

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Instanyl 50 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale
Instanyl 100 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale
Instanyl 200 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Instanyl 50 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale

Chaque millilitre de solution contient une quantité de citrate de fentanyl équivalente à 500 microgrammes de fentanyl.

1 dose (100 microlitres) contient 50 microgrammes de fentanyl.

Instanyl 100 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale

Chaque millilitre de solution contient une quantité de citrate de fentanyl équivalente à 1 000 microgrammes de fentanyl.

1 dose (100 microlitres) contient 100 microgrammes de fentanyl.

Instanyl 200 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale

Chaque millilitre de solution contient une quantité de citrate de fentanyl équivalente à 2 000 microgrammes de fentanyl.

1 dose (100 microlitres) contient 200 microgrammes de fentanyl.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour pulvérisation nasale (pulvérisation nasale).
Solution limpide incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Instanyl est indiqué pour le traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients adultes recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. Un accès douloureux paroxystique est une exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond.

Les patients sous traitement de fond opioïde sont ceux prenant au moins 60 mg par jour de morphine par voie orale, au moins 25 microgrammes par heure de fentanyl transdermique, au moins 30 mg par jour d'oxycodone, au moins 8 mg par jour d'hydromorphone par voie orale ou une dose équianalgésique d'un autre opioïde pendant une durée d'au moins une semaine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et suivi par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des traitements opioïdes chez les patients atteints de cancer. Les médecins doivent prendre en compte le risque potentiel d'utilisation abusive, de mésusage, d'addiction ou de surdosage dans le cadre d'un traitement par fentanyl (voir rubrique 4.4).

Posologie

La posologie de chaque patient doit être déterminée individuellement pour obtenir un effet analgésique approprié avec le minimum d'effets indésirables. Les patients doivent être surveillés étroitement pendant la phase de titration.

L'augmentation de la dose nécessite l'intervention d'un professionnel de santé. En l'absence de contrôle adéquat de la douleur, la possibilité d'hyperalgésie, de tolérance et de progression de la maladie sous-jacente doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

Au cours des essais cliniques, la dose d'Instanyl pour le traitement des accès douloureux paroxystiques a été indépendante de la dose quotidienne du traitement de fond opioïde (voir rubrique 5.1).

Dose quotidienne maximale : traitement de quatre épisodes d'accès douloureux paroxystiques au maximum, avec, pour chaque accès, administration de deux doses au maximum, à au moins 10 minutes d'intervalle.

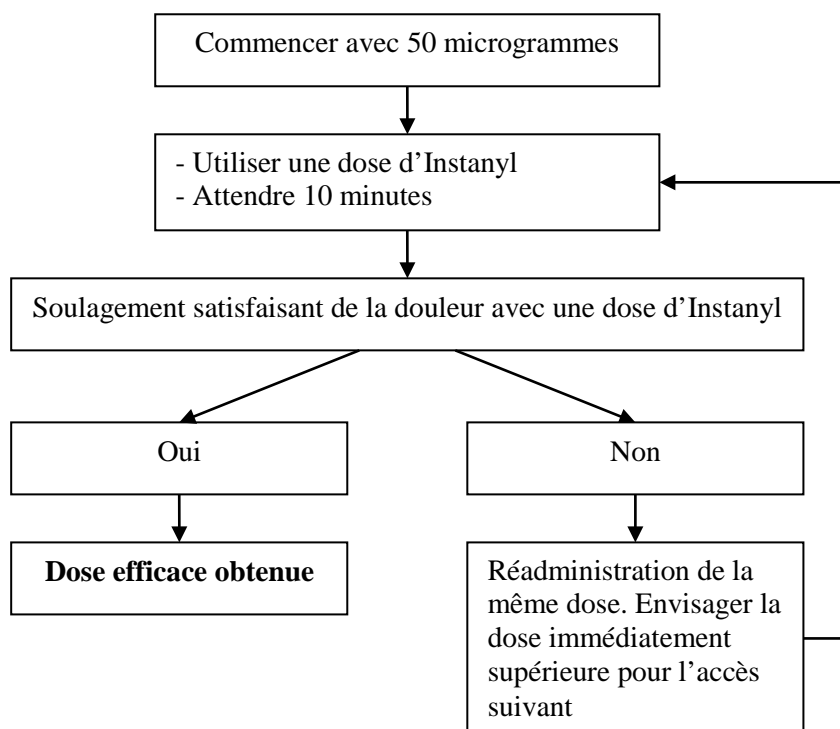
Lors de la titration et du traitement d'entretien, les patients doivent attendre 4 heures avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique par Instanyl. De façon exceptionnelle, lorsqu'un nouvel accès douloureux survient plus tôt, les patients peuvent le traiter avec Instanyl mais doivent attendre au moins 2 heures. Un ajustement du traitement opioïde de fond, après réévaluation de la douleur, doit être envisagé si le patient présente fréquemment des accès douloureux paroxystiques à moins de 4 heures d'intervalle ou plus de quatre accès douloureux paroxystiques par 24 heures.

Titration de la dose

Avant de déterminer la dose d'Instanyl, la douleur de fond doit être contrôlée par un traitement opioïde chronique et les patients concernés ne doivent pas présenter plus de 4 accès douloureux paroxystiques par jour.

Méthode de titration

La posologie initiale doit être d'une dose de 50 microgrammes dans une narine, avec augmentation, si nécessaire, conformément à la gamme de dosages disponibles (50, 100 et 200 microgrammes). Si une analgésie satisfaisante n'est pas obtenue, la même dose peut être réadministrée au plus tôt au bout de 10 minutes. Chaque étape de la titration (chaque dose) doit être évaluée lors de plusieurs accès douloureux paroxystiques.



Traitement d'entretien

Une fois la dose efficace déterminée en suivant les étapes ci-dessus, les patients doivent continuer d'utiliser cette dose d'Instanyl. Si le soulagement de la douleur n'est pas satisfaisant, il est possible de réadministrer la même dose au plus tôt au bout de 10 minutes.

Ajustement de la dose

En règle générale, la dose d'entretien d'Instanyl doit être augmentée si le traitement de plusieurs accès douloureux paroxystiques consécutifs requiert plus d'une dose (une pulvérisation nasale) par accès.

Un ajustement du traitement opioïde de fond, après réévaluation de la douleur, doit être envisagé si le patient présente fréquemment des accès douloureux paroxystiques à moins de 4 heures d'intervalle ou plus de quatre accès douloureux paroxystiques par 24 heures.

Si les effets indésirables sont intolérables ou persistants, la dose doit être réduite ou un autre analgésique doit être utilisé en remplacement d'Instanyl.

Arrêt du traitement

Le traitement par Instanyl doit être immédiatement arrêté si le patient ne présente plus d'accès douloureux paroxystiques. Le traitement de la douleur de fond doit être maintenu comme prescrit.

Si l'arrêt de tous les traitements opioïdes est nécessaire, le patient doit être étroitement surveillé par le médecin ; en effet, une diminution progressive de la dose des opioïdes est nécessaire pour éviter le risque d'apparition de symptômes liés à un sevrage brutal.

Populations particulières

Sujets âgés et cachectiques

Les données disponibles concernant la pharmacocinétique, l'efficacité et la sécurité d'Instanyl chez les patients de plus de 65 ans sont limitées. Chez les patients âgés, la clairance peut être réduite et la demi-vie peut être prolongée ; de plus, ces patients peuvent être plus sensibles au fentanyl que les patients plus jeunes. Des données limitées sont disponibles concernant la pharmacocinétique de fentanyl chez les patients cachectiques (affaiblis). La clairance de fentanyl peut être réduite chez les patients cachectiques. Il convient donc d'être prudent lors du traitement des patients âgés, cachectiques ou affaiblis.

