que tenga un episodio de dolor irruptivo. Durante la determinación de su dosis adecuada, su médico le puede indicar que cambie a una dosis mayor.

En caso de que el dolor irruptivo no se alivie pasados 10 minutos, puede utilizar sólo una pulverización más para este episodio.

En general, usted debe esperar 4 horas antes de tratar otro episodio de dolor irruptivo. En ocasiones excepcionales, cuando se produce un nuevo episodio antes de esas 4 horas, puede utilizar Instanyl para tratar este episodio, pero debe esperar al menos 2 horas antes de hacerlo. Si tiene de forma regular episodios de dolor irruptivo separados por menos de 4 horas, póngase en contacto con su médico ya que puede que se deba cambiar su tratamiento habitual para dolor oncológico.

Puede utilizar Instanyl para tratar un máximo de cuatro episodios de dolor irruptivo al día.

Póngase en contacto con su médico si sufre más de cuatro episodios de dolor irruptivo al día, ya que puede ser necesario cambiar su tratamiento de base para el dolor oncológico.

No modifique por su cuenta la dosis de Instanyl o de sus otros medicamentos para el dolor. Los cambios en la dosis deben hacerse con su médico.

Instanyl incorpora un contador de dosis, y un periodo de bloqueo entre dosis para reducir el riesgo de sobredosis y ayudar al paciente a utilizarlo de forma adecuada. El contador de dosis permite al paciente y a su médico controlar y adaptar su uso. Después de que se hayan recibido dos dosis en un periodo de tiempo de 60 minutos, Instanyl se bloqueará durante un periodo de 2 horas, a contar desde la primera dosis, hasta que pueda dispensarse de nuevo otra dosis.

Instanyl es para vía nasal.

Se deben leer las instrucciones de uso que se encuentran al reverso de este prospecto para aprender a utilizar el spray nasal.

Si usa más Instanyl del que debe o si cree que alguien ha usado Instanyl de forma accidental
Si ha utilizado más Instanyl del que debe, contacte con su médico, hospital o servicio de urgencias para que valoren el riesgo e indiquen cómo actuar.

Los síntomas de sobredosis son:
Somnolencia, letargo, mareos, disminución de la temperatura corporal, disminución de la frecuencia cardiaca, dificultades en la coordinación de brazos y piernas.
En casos graves, los síntomas por un exceso en la administración de Instanyl pueden incluir coma, sedación, convulsiones o dificultades respiratorias graves (respiración muy lenta o superficial). Una sobredosis también puede provocar un trastorno cerebral conocido como leucoencefalopatía tóxica.
Si nota alguno de los síntomas anteriores debe solicitar inmediatamente asistencia médica.

Nota para las personas que cuiden al paciente
Si observa que la persona tratada con Instanyl actúa con lentitud de forma repentina, tiene problemas para respirar o tiene dificultades para mantenerla despierta:
- debe solicitar inmediatamente ayuda urgente.
- mientras espera la ayuda, intentará mantener a la persona despierta hablándola o agitándola suavemente de vez en cuando.
- si la persona tiene dificultades para respirar, debe inducirla a respirar cada 5-10 segundos.
- si la persona deja de respirar, debe intentar reanimarla hasta que llegue la ayuda de urgencia.

Si cree que alguien ha usado Instanyl de forma accidental, solicite inmediatamente asistencia médica. Intente mantener a la persona despierta hasta que llegue el servicio de urgencias.
Si alguien ha usado Instanyl de forma accidental, puede padecer los mismos síntomas descritos anteriormente en caso de sobredosificación.

Si olvidó usar Instanyl
Si continúa el dolor irruptivo, puede utilizar Instanyl según lo prescrito por su médico. Si el dolor irruptivo ha cesado, no utilice Instanyl hasta que se produzca el siguiente episodio de dolor irruptivo.

Si interrumpe el tratamiento con Instanyl
Debe interrumpir el tratamiento con Instanyl cuando deje de sufrir dolor irruptivo. Aun así, debe seguir usando su analgésico de base para tratar el dolor oncológico. En caso de duda, consulte con su médico para confirmar la dosis correcta de su analgésico habitual.
Puede padecer síntomas repentinos de la retirada similares a los posibles efectos adversos de Instanyl si interrumpe el uso de Instanyl. Si presenta síntomas de abstinencia debe consultar con su médico. Su médico evaluará si necesita medicamento para reducir o eliminar estos síntomas.
Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.
Con frecuencia, los efectos adversos desaparecerán o se reducirán con el uso mantenido del medicamento.