Au cours des essais cliniques, la dose efficace tendait à être plus faible chez les patients âgés de plus de 65 ans que chez les patients plus jeunes. Il convient d'être particulièrement prudent lors de la titration d'Instanyl chez les patients âgés.

Insuffisance hépatique

Instanyl doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Instanyl doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Instanyl chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Instanyl est destiné à l'utilisation par voie nasale uniquement.

Il est recommandé que le patient se trouve en position assise ou debout au moment de l'administration d'Instanyl.

L'embout du flacon pulvérisateur doit être nettoyé après chaque utilisation.

Précautions préalables à la manipulation ou à l'administration du médicament

Avant d'utiliser Instanyl pour la première fois, le flacon pulvérisateur doit être amorcé jusqu'à ce qu'une fine brume apparaisse ; 3 à 4 actionnements du flacon pulvérisateur sont généralement nécessaires.

Si le produit n'a pas été utilisé pendant plus de 7 jours, le flacon pulvérisateur doit être actionné une fois dans l'air avant d'administrer la dose suivante.

Pendant l'amorçage, du produit sera expulsé. Par conséquent, le patient doit être avisé d'effectuer cette opération dans une pièce bien aérée, sans diriger l'embout vers lui ou d'autres personnes, et à l'écart des surfaces et objets susceptibles d'être en contact avec d'autres personnes, en particulier des enfants.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients non traités par un traitement de fond morphinique, en raison d'un risque accru de dépression respiratoire.

Traitement de la douleur aiguë autre que les accès douloureux paroxystiques.

Patients traités avec des médicaments contenant de l'oxybate de sodium.

Dépression respiratoire sévère ou obstruction sévère des voies aériennes.

Radiothérapie antérieure du visage.

Épisodes récurrents d'épistaxis (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dépression respiratoire

L'utilisation du fentanyl peut être associée à une dépression respiratoire cliniquement significative ; ces effets doivent donc être surveillés chez les patients. Les patients douloureux qui suivent un traitement opioïde chronique développent une tolérance à la dépression respiratoire. Par conséquent, le risque de dépression respiratoire chez ces patients peut être réduit. L'utilisation concomitante de dépresseurs du système nerveux central peut accroître le risque de dépression respiratoire (voir rubrique 4.5).

Pathologie pulmonaire chronique

Chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive, le fentanyl peut entraîner des effets indésirables plus graves. Chez ces patients, les opioïdes peuvent diminuer la commande respiratoire.

Insuffisance rénale ou hépatique

Il convient d'être prudent lors de l'administration de fentanyl chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale modérée à sévère. L'influence d'une insuffisance hépatique ou rénale sur la pharmacocinétique d'Instanyl n'a pas été étudiée ; cependant, lors de l'administration intraveineuse, la clairance du fentanyl est modifiée par l'insuffisance hépatique ou rénale en raison d'une altération de la clairance métabolique et de la liaison aux protéines plasmatiques.

Augmentation de la pression intracrânienne

Le fentanyl doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des signes d'augmentation de la pression intracrânienne, des troubles de la conscience ou un coma.

Instanyl doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une tumeur cérébrale ou un traumatisme crânien.

Pathologie cardiaque

L'utilisation de fentanyl peut être associée à une bradycardie. Le fentanyl doit donc être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de bradyarythmie ou une bradyarythmie préexistante. Les opioïdes peuvent provoquer une hypotension, en particulier chez les patients en hypovolémie. Instanyl doit donc être utilisé avec précaution chez les patients présentant une hypotension et/ou une hypovolémie.

Syndrome sérotoninergique

Il est conseillé de faire preuve de prudence lorsqu'Instanyl est administré en association avec des médicaments qui affectent les systèmes de neurotransmission sérotoninergique.

Un syndrome sérotoninergique, susceptible de mettre en jeu le pronostic vital, peut se développer lors de l'utilisation concomitante de médicaments sérotoninergiques tels que des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), ainsi qu'avec des médicaments qui altèrent le métabolisme de la sérotonine (y compris les inhibiteurs de la monoamine oxydase [IMAO]). Cela peut se produire aux doses recommandées.

Le syndrome sérotoninergique peut s'accompagner d'altérations de l'état mental (p. ex. agitation, hallucinations, coma), d'une instabilité du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), de troubles neuromusculaires (p. ex. hyperreflexie, incoordination, rigidité) et/ou de symptômes gastro-intestinaux (p. ex. nausées, vomissements, diarrhée).

En cas de suspicion de syndrome sérotoninergique, il convient d'arrêter le traitement par Instanyl.

Hyperalgésie

Comme avec les autres opioïdes, en cas de contrôle insuffisant de la douleur en réponse à une dose plus élevée de fentanyl, la possibilité d'hyperalgésie induite par les opioïdes doit être envisagée. Une réduction de la dose de fentanyl, l'arrêt du traitement par le fentanyl ou une réévaluation du traitement peuvent être indiqués.

Etat de la muqueuse nasale

Si le patient présente des épisodes récurrents d'épistaxis ou de gêne au niveau du nez lors de l'administration d'Instanyl, l'utilisation d'une autre voie d'administration pour le traitement des accès douloureux paroxystiques doit être envisagée.

Rhume

L'exposition globale au fentanyl, chez les sujets présentant un rhume sans traitement antérieur par vasoconstricteur nasal, est comparable à celle observée chez les sujets sains. Concernant l'utilisation concomitante d'un vasoconstricteur nasal, voir rubrique 4.5.

Troubles liés à l'usage d'opioïdes (abus et dépendance)

Une accoutumance et une dépendance physique et/ou psychologique sont susceptibles d'apparaître lors de l'administration répétée d'opioïdes tels que le fentanyl. Cependant, la toxicomanie iatrogène dans le cadre de l'utilisation thérapeutique des opioïdes peut survenir dans les douleurs d'origine cancéreuse.

L'utilisation répétée d'Instanyl peut induire un trouble lié à l'usage d'opioïdes (TUO). L'abus ou le mésusage intentionnel d'Instanyl peut entraîner un surdosage et/ou le décès du patient. Le risque de développer un TUO est accru chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux (parents ou frères et sœurs) de troubles liés à la consommation de substances (y compris ceux liés à la

consommation abusive d'alcool), chez les fumeurs actifs ou chez les patients ayant des antécédents personnels de troubles de la santé mentale (par ex. dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).

Les patients devront être surveillés pour détecter tout signe d'abus ou d'addiction (par exemple une demande de renouvellement prématurée). Cela inclut la revue de la prise concomitante d'opioïdes et de psychotropes (comme les benzodiazépines). Pour les patients présentant des signes et des symptômes de TUO, il convient d'envisager une consultation chez un spécialiste en toxicomanie.

Symptômes de sevrage

Les symptômes de sevrage peuvent apparaître plus rapidement lors de l'administration de substances dotées d'une activité antagoniste des opioïdes, comme la naloxone, ou d'analgésiques mixtes agonistes/antagonistes (par exemple pentazocine, butorphanol, buprénorphine, nalbuphine).

Troubles respiratoires liés au sommeil

Les opioïdes peuvent provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil, notamment une apnée centrale du sommeil (ACS) et une hypoxémie liée au sommeil. L'utilisation d'opioïdes majore le risque d'ACS de façon dose-dépendante. Chez les patients souffrant d'ACS, une réduction de la dose totale d'opioïdes doit être envisagée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'administration concomitante de fentanyl avec des médicaments contenant de l'oxybate de sodium est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

L'administration concomitante de fentanyl et d'un agent sérotoninergique, tel qu'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, une pathologie pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Compte tenu qu'une potentialisation sévère et imprévisible a été rapportée lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et d'analgésiques opioïdes, l'utilisation d'Instanyl n'est pas recommandée chez les patients ayant reçu des IMAO dans les 14 jours précédant la prise d'Instanyl.

Le fentanyl est principalement métabolisé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4). Par conséquent, des interactions potentielles peuvent survenir en cas d'administration concomitante d'Instanyl et de médicaments ayant un effet sur l'activité du CYP3A4. L'efficacité d'Instanyl peut être réduite en cas d'administration concomitante de médicaments ayant un effet inducteur sur l'activité du CYP 3A4. L'administration concomitante d'Instanyl et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple ritonavir, kétoconazole, itraconazole, troléandomycine, clarithromycine et nelfinavir) ou modérés (par exemple amprénavir, aprépitant, diltiazem, érythromycine, fluconazole, fosamprénavir et vérapamil) est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de fentanyl, ce qui pourrait entraîner des effets indésirables graves, y compris une dépression respiratoire.

Les patients recevant Instanyl en même temps que des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant une période de temps prolongée.

L'augmentation posologique doit être réalisée avec prudence.

Dans une étude d'interaction pharmacocinétique, il a été rapporté que les concentrations plasmatiques maximales de fentanyl administré par voie nasale sont réduites d'environ 50 % par l'utilisation concomitante d'oxymetazoline et que le temps pour atteindre C_{max} (T_{max}) est doublé. L'efficacité d'Instanyl peut donc être réduite. Il est recommandé d'éviter l'utilisation concomitante de décongestionnants nasaux (voir rubrique 5.2).

L'administration concomitante d'Instanyl et d'autres dépresseurs du système nerveux central (opioïdes, sédatifs, hypnotiques, anesthésiques généraux, phénothiazines, tranquillisants, antihistaminiques sédatifs ou alcool) et de myorelaxants, peut potentialiser les effets dépresseurs de chaque produit : hypoventilation, hypotension, sédation profonde, coma ou décès peuvent survenir. Par conséquent, l'utilisation concomitante de ces médicaments avec Instanyl nécessite une prise en charge particulière et une surveillance du patient.

L'utilisation concomitante d'Instanyl et d'antalgiques opioïdes agonistes/antagonistes partiels (exemples : buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) n'est pas recommandée. En effet, ils possèdent une forte affinité pour les récepteurs opioïdes avec une activité intrinsèque relativement faible donc antagonisent partiellement l'effet analgésique du fentanyl pouvant ainsi induire un syndrome de sevrage chez les patients dépendants aux opioïdes.

L'utilisation concomitante d'Instanyl avec d'autres médicaments (autres que l'oxymetazoline) administrés par voie nasale n'a pas été évaluée au cours des essais cliniques. Il est recommandé d'envisager une autre voie d'administration en cas de traitement simultané de maladies concomitantes pouvant être traitées par voie nasale.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de fentanyl chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Instanyl ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue et si le bénéfice est supérieur aux risques.

Un traitement prolongé au cours de la grossesse est associé à un risque de symptômes de sevrage chez le nouveau-né.

Il est recommandé de ne pas utiliser le fentanyl pendant le travail et l'accouchement (y compris en cas de césarienne) car le fentanyl franchit la barrière placentaire et peut entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né. En cas d'administration d'Instanyl, un antidote pour l'enfant doit être disponible immédiatement.

Allaitement

Le fentanyl est excrété dans le lait maternel et peut entraîner une sédation et une dépression respiratoire chez le nourrisson. Le fentanyl ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement et celui-ci ne doit pas reprendre avant au moins 5 jours après la dernière administration du fentanyl.

Fécondité

Aucune donnée concernant la fécondité chez l'être humain n'est disponible. Dans les études chez l'animal, la fertilité des mâles et des femelles était diminuée aux doses sédatives (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, les opioïdes sont connus pour altérer les capacités mentales et/ou physiques nécessaires à la conduite de véhicules et à l'utilisation de machines. Il est recommandé aux patients suivant un traitement avec Instanyl de ne pas conduire ni utiliser de machines. Instanyl peut provoquer des somnolences, des étourdissements, des troubles de la vision ou d'autres effets indésirables pouvant affecter leur capacité à conduire ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables attendus avec Instanyl sont les effets indésirables typiques des opioïdes. Le plus souvent, ces effets cesseront ou diminueront d'intensité avec la poursuite du traitement. Les effets indésirables les plus graves sont la dépression respiratoire (pouvant entraîner une apnée ou un arrêt respiratoire), la dépression circulatoire, l'hypotension et l'état de choc ; l'apparition éventuelle de ces effets doit être étroitement surveillée chez tous les patients.

Les effets indésirables considérés comme étant au moins possiblement liés au traitement rapportés au cours des essais cliniques avec Instanyl sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

Liste tabulée des effets indésirables

Les catégories suivantes sont utilisées pour classer les effets indésirables par fréquence d'apparition : très fréquent ($> 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ ou $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; et très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec Instanyl et/ou d'autres médicaments contenant du fentanyl durant les essais cliniques ou en post-marketing :

| Classes de systèmes d'organes | Fréquent | Peu fréquent | Fréquence indéterminée |
|---|--|--|--|
| Affections psychiatriques | | Insomnie | Hallucinations, pharmacodépendance (addiction), utilisation abusive |
| Troubles du système nerveux | Somnolence, vertiges, céphalées | Sédation, myoclonies, paresthésie, dysesthésie, dysgueusie | Convulsions, perte de conscience |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | Vertiges | Mal des transports | |
| Affections cardiaques | | Hypotension | |
| Affections vasculaires | Bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur | | |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Irritation de la gorge | Dépression respiratoire, épistaxis, ulcère nasal, rhinorrhée | Perforation de la cloison nasale, dyspnée |
| Affections gastro-intestinales | Nausées, vomissements | Constipation, stomatite, sécheresse de la bouche | Diarrhée |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Hyperhidrose | Douleur de la peau, prurit | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | Fièvre | Fatigue, malaise, œdème périphérique, syndrome de sevrage*, syndrome de sevrage néonatal |

| Classes de systèmes d'organes | Fréquent | Peu fréquent | Fréquence indéterminée |
|--|----------|--------------|------------------------|
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | | | Chute |

*Des symptômes de sevrage aux opioïdes tels que nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, tremblements et sudation ont été observés avec le fentanyl transmuqueux.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Symptômes

Les signes et symptômes attendus en cas de surdosage par fentanyl résultent de son action pharmacologique, par exemple léthargie, coma et dépression respiratoire sévère. D'autres signes possibles sont une hypothermie, une diminution du tonus musculaire, une bradycardie, et une hypotension. Les signes de toxicité sont une sédation profonde, une ataxie, un myosis, des convulsions, et une dépression respiratoire, qui est le symptôme principal.

Des cas de respiration de Cheynes-Stokes ont été constatés en cas de surdosage en fentanyl, en particulier chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque.