Interrumpa el tratamiento y contacte inmediatamente con su médico, hospital o servicio de urgencias si:
- experimenta una reacción alérgica grave y repentina con dificultad para respirar, inflamación, sensación de mareo leve, frecuencia cardíaca elevada, sudoración o pérdida de la conciencia.
- experimenta dificultades graves para respirar.
- presenta sonido al inspirar.
- tiene dolor convulsivo.
- experimenta mareos extremos.

Estos efectos adversos pueden ser muy graves.

Otros efectos adversos observados tras el uso de Instanyl:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
Somnolencia, mareos incluso con dificultad para mantener el equilibrio, dolor de cabeza, irritación de garganta, náuseas, vómitos, sofoco, sensación de calor muy intenso, sudoración excesiva.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
Insomnio, letargo, contracciones convulsivas de los músculos, sensación extraña en la piel o incluso desagradable, alteración del gusto, mareo causado por movimiento, tensión arterial baja, problemas respiratorios graves, hemorragia nasal, úlcera nasal, goteo de nariz estreñimiento, inflamación de la boca, boca seca, molestias en la piel, picor de la piel, fiebre.

No conocidos (frecuencia que no puede estimarse a partir de los datos disponibles):
Reacción alérgica, caídas, diarrea, convulsiones (crisis epiléptica), pérdida del conocimiento, inflamación de brazos o piernas, ver o escuchar cosas que no son reales (alucinaciones), delirio (los síntomas pueden consistir en una combinación de agitación, inquietud, desorientación, confusión, miedo, ver u oír cosas que realmente no existen, trastornos del sueño, pesadillas), tolerancia farmacológica, dependencia de drogas (adicción), abuso de drogas (ver sección 2), fatiga, malestar general, síndrome de abstinencia (que se puede manifestar con la aparición de los siguientes efectos adversos: náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad, escalofríos, temblores y sudoración), dificultad para respirar.

Se han observado también casos de pacientes que han desarrollado una perforación en el tabique nasal – la estructura que separa los orificios nasales.

Debe informar a su médico en caso de que sufra episodios repetidos de hemorragia nasal o molestias en la nariz.

El tratamiento prolongado con fentanilo durante el embarazo puede causar síntomas de abstinencia en el recién nacido, que pueden ser potencialmente mortales (ver sección 2).

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Instanyl

El analgésico que contiene Instanyl es muy potente y puede ser mortal en niños. Instanyl debe mantenerse fuera de la vista y del alcance de los niños. Debe cerrarse siempre después de cada uso colocando de nuevo el cierre de seguridad a prueba de niños en el spray nasal.

Conserve este medicamento en un lugar seguro y protegido, al que no puedan acceder otras personas. Este medicamento puede causar daños graves e incluso ser mortal para las personas que lo usen de manera accidental, o intencionadamente cuando no se les haya recetado.

No utilice Instanyl después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD o EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
Conservar por debajo de 30 ºC. Conserve el pulverizador nasal en posición vertical. No congelar. Si se congela el pulverizador nasal de Instanyl, el dispositivo se puede romper. Debe comprobar el pulsador del pulverizador antes de usarlo si no está seguro de la forma en que lo ha conservado.

Los envases de Instanyl que hayan superado la fecha de caducidad o que no se vayan a utilizar más pueden contener aún medicamento suficiente para dañar a otras personas, especialmente a los niños.

Este dispositivo está etiquetado de conformidad con la Directiva sobre Residuos de Aparatos Eléctricos y Electrónicos (WEEE). Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Todo spray nasal, utilizado o no, debe ser devuelto a la farmacia o desecharse de acuerdo con otra normativa local. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente
De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Instanyl
El principio activo es citrato de fentanilo. El contenido es:
50 microgramos/dosis: 1 ml contiene citrato de fentanilo equivalente a 500 microgramos de fentanilo. Una pulverización (100 microlitros) contiene 50 microgramos de fentanilo.
100 microgramos/dosis: 1 ml contiene citrato de fentanilo equivalente a 1.000 microgramos de fentanilo. Una pulverización (100 microlitros) contiene 100 microgramos de fentanilo.
200 microgramos/dosis: 1 ml contiene citrato de fentanilo equivalente a 2.000 microgramos. Una pulverización (100 microlitros) contiene 200 microgramos de fentanilo.

Los demás componentes son fosfato de sodio dihidrogenado dihidrato, fosfato disódico dihidratado y agua purificada.