Traitement

Pour le traitement de la dépression respiratoire, des mesures doivent être prises immédiatement, notamment des stimulations physiques ou verbales du patient. Ces actions peuvent être suivies de l'administration d'un antagoniste spécifique des opioïdes, comme la naloxone. La durée de la dépression respiratoire due au surdosage peut être plus longue que les effets de l'antagoniste opioïde. La demi-vie de l'antagoniste peut être brève, c'est pourquoi une administration répétée ou une perfusion continue peuvent être nécessaires. L'inversion de l'effet narcotique peut entraîner une manifestation aiguë de la douleur et la libération de catécholamines.

Si la situation clinique l'exige, les voies respiratoires doivent être dégagées, éventuellement par intubation oropharyngée ou endotrachéale, de l'oxygène doit être administré et la respiration doit être assistée ou contrôlée, selon les besoins. Il conviendra également de maintenir une température corporelle et un apport de liquides adéquats.

En cas d'hypotension sévère ou persistante, une hypovolémie doit être envisagée et prise en charge par un traitement approprié par administration de liquides par voie parentérale.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : analgésique, opioïde, code ATC: N02AB03

Mécanisme d'action

Le fentanyl est un analgésique opioïde qui agit principalement sur le récepteur opioïde μ en tant qu'agoniste pur et qui présente une faible affinité pour les récepteurs opioïdes δ et κ . Son effet

thérapeutique principal est l'analgésie. Les effets pharmacologiques secondaires sont : dépression respiratoire, bradycardie, hypothermie, constipation, myosis, dépendance physique et euphorie.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité d'Instanyl (50, 100 et 200 microgrammes) ont été évaluées au cours de deux études pivotales, croisées, randomisées, en double aveugle, versus placebo, menées sur 279 patients cancéreux adultes (32 à 86 ans) tolérant les opioïdes et présentant des accès douloureux paroxystiques. Les patients présentaient en moyenne 1 à 4 accès douloureux paroxystiques quotidiens alors qu'ils recevaient un traitement de fond opioïde. Les patients de la seconde étude pivotale avaient précédemment participé à l'étude de pharmacocinétique d'Instanyl ou à la première étude pivotale.

Les études cliniques ont démontré l'efficacité et la sécurité d'Instanyl. Aucun lien n'a pu être établi entre la dose du traitement de fond opioïde et les doses d'Instanyl ; cependant, dans la seconde étude pivotale, les patients ayant reçu une faible dose de traitement de fond opioïde ont eu tendance à bénéficier d'un soulagement efficace de la douleur avec un dosage plus faible d'Instanyl que les patients ayant reçu des doses plus élevées de traitement de fond opioïde. Ce phénomène a été plus particulièrement observé chez les patients ayant reçu la dose de 50 microgrammes d'Instanyl. Au cours des essais cliniques réalisés chez des patients cancéreux, les doses les plus fréquemment utilisées ont été les 100 et 200 microgrammes ; toutefois, la dose optimale d'Instanyl doit être déterminée individuellement pour le traitement des ADP d'origine cancéreuse (voir rubrique 4.2).

Les trois doses d'Instanyl ont démontré une différence d'intensité de la douleur à 10 minutes (DID_{10}) statistiquement significativement supérieure ($p < 0,001$) comparativement au placebo. De plus, le soulagement des accès douloureux paroxystiques induit par Instanyl a été significativement supérieur à celui du placebo à 10, 20, 40 et 60 minutes après administration. Les résultats de la somme des DID à 60 minutes ($SDID_{0-60}$) ont montré que toutes les doses d'Instanyl avaient des scores $SDID_{0-60}$ moyens significativement supérieurs à ceux du placebo ($p < 0,001$), ce qui démontre un meilleur soulagement de la douleur par Instanyl versus placebo pendant une durée de 60 minutes.

La sécurité et l'efficacité d'Instanyl ont été évaluées chez les patients prenant le médicament à l'apparition de l'accès douloureux paroxystique. Instanyl ne doit pas être utilisé à titre préventif.

L'expérience clinique avec Instanyl chez les patients suivant un traitement de fond opioïde correspondant à 500 mg/jour ou plus de morphine ou à 200 microgrammes/heure ou plus de fentanyl par voie transdermique est limitée.

Instanyl n'a pas été évalué au cours d'essais cliniques à des doses supérieures à 400 microgrammes.

Les opioïdes peuvent agir sur les axes hypothalamo-hypophysio-surrénalien ou gonadotrope. Certaines modifications qui peuvent être observées sont notamment une augmentation de la prolactinémie et des diminutions des taux plasmatiques de cortisol et de testostérone. Des signes et symptômes cliniques dus à ces modifications hormonales peuvent être manifestes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le fentanyl est une substance fortement lipophile. Le fentanyl présente une cinétique de distribution à trois compartiments. Les données obtenues chez l'animal montrent qu'après absorption, le fentanyl est rapidement distribué dans le cerveau, le cœur, les poumons, les reins et la rate, suivie par une redistribution dans les muscles et les graisses plus lente. La liaison du fentanyl aux protéines plasmatiques est d'environ 80 %. La biodisponibilité absolue d'Instanyl est d'environ 89 %. Les données cliniques montrent que le fentanyl est absorbé très rapidement à travers la muqueuse nasale. L'administration d'Instanyl à des doses uniques allant de 50 à 200 microgrammes de fentanyl par dose chez des patients cancéreux, tolérant les opioïdes, produit rapidement une C_{max} de 0,35 à

1,2 ng/ml. Le T_{max} médian correspondant est de 12-15 minutes. Cependant, des valeurs supérieures de T_{max} ont été observées dans une étude de proportionnalité de dose chez les volontaires sains.

Distribution

Après administration intraveineuse de fentanyl, la demi-vie de distribution initiale est d'environ 6 minutes et une demi-vie similaire est observée après administration nasale d'Instanyl. La demi-vie d'élimination est d'environ 3-4 heures pour Instanyl chez les patients cancéreux.

Biotransformation

Le fentanyl est métabolisé principalement dans le foie sous l'effet de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Son principal métabolite, le norfentanyl, est inactif.

Élimination

Environ 75 % du fentanyl est excrété dans les urines, principalement sous forme de métabolites inactifs, et moins de 10 % sous forme inchangée. Environ 9 % de la dose est retrouvée dans les fèces, principalement sous forme de métabolites.

Linéarité

Instanyl présente une cinétique linéaire. La linéarité de dose d'Instanyl de 50 à 400 microgrammes a été démontrée chez des sujets sains.

Une étude d'interaction médicamenteuse a été réalisée avec un vasoconstricteur nasal (oxymétazoline). Des sujets atteints de rhinite allergique ont reçu de l'oxymétazoline, administrée avec un flacon pulvérisateur, une heure avant Instanyl. La biodisponibilité (ASC) du fentanyl a été comparable avec et sans oxymétazoline, tandis que la C_{max} diminuait et que le T_{max} doublait suite à l'administration d'oxymétazoline. L'exposition globale au fentanyl, chez les sujets atteints de rhinite allergique sans traitement préalable par vasoconstricteur nasal est comparable à celle observée chez les sujets sains. L'utilisation concomitante d'un vasoconstricteur nasal doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Bioéquivalence

Une étude de pharmacocinétique a montré la bioéquivalence entre les solutions pour pulvérisation nasale d'Instanyl en flacons pulvérisateurs unidose et multidose.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité et de carcinogénicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez les rats, un effet médié par les mâles a été observé aux doses élevées (300 microgrammes/kg/jour, SC) et est cohérent avec les effets sédatifs du fentanyl dans les études animales. De plus, des études sur des rats femelles ont montré une diminution de la fertilité et une augmentation de la mortalité embryonnaire. Des études plus récentes ont montré que les effets sur l'embryon étaient dus à une toxicité chez la mère et non à des effets directs de la substance sur l'embryon en développement. Au cours d'une étude sur le développement pré- et post-natal, le taux de survie de la progéniture a été significativement réduit aux doses entraînant une légère réduction du poids maternel. Cet effet pourrait être causé aussi bien par une altération des soins prodigués par la mère que par un effet direct du fentanyl sur la progéniture. Aucun effet sur le développement somatique et le comportement de la progéniture n'a été observé. Aucun effet tératogène n'a été démontré.