Aspecto de Instanyl y contenido del envase
Instanyl DoseGuard es una solución para pulverización nasal. La solución es transparente e incolora. Contiene un spray nasal con una bomba dosificadora, un indicador electrónico, un contador de dosis, un mecanismo de bloqueo integrado y un cierre de seguridad a prueba de niños.
El spray nasal viene en tres tamaños diferentes 3,2 ml (equivalente a 20 dosis), 4,3 ml (equivalente a 30 dosis) y 5,3 ml (equivalente a 40 dosis).
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

El etiquetado de las tres concentraciones de Instanyl se diferencia por el color:
Para 50 microgramos/dosis el etiquetado es naranja.
Para 100 microgramos/dosis el etiquetado es morado.
Para 200 microgramos/dosis el etiquetado es azul verdoso.

Titular de la autorización de comercialización
Istituto Gentili S.r.l.
Via San Giuseppe Cottolengo 15
20143 Milano
Italia

Responsable de fabricación
Curida AS
Solbærvegen 5
NO-2409 Elverum
Noruega

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:
BE / BG/ CY / CZ / DK / EE / EL / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LI / LV / LT / LU / MT / NL / NO / PL/ PT / RO /SK/ SI /SE

Istituto Gentili S.r.l.
Tel: +39 0289132700
medinfo@gentilipharma.com

España
Gentili Pharma ES S.L.
Tel. +34 91 161 00 82

Österreich
Gentili Pharma GmbH
Tel. +49 89 330 353 100

Deutschland

Gentili Pharma GmbH
Tel. +49 89 330 353 100

Fecha de la última revisión de este prospecto .

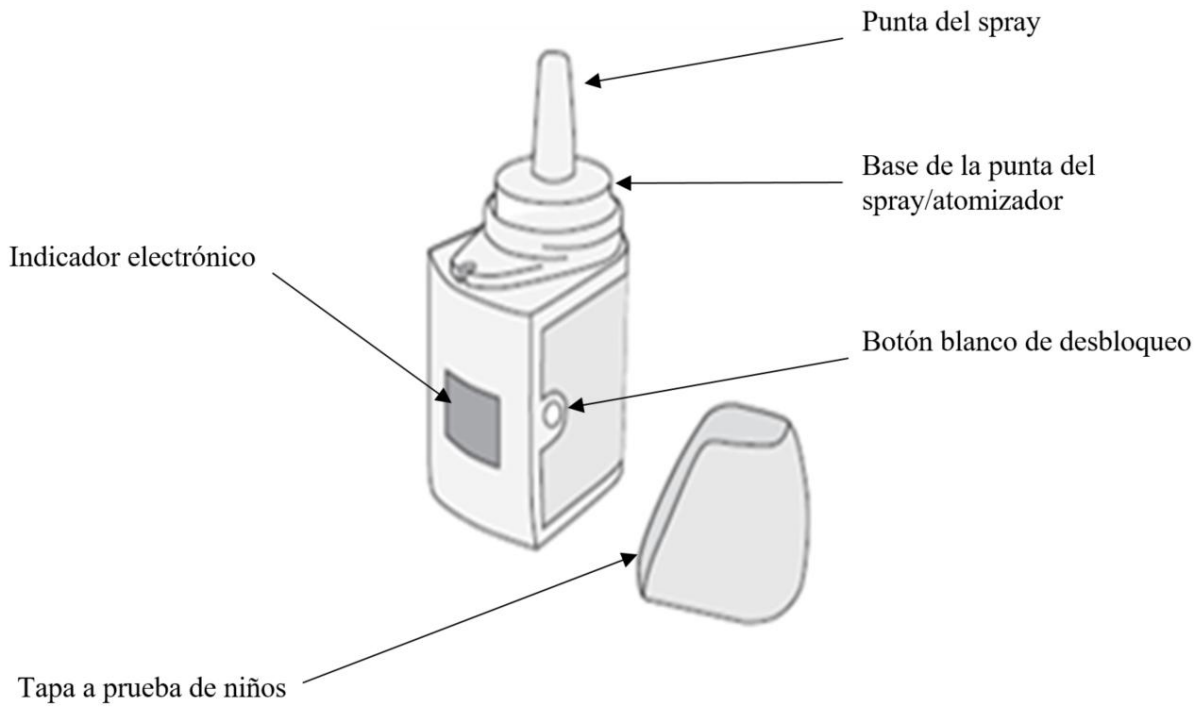
La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu

INSTRUCCIONES DE USO DE INSTANYL

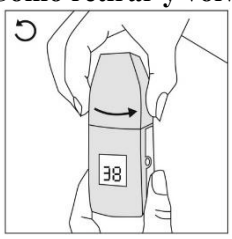
Lea detenidamente las siguientes instrucciones para aprender a utilizar el spray nasal Instanyl.

Información importante antes del uso:
- No modifique el producto sanitario.
- No permita que entren líquidos en el producto sanitario.

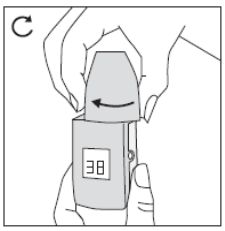
El spray nasal Instanyl incluye:
- Una función de bloqueo integrado que controla la frecuencia con que se puede utilizar el spray nasal
- Un cierre de seguridad a prueba de niños, que debe colocarse cuando no se utilice el spray nasal
- Un indicador electrónico que:
  - muestra cuántas veces se debe presionar (preparar) el spray antes de usar el producto
  - muestra el número de dosis restantes
  - muestra si el spray nasal está bloqueado o listo para ser utilizado



Cómo retirar y volver a colocar el cierre de seguridad a prueba de niños



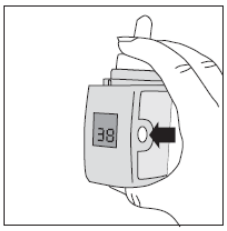
Retire la tapa a prueba de niños, presionando sobre ambos lados de la misma y, luego, hágala girar en el sentido contrario al de las agujas del reloj, para levantarla finalmente.



Para volver a situarla en su posición, coloque la tapa de seguridad sobre la punta del spray nasal y hágala girar en el sentido de las agujas del reloj. Cuando suene un clic, la tapa a prueba de niños estará en su posición.

Coloque siempre la tapa sobre el spray después de utilizarlo.

Preparar el spray nasal Instanyl



Antes de utilizar el spray nasal por primera vez, debe cebarlo hasta que el indicador muestre el número de dosis.
Las instrucciones para preparar el producto sanitario se incluyen más abajo ("Pasos de cebado").
Nota: Para presionar el spray, coloque dos dedos sobre cada lado de la base de la punta del spray y el pulgar debajo del producto sanitario. A continuación, apriete.

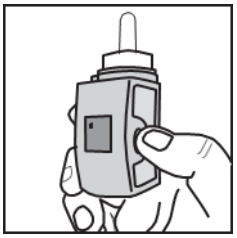
Advertencia: Durante ese proceso de cebado, se expulsará parte del medicamento. En consecuencia:

- **El cebado debe realizarse en una zona bien ventilada.**
- **No debe apuntarse el spray nasal en dirección al usuario ni hacia otras personas.**
- **No dirija el spray nasal hacia superficies u objetos que pudieran entrar en contacto con otras personas, en especial niños.**
- **No inhale el medicamento expulsado durante el cebado.**

Pasos de cebado:

1. Presione y suelte el botón de color blanco situado en el costado del spray nasal. El indicador se pondrá en funcionamiento y mostrará "P5".

2. Mantenga derecho el spray una vez alzado y presione el spray nasal una vez sobre el aire. El indicador mostrará ahora “P4” y aparecerá un símbolo de bloqueo o cierre.



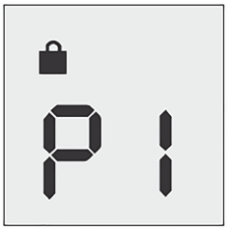
3. Cuando ese símbolo de bloqueo o cierre empiece a relampaguear, presione y suelte el botón lateral blanco de nuevo; ese símbolo de bloqueo desaparecerá del indicador.

4. Mantenga derecho el spray nasal y hágalo bombear de nuevo sobre el aire. El indicador mostrará ahora “P3” y el símbolo de bloqueo o cierre.

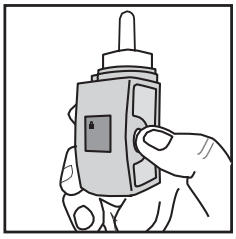
5. Cuando el símbolo de bloqueo empiece a parpadear, presione y suelte el botón blanco de nuevo. El símbolo de bloqueo desaparecerá del indicador.

6. Sujete el spray nasal en posición vertical y presiónelo en el aire de nuevo. El indicador mostrará ahora “P2” y el símbolo de bloqueo.

7. Cuando el símbolo de bloqueo empiece a parpadear, presione y suelte el botón blanco de nuevo. El símbolo de bloqueo desaparecerá del indicador.