Des études de tolérance locale réalisées sur des mini-porcs ont démontré que l'administration d'Instanyl a été bien tolérée.

Les études de cancérogenèse (test alternatif par voie cutanée chez la souris transgéniques Tg.AC durant 26 semaines, étude de cancérogénèse par voie sous-cutanée chez le rat durant deux ans) avec le fentanyl n'ont pas révélé de résultats suggérant un potentiel oncogène. L'analyse de coupes de cerveau provenant de l'étude de cancérogenèse réalisée chez le rat a montré des lésions cérébrales chez les animaux ayant reçu des doses élevées de citrate de fentanyl. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique dihydraté
Phosphate disodique dihydraté
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Ne pas congeler.
Conserver le flacon en position verticale.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon (verre marron de type 1) avec pompe doseuse et capuchon de protection, dans un emballage extérieur avec sécurité enfant.

Disponible selon les présentations suivantes :

Instanyl 50 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale

1,8 ml contenant 0,90 mg de fentanyl permettant l'administration de 10 doses de 50 microgrammes
2,9 ml contenant 1,45 mg de fentanyl permettant l'administration de 20 doses de 50 microgrammes
5,0 ml contenant 2,50 mg de fentanyl permettant l'administration de 40 doses de 50 microgrammes

Instanyl 100 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale

1,8 ml contenant 1,80 mg de fentanyl permettant l'administration de 10 doses de 100 microgrammes
2,9 ml contenant 2,90 mg de fentanyl permettant l'administration de 20 doses de 100 microgrammes
5,0 ml contenant 5,00 mg de fentanyl permettant l'administration de 40 doses de 100 microgrammes

Instanyl 200 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale

1,8 ml contenant 3,60 mg de fentanyl permettant l'administration de 10 doses de 200 microgrammes
2,9 ml contenant 5,80 mg de fentanyl permettant l'administration de 20 doses de 200 microgrammes
5,0 ml contenant 10,00 mg de fentanyl permettant l'administration de 40 doses de 200 microgrammes

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

En raison des risques possibles de mésusage du fentanyl et de la quantité résiduelle de solution dans le flacon, les solutions pour pulvérisation nasale utilisées ou inutilisées doivent être systématiquement remises dans l'emballage extérieur avec sécurité enfant et éliminées, conformément à la réglementation en vigueur, ou rapportées à la pharmacie.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
DK-2630 Taastrup
Danemark

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Instanyl 50 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale
EU/1/09/531/001-003

Instanyl 100 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale
EU/1/09/531/004-006

Instanyl 200 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale
EU/1/09/531/007-009

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 juillet 2009
Date du dernier renouvellement : 01 juillet 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Instanyl 50 microgrammes, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose
Instanyl 100 microgrammes, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose
Instanyl 200 microgrammes, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Instanyl 50 microgrammes, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose

Chaque flacon unidose contient une dose (100 microlitres) de citrate de fentanyl équivalente à 50 microgrammes de fentanyl.

Instanyl 100 microgrammes, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose

Chaque flacon unidose contient une dose (100 microlitres) de citrate de fentanyl équivalente à 100 microgrammes de fentanyl.

Instanyl 200 microgrammes, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose

Chaque flacon unidose contient une dose (100 microlitres) de citrate de fentanyl équivalente à 200 microgrammes de fentanyl.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour pulvérisation nasale (pulvérisation nasale).
Solution limpide incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Instanyl est indiqué pour le traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients adultes recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. Un accès douloureux paroxystique est une exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond.

Les patients sous traitement de fond opioïde sont ceux prenant au moins 60 mg par jour de morphine par voie orale, au moins 25 microgrammes par heure de fentanyl transdermique, au moins 30 mg par jour d'oxycodone, au moins 8 mg par jour d'hydromorphone par voie orale ou une dose équianalgésique d'un autre opioïde pendant une durée d'au moins une semaine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et suivi par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des traitements opioïdes chez les patients atteints de cancer. Les médecins doivent prendre en compte le risque potentiel d'utilisation abusive, de mésusage, d'addiction ou de surdosage dans le cadre d'un traitement par fentanyl (voir rubrique 4.4).

Posologie

La posologie de chaque patient doit être déterminée individuellement pour obtenir un effet analgésique approprié avec le minimum d'effets indésirables. Les patients doivent être surveillés étroitement pendant la phase de titration.

L'augmentation de la dose nécessite l'intervention d'un professionnel de santé. En l'absence de contrôle adéquat de la douleur, la possibilité d'hyperalgésie, de tolérance et de progression de la maladie sous-jacente doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

Au cours des essais cliniques, la dose d'Instanyl pour le traitement des accès douloureux paroxystiques a été indépendante de la dose quotidienne du traitement de fond opioïde (voir rubrique 5.1).

Dose quotidienne maximale : traitement de quatre épisodes d'accès douloureux paroxystiques au maximum, avec, pour chaque accès, administration de deux doses au maximum, à au moins 10 minutes d'intervalle.

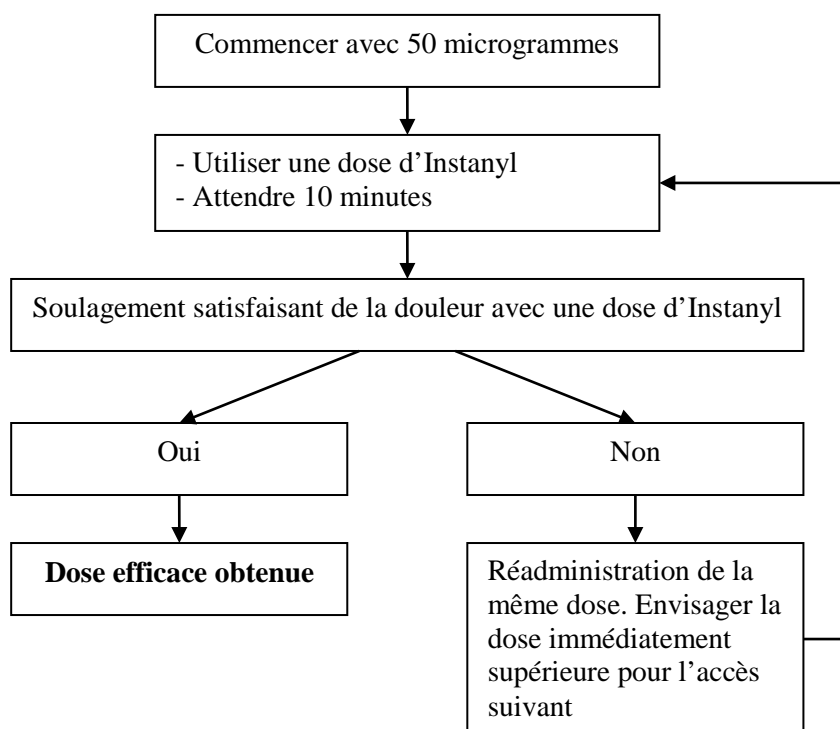
Lors de la titration et du traitement d'entretien, les patients doivent attendre 4 heures avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique par Instanyl. De façon exceptionnelle, lorsqu'un nouvel accès douloureux survient plus tôt, les patients peuvent le traiter avec Instanyl mais doivent attendre au moins 2 heures. Un ajustement du traitement opioïde de fond, après réévaluation de la douleur, doit être envisagé si le patient présente fréquemment des accès douloureux paroxystiques à moins de 4 heures d'intervalle ou plus de quatre accès douloureux paroxystiques par 24 heures.

Titration de la dose

Avant de déterminer la dose d'Instanyl, la douleur de fond doit être contrôlée par un traitement opioïde chronique et les patients concernés ne doivent pas présenter plus de 4 accès douloureux paroxystiques par jour.

Méthode de titration

La posologie initiale doit être d'une dose de 50 microgrammes dans une narine, avec augmentation, si nécessaire, conformément à la gamme de dosages disponibles (50, 100 et 200 microgrammes). Si une analgésie satisfaisante n'est pas obtenue, la même dose peut être réadministrée au plus tôt au bout de 10 minutes. Chaque étape de la titration (chaque dose) doit être évaluée lors de plusieurs accès douloureux paroxystiques.



Traitement d'entretien

Une fois la dose efficace déterminée en suivant les étapes ci-dessus, les patients doivent continuer d'utiliser cette dose d'Instanyl. Si le soulagement de la douleur n'est pas satisfaisant, il est possible de réadministrer la même dose au plus tôt au bout de 10 minutes.

Ajustement de la dose

En règle générale, la dose d'entretien d'Instanyl doit être augmentée si le traitement de plusieurs accès douloureux paroxystiques consécutifs requiert plus d'une dose (une pulvérisation nasale) par accès.

Un ajustement du traitement opioïde de fond, après réévaluation de la douleur, doit être envisagé si le patient présente fréquemment des accès douloureux paroxystiques à moins de 4 heures d'intervalle ou plus de quatre accès douloureux paroxystiques par 24 heures.

Si les effets indésirables sont intolérables ou persistants, la dose doit être réduite ou un autre analgésique doit être utilisé en remplacement d'Instanyl.

Arrêt du traitement

Le traitement par Instanyl doit être immédiatement arrêté si le patient ne présente plus d'accès douloureux paroxystiques. Le traitement de la douleur de fond doit être maintenu comme prescrit. Si l'arrêt de tous les traitements opioïdes est nécessaire, le patient doit être étroitement surveillé par le médecin ; en effet, une diminution progressive de la dose des opioïdes est nécessaire pour éviter le risque d'apparition de symptômes liés à un sevrage brutal.

Populations particulières

Sujets âgés et cachectiques

Les données disponibles concernant la pharmacocinétique, l'efficacité et la sécurité d'Instanyl chez les patients de plus de 65 ans sont limitées. Chez les patients âgés, la clairance peut être réduite et la demi-vie peut être prolongée; de plus, ces patients peuvent être plus sensibles au fentanyl que les patients plus jeunes. Des données limitées sont disponibles concernant la pharmacocinétique de fentanyl chez les patients cachectiques (affaiblis). La clairance de fentanyl peut être réduite chez les patients cachectiques. Il convient donc d'être prudent lors du traitement des patients âgés, cachectiques ou affaiblis.

Au cours des essais cliniques, la dose efficace tendait à être plus faible chez les patients âgés de plus de 65 ans que chez les patients plus jeunes. Il convient d'être particulièrement prudent lors de la titration d'Instanyl chez les patients âgés.

Insuffisance hépatique

Instanyl doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Instanyl doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Instanyl chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Instanyl est destiné à l'utilisation par voie nasale uniquement.

Il est recommandé que le patient se trouve en position assise ou debout au moment de l'administration d'Instanyl.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients non traités par un traitement de fond morphinique, en raison d'un risque accru de dépression respiratoire.

Traitement de la douleur aiguë autre que les accès douloureux paroxystiques.

Patients traités avec des médicaments contenant de l'oxybate de sodium.

Dépression respiratoire sévère ou obstruction sévère des voies aériennes.

Radiothérapie antérieure du visage.

Épisodes récurrents d'épistaxis (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dépression respiratoire

L'utilisation du fentanyl peut être associée à une dépression respiratoire cliniquement significative ; ces effets doivent donc être surveillés chez les patients. Les patients douloureux qui suivent un traitement opioïde chronique développent une tolérance à la dépression respiratoire. Par conséquent, le risque de dépression respiratoire chez ces patients peut être réduit. L'utilisation concomitante de dépresseurs du système nerveux central peut accroître le risque de dépression respiratoire (voir rubrique 4.5).

Pathologie pulmonaire chronique

Chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive, le fentanyl peut entraîner des effets indésirables plus graves. Chez ces patients, les opioïdes peuvent diminuer la commande respiratoire.

Insuffisance rénale ou hépatique

Il convient d'être prudent lors de l'administration de fentanyl chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale modérée à sévère. L'influence d'une insuffisance hépatique ou rénale sur la pharmacocinétique d'Instanyl n'a pas été étudiée ; cependant, lors de l'administration intraveineuse, la clairance du fentanyl est modifiée par l'insuffisance hépatique ou rénale en raison d'une altération de la clairance métabolique et de la liaison aux protéines plasmatiques.

Augmentation de la pression intracrânienne

Le fentanyl doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des signes d'augmentation de la pression intracrânienne, des troubles de la conscience ou un coma.

Instanyl doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une tumeur cérébrale ou un traumatisme crânien.

Pathologie cardiaque

L'utilisation de fentanyl peut être associée à une bradycardie. Le fentanyl doit donc être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de bradyarythmie ou une bradyarythmie préexistante. Les opioïdes peuvent provoquer une hypotension, en particulier chez les patients en hypovolémie. Instanyl doit donc être utilisé avec précaution chez les patients présentant une hypotension et/ou une hypovolémie.

Syndrome sérotoninergique

Il est conseillé de faire preuve de prudence lorsqu'Instanyl est administré en association avec des médicaments qui affectent les systèmes de neurotransmission sérotoninergique.

Un syndrome sérotoninergique, susceptible de mettre en jeu le pronostic vital, peut se développer lors de l'utilisation concomitante de médicaments sérotoninergiques tels que des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), ainsi qu'avec des médicaments qui altèrent le métabolisme de la sérotonine (y

compris les inhibiteurs de la monoamine oxydase [IMAO]). Cela peut se produire aux doses recommandées.

Le syndrome sérotoninergique peut s'accompagner d'altérations de l'état mental (p. ex. agitation, hallucinations, coma), d'une instabilité du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), de troubles neuromusculaires (p. ex. hyperréflexie, incoordination, rigidité) et/ou de symptômes gastro-intestinaux (p. ex. nausées, vomissements, diarrhée).

En cas de suspicion de syndrome sérotoninergique, il convient d'arrêter le traitement par Instanyl.

Hyperalgésie

Comme avec les autres opioïdes, en cas de contrôle insuffisant de la douleur en réponse à une dose plus élevée de fentanyl, la possibilité d'hyperalgésie induite par les opioïdes doit être envisagée. Une réduction de la dose de fentanyl, l'arrêt du traitement par le fentanyl ou une réévaluation du traitement peuvent être indiqués.

Etat de la muqueuse nasale

Si le patient présente des épisodes récurrents d'épistaxis ou de gêne au niveau du nez lors de l'administration d'Instanyl, l'utilisation d'une autre voie d'administration pour le traitement des accès douloureux paroxystiques doit être envisagée.