8. Sujete el spray nasal en posición vertical y presiónelo en el aire de nuevo. El indicador mostrará ahora “P1” y el símbolo de bloqueo.



9. Cuando el símbolo de bloqueo empiece a parpadear, presione y suelte el botón blanco de nuevo. El símbolo de bloqueo desaparecerá del indicador.

10. Sujete el spray nasal en posición vertical y presiónelo en el aire de nuevo. El indicador cambiará ahora para mostrar el número de dosis contenidas en spray nasal (es decir, 20, 30 o 40) y el símbolo de bloqueo parpadeará.

El spray nasal estará ahora listo para su uso.
Nota: Dependiendo de su receta, el número inicial será 20, 30 o 40.

Volver a preparar el spray nasal Instanyl (tras 7 días o más)

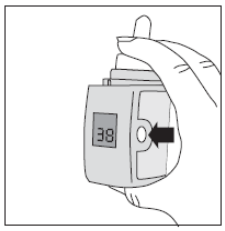
Si no ha utilizado Instanyl durante 7 días o más, debe volver a preparar el spray nasal presionándolo de nuevo hasta que se tome la siguiente dosis. Esto se indicará mediante una letra “P” en el indicador.

Pasos para volver a preparar el spray nasal:

1. Retire la tapa.

2. Presione y suelte el botón lateral blanco. El símbolo de bloqueo desaparecerá del indicador.

3. El indicador mostrará una “P” sin el símbolo de bloqueo, lo que indica que el producto sanitario puede prepararse.



4. Sujete el spray nasal en posición vertical y presiónelo en el aire una vez.

Advertencia: Durante este proceso de cebado, se expulsará parte del medicamento. En consecuencia:

- **El cebado debe realizarse en una zona bien ventilada.**
- **No debe apuntarse el spray nasal en dirección al usuario ni hacia otras personas.**
- **No dirija el spray nasal hacia superficies u objetos que pudieran entrar en contacto con otras personas, en especial niños.**

5. Una vez preparado, el indicador mostrará el número de dosis restantes y se podrá usar de nuevo el spray nasal.

Cómo utilizar el spray nasal Instanyl

El spray nasal únicamente puede utilizarse cuando el símbolo de bloqueo no aparezca en el indicador.

1. Suénese la nariz si percibe que está congestionada o si tiene un resfriado.
2. Lávese las manos.
3. Utilice el spray sentado o de pie (manteniendo una posición recta).
4. Mantenga derecho el spray nasal.
5. Presione y suelte el botón blanco del costado del spray nasal (el símbolo destellante de bloqueo desaparecerá).
6. Flexione la cabeza ligeramente hacia delante.
7. Tape una fosa nasal colocando un dedo sobre el costado de su nariz e inserte la punta del spray en la otra fosa nasal.
8. Presione el atomizador hasta el fondo con dos dedos a la vez mientras inhala a través de la nariz.
   Nota: Oirá un sonido de “clic” cuando el atomizador sea presionado y el spray nasal haya dispensado su dosis.
9. El indicador muestra un valor que ahora estará reducido en una unidad y en breve aparecerá el símbolo de bloqueo.
10. Si, **transcurridos 10 minutos**, se necesita una segunda dosis para aliviar el dolor, repita los pasos 1 a 8 en la otra fosa nasal.
11. Limpie la punta del spray nasal después de cada uso con un pañuelo limpio, que debe ser desechado seguidamente.
12. Coloque de nuevo la tapa a prueba de niños situándola sobre la punta del spray nasal y girándola en el sentido de las agujas del reloj.

Recuerde que debe presionar y soltar el botón blanco situado en el costado del spray nasal antes de hacerlo bombear.

Recuerde colocar siempre el cierre de seguridad a prueba de niños en el spray nasal y cerrarla después de cada uso.

Recuerde mantener el spray nasal en posición vertical en todo momento.

El spray nasal permite hasta dos dosis para cada episodio de dolor.