Rhume

L'exposition globale au fentanyl, chez les sujets présentant un rhume sans traitement antérieur par vasoconstricteur nasal, est comparable à celle observée chez les sujets sains. Concernant l'utilisation concomitante d'un vasoconstricteur nasal, voir rubrique 4.5.

Troubles liés à l'usage d'opioïdes (abus et dépendance)

Une accoutumance et une dépendance physique et/ou psychologique sont susceptibles d'apparaître lors de l'administration répétée d'opioïdes tels que le fentanyl. Cependant, la toxicomanie iatrogène dans le cadre de l'utilisation thérapeutique des opioïdes peut survenir dans les douleurs d'origine cancéreuse.

L'utilisation répétée d'Instanyl peut induire un trouble lié à l'usage d'opioïdes (TUO). L'abus ou le mésusage intentionnel d'Instanyl peut entraîner un surdosage et/ou le décès du patient. Le risque de développer un TUO est accru chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux (parents ou frères et sœurs) de troubles liés à la consommation de substances (y compris ceux liés à la consommation abusive d'alcool), chez les fumeurs actifs ou chez les patients ayant des antécédents personnels de troubles de la santé mentale (par ex. dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).

Les patients devront être surveillés pour détecter tout signe d'abus ou d'addiction (par exemple une demande de renouvellement prématurée). Cela inclut la revue de la prise concomitante d'opioïdes et de psychotropes (comme les benzodiazépines). Pour les patients présentant des signes et des symptômes de TUO, il convient d'envisager une consultation chez un spécialiste en toxicomanie.

Symptômes de sevrage

Les symptômes de sevrage peuvent apparaître plus rapidement lors de l'administration de substances dotées d'une activité antagoniste des opioïdes, comme la naloxone, ou d'analgésiques mixtes agonistes/antagonistes (par exemple pentazocine, butorphanol, buprénorphine, nalbuphine).

Troubles respiratoires liés au sommeil

Les opioïdes peuvent provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil, notamment une apnée centrale du sommeil (ACS) et une hypoxémie liée au sommeil. L'utilisation d'opioïdes majore le risque d'ACS de façon dose-dépendante. Chez les patients souffrant d'ACS, une réduction de la dose totale d'opioïdes doit être envisagée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'administration concomitante de fentanyl avec des médicaments contenant de l'oxybate de sodium est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

L'administration concomitante de fentanyl et d'un agent sérotoninergique, tel qu'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, une pathologie pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Compte tenu qu'une potentialisation sévère et imprévisible a été rapportée lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et d'analgésiques opioïdes, l'utilisation d'Instanyl n'est pas recommandée chez les patients ayant reçu des IMAO dans les 14 jours précédant la prise d'Instanyl.

Le fentanyl est principalement métabolisé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4). Par conséquent, des interactions potentielles peuvent survenir en cas d'administration concomitante d'Instanyl et de médicaments ayant un effet sur l'activité du CYP3A4. L'efficacité d'Instanyl peut être réduite en cas d'administration concomitante de médicaments ayant un effet inducteur sur l'activité du CYP 3A4. L'administration concomitante d'Instanyl et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple ritonavir, kétoconazole, itraconazole, troléandomycine, clarithromycine et nelfinavir) ou modérés (par exemple amprénavir, aprépitant, diltiazem, érythromycine, fluconazole, fosamprénavir et vérapamil) est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de fentanyl, ce qui pourrait entraîner des effets indésirables graves, y compris une dépression respiratoire. Les patients recevant Instanyl en même temps que des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant une période de temps prolongée. L'augmentation posologique doit être réalisée avec prudence.

Dans une étude d'interaction pharmacocinétique, il a été rapporté que les concentrations plasmatiques maximales de fentanyl administré par voie nasale sont réduites d'environ 50 % par l'utilisation concomitante d'oxymetazoline et que le temps pour atteindre C_{max} (T_{max}) est doublé. L'efficacité d'Instanyl peut donc être réduite. Il est recommandé d'éviter l'utilisation concomitante de décongestionnants nasaux (voir rubrique 5.2).

L'administration concomitante d'Instanyl et d'autres dépresseurs du système nerveux central (opioïdes, sédatifs, hypnotiques, anesthésiques généraux, phénothiazines, tranquillisants, antihistaminiques sédatifs ou alcool) et de myorelaxants, peut potentialiser les effets dépresseurs de chaque produit : hypoventilation, hypotension, sédation profonde, coma ou décès peuvent survenir. Par conséquent, l'utilisation concomitante de ces médicaments avec Instanyl nécessite une prise en charge particulière et une surveillance du patient.

L'utilisation concomitante d'Instanyl et d'analgésiques opioïdes agonistes/antagonistes partiels (exemples : buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) n'est pas recommandée. En effet, ils possèdent une forte affinité pour les récepteurs opioïdes avec une activité intrinsèque relativement faible donc antagonisent partiellement l'effet analgésique du fentanyl pouvant ainsi induire un syndrome de sevrage chez les patients dépendants aux opioïdes.

L'utilisation concomitante d'Instanyl avec d'autres médicaments (autres que l'oxymetazoline) administrés par voie nasale n'a pas été évaluée au cours des essais cliniques. Il est recommandé

d'envisager une autre voie d'administration en cas de traitement simultané de maladies concomitantes pouvant être traitées par voie nasale.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de fentanyl chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Instanyl ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue et si le bénéfice est supérieur aux risques.

Un traitement prolongé au cours de la grossesse est associé à un risque de symptômes de sevrage chez le nouveau-né.

Il est recommandé de ne pas utiliser le fentanyl pendant le travail et l'accouchement (y compris en cas de césarienne) car le fentanyl franchit la barrière placentaire et peut entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né. En cas d'administration d'Instanyl, un antidote pour l'enfant doit être disponible immédiatement.

Allaitement

Le fentanyl est excrété dans le lait maternel et peut entraîner une sédation et une dépression respiratoire chez le nourrisson. Le fentanyl ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement et celui-ci ne doit pas reprendre avant au moins 5 jours après la dernière administration du fentanyl.

Fécondité

Aucune donnée concernant la fécondité chez l'être humain n'est disponible. Dans les études chez l'animal, la fertilité des mâles et des femelles était diminuée aux doses sédatives (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, les opioïdes sont connus pour altérer les capacités mentales et/ou physiques nécessaires à la conduite de véhicules et à l'utilisation de machines. Il est recommandé aux patients suivant un traitement avec Instanyl de ne pas conduire ni utiliser de machines. Instanyl peut provoquer des somnolences, des étourdissements, des troubles de la vision ou d'autres effets indésirables pouvant affecter leur capacité à conduire ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables attendus avec Instanyl sont les effets indésirables typiques des opioïdes. Le plus souvent, ces effets cesseront ou diminueront d'intensité avec la poursuite du traitement. Les effets indésirables les plus graves sont la dépression respiratoire (pouvant entraîner une apnée ou un arrêt respiratoire), la dépression circulatoire, l'hypotension et l'état de choc ; l'apparition éventuelle de ces effets doit être étroitement surveillée chez tous les patients.

Les effets indésirables considérés comme étant au moins possiblement liés au traitement rapportés au cours des essais cliniques avec Instanyl sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

Liste tabulée des effets indésirables

Les catégories suivantes sont utilisées pour classer les effets indésirables par fréquence d'apparition : très fréquent (> 1/10); fréquent (\geq 1/100 à < 1/10); peu fréquent (\geq 1/1 000 ou < 1/100); rare

(≥ 1/10 000 à < 1/1 000); et très rare (< 1/10 000); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec Instanyl et/ou d'autres médicaments contenant du fentanyl durant les essais cliniques ou en post-marketing :

| Classes de systèmes d'organes | Fréquent | Peu fréquent | Fréquence indéterminée |
|--|--|--|--|
| Affections psychiatriques | | Insomnie | Hallucinations, pharmacodépendance (addiction), utilisation abusive |
| Troubles du système nerveux | Somnolence, vertiges, céphalées | Sédation, myoclonies, paresthésie, dysesthésie, dysgueusie | Convulsions, perte de conscience |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | Vertiges | Mal des transports | |
| Affections cardiaques | | Hypotension | |
| Affections vasculaires | Bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur | | |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Irritation de la gorge | Dépression respiratoire, épistaxis, ulcère nasal, rhinorrhée | Perforation de la cloison nasale, dyspnée |
| Affections gastro-intestinales | Nausées, vomissements | Constipation, stomatite, sécheresse de la bouche | Diarrhée |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Hyperhidrose | Douleur de la peau, prurit | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | Fièvre | Fatigue, malaise, œdème périphérique, syndrome de sevrage*, syndrome de sevrage néonatal |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | | | Chute |

*Des symptômes de sevrage aux opioïdes tels que nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, tremblements et sudation ont été observés avec le fentanyl transmuqueux.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Symptômes

Les signes et symptômes attendus en cas de surdosage par fentanyl résultent de son action pharmacologique, par exemple léthargie, coma et dépression respiratoire sévère. D'autres signes

possibles sont une hypothermie, une diminution du tonus musculaire, une bradycardie, et une hypotension. Les signes de toxicité sont une sédation profonde, une ataxie, un myosis, des convulsions, et une dépression respiratoire, qui est le symptôme principal.

Des cas de respiration de Cheynes-Stokes ont été constatés en cas de surdosage en fentanyl, en particulier chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque.

Traitement

Pour le traitement de la dépression respiratoire, des mesures doivent être prises immédiatement, notamment des stimulations physiques ou verbales du patient. Ces actions peuvent être suivies de l'administration d'un antagoniste spécifique des opioïdes, comme la naloxone. La durée de la dépression respiratoire due au surdosage peut être plus longue que les effets de l'antagoniste opioïde. La demi-vie de l'antagoniste peut être brève, c'est pourquoi une administration répétée ou une perfusion continue peuvent être nécessaires. L'inversion de l'effet narcotique peut entraîner une manifestation aiguë de la douleur et la libération de catécholamines.

Si la situation clinique l'exige, les voies respiratoires doivent être dégagées, éventuellement par intubation oropharyngée ou endotrachéale, de l'oxygène doit être administré et la respiration doit être assistée ou contrôlée, selon les besoins. Il conviendra également de maintenir une température corporelle et un apport de liquides adéquats.

En cas d'hypotension sévère ou persistante, une hypovolémie doit être envisagée et prise en charge par un traitement approprié par administration de liquides par voie parentérale.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : analgésique, opioïde, code ATC: N02AB03

Mécanisme d'action

Le fentanyl est un analgésique opioïde qui agit principalement sur le récepteur opioïde μ en tant qu'agoniste pur et qui présente une faible affinité pour les récepteurs opioïdes δ et κ . Son effet thérapeutique principal est l'analgésie. Les effets pharmacologiques secondaires sont : dépression respiratoire, bradycardie, hypothermie, constipation, myosis, dépendance physique et euphorie.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité d'Instanyl (50, 100 et 200 microgrammes) ont été évaluées au cours de deux études pivotales, croisées, randomisées, en double aveugle, versus placebo, menées sur 279 patients cancéreux adultes (32 à 86 ans) tolérant les opioïdes et présentant des accès douloureux paroxystiques. Les patients présentaient en moyenne 1 à 4 accès douloureux paroxystiques quotidiens alors qu'ils recevaient un traitement de fond opioïde. Les patients de la seconde étude pivotale avaient précédemment participé à l'étude de pharmacocinétique d'Instanyl ou à la première étude pivotale.

Les études cliniques ont démontré l'efficacité et la sécurité d'Instanyl. Aucun lien n'a pu être établi entre la dose du traitement de fond opioïde et les doses d'Instanyl ; cependant, dans la seconde étude pivotale, les patients ayant reçu une faible dose de traitement de fond opioïde ont eu tendance à bénéficier d'un soulagement efficace de la douleur avec un dosage plus faible d'Instanyl que les patients ayant reçu des doses plus élevées de traitement de fond opioïde. Ce phénomène a été plus particulièrement observé chez les patients ayant reçu la dose de 50 microgrammes d'Instanyl. Au cours des essais cliniques réalisés chez des patients cancéreux, les doses les plus fréquemment utilisées ont été les 100 et 200 microgrammes ; toutefois, la dose optimale d'Instanyl doit être déterminée individuellement pour le traitement des ADP d'origine cancéreuse (voir rubrique 4.2).

Les trois doses d'Instanyl ont démontré une différence d'intensité de la douleur à 10 minutes (DID₁₀) statistiquement significativement supérieure ($p < 0,001$) comparativement au placebo. De plus, le soulagement des accès douloureux paroxystiques induit par Instanyl a été significativement supérieur à celui du placebo à 10, 20, 40 et 60 minutes après administration. Les résultats de la somme des DID à 60 minutes (SDID₀₋₆₀) ont montré que toutes les doses d'Instanyl avaient des scores SDID₀₋₆₀ moyens significativement supérieurs à ceux du placebo ($p < 0,001$), ce qui démontre un meilleur soulagement de la douleur par Instanyl versus placebo pendant une durée de 60 minutes.

La sécurité et l'efficacité d'Instanyl ont été évaluées chez les patients prenant le médicament à l'apparition de l'accès douloureux paroxystique. Instanyl ne doit pas être utilisé à titre préventif.

L'expérience clinique avec Instanyl chez les patients suivant un traitement de fond opioïde correspondant à 500 mg/jour ou plus de morphine ou à 200 microgrammes/heure ou plus de fentanyl par voie transdermique est limitée.

Instanyl n'a pas été évalué au cours d'essais cliniques à des doses supérieures à 400 microgrammes.

Les opioïdes peuvent agir sur les axes hypothalamo-hypophysio-surrénalien ou gonadotrope. Certaines modifications qui peuvent être observées sont notamment une augmentation de la prolactinémie et des diminutions des taux plasmatiques de cortisol et de testostérone. Des signes et symptômes cliniques dus à ces modifications hormonales peuvent être manifestes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le fentanyl est une substance fortement lipophile. Le fentanyl présente une cinétique de distribution à trois compartiments. Les données obtenues chez l'animal montrent qu'après absorption, le fentanyl est rapidement distribué dans le cerveau, le cœur, les poumons, les reins et la rate, suivie par une redistribution dans les muscles et les graisses plus lente. La liaison du fentanyl aux protéines plasmatiques est d'environ 80 %. La biodisponibilité absolue d'Instanyl est d'environ 89 %. Les données cliniques montrent que le fentanyl est absorbé très rapidement à travers la muqueuse nasale. L'administration d'Instanyl à des doses uniques allant de 50 à 200 microgrammes de fentanyl par dose chez des patients cancéreux, tolérant les opioïdes, produit rapidement une C_{max} de 0,35 à 1,2 ng/ml. Le T_{max} médian correspondant est de 12-15 minutes. Cependant, des valeurs