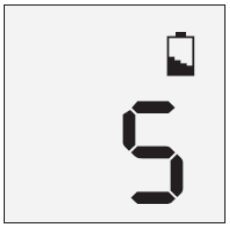
Después de la segunda dosis, que puede administrarse 10 minutos después de la primera, el spray nasal se bloqueará. Aparece el símbolo de bloqueo o cierre en el indicador, juntamente con un símbolo de reloj que muestra una cuenta atrás, que indica el tiempo que resta del periodo de bloqueo antes de que pueda volver a usar el spray nasal (cada marca negra equivale a 10 minutos).
Cuando ese periodo de tiempo ha transcurrido, el símbolo de bloqueo o cierre empieza a destellar.
Entonces el spray nasal vuelve a estar listo para su uso cuando ocurra el siguiente episodio de dolor.
Debe esperar 4 horas antes de tratar el siguiente episodio de dolor.
Puede utilizar Instanyl para tratar hasta 4 episodios de dolor por día. Si experimenta más de 4 episodios de dolor al día, debe

ponerse en contacto con su médico, ya que su tratamiento para el dolor oncológico puede tener que ser revisado.

Cuando e spray nasal esté vacío, el indicador mostrará “0” y aparecerá el símbolo de bloqueo.

Eliminación

No deseche el spray nasal Instanyl por los desagües ni con los residuos domésticos. Todo spray nasal, utilizado o no, debe devolverse a la farmacia o desecharse de acuerdo con otra normativa local. Consulte con su farmacéutico para obtener más orientación acerca de cómo desechar el medicamento.



Nivel de batería bajo

Si el indicador muestra un símbolo de batería, esto significa que la carga de la batería está a punto de agotarse. El número de dosis que se muestra en el indicador cambiará a “5”. Ese es el número aproximado de dosis que puede dispensar el spray nasal antes de que la batería esté demasiado baja y el indicador se apague.
Si el símbolo de batería aparece en el indicador, se recomienda al paciente que se ponga en contacto con su médico o su farmacéutico para recibir un nuevo spray nasal.

Explicación de los símbolos que se muestra en el indicador electrónico

El spray nasal debe ser bombeado 5 veces (cebado) antes de poder ser utilizado (véase la sección “Preparar el spray nasal Instanyl”). El indicador muestra un valor que se va reduciendo (P5, P4, P3, P2 y P1) después de cada accionamiento. El spray nasal está listo cuando el indicador muestra el número de dosis (es decir, 20, 30 o 40).

A la hora de realizar el cebado, deberán tenerse presentes las anteriores instrucciones de advertencia de seguridad (consulte la sección “Pasos de cebado”).

El spray nasal no ha sido utilizado durante 7 días o más y debe prepararse de nuevo presionándolo una vez en el aire en una zona con buena ventilación antes de usarlo (consulte la información de más abajo).

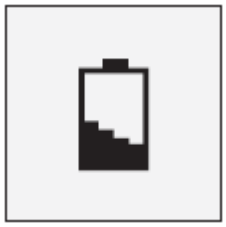
El símbolo “P” desaparecerá del indicador cuando el spray nasal es cebado de nuevo.

A la hora de volver a realizar el cebado, deben tenerse presentes las anteriores instrucciones de advertencia seguridad (consulte la sección anterior “Pasos para volver a preparar el spray nasal”).

Símbolo de BLOQUEO
El spray nasal está bloqueado y no puede ser utilizado.
Cuando el periodo de bloqueo se termine, el símbolo de bloqueo comenzará a parpadear. El símbolo de bloqueo desparecerá del indicador cuando el botón blanco situado en el costado del spray nasal es presionado. En ese momento, el spray nasal podrá usarse de nuevo cuando se produzca un episodio de dolor intercurrente.

Símbolo de RELOJ CON CUENTA ATRÁS
Muestra cuánto tiempo resta del periodo de bloqueo.
El reloj con cuenta atrás muestra una cuenta atrás, descendente. Cada marca negra equivale a 10 minutos: el máximo periodo de bloqueo es 2 horas.
El símbolo de RELOJ CON CUENTA ATRÁS se muestra juntamente con el símbolo de BLOQUEO. Se recomienda esperar 4 horas antes de tratar el siguiente episodio de dolor intercurrente.

Se muestra el número de dosis restantes que quedan en el spray nasal. Después de cada dosis, ese número se va reduciendo en el indicador. Dependiendo del modelo, el número inicial puede ser 20, 30 o 40.



Símbolo de BATERÍA
La carga de la batería está a punto de agotarse. El número de dosis que muestra el indicador cambia para pasar a ser 5. Ese es el número de dosis, aproximadamente, que puede dispensar el spray nasal antes de que el nivel de la batería sea demasiado bajo y el indicador se apague. La batería no puede recargarse y el usuario deberá ponerse en contacto con su médico o su farmacéutico para conseguir un spray nasal nuevo.

Si nota que el indicador nasal no funciona según se describe en las “Instrucciones de Uso”, deberá ponerse en contacto con su médico o farmacéutico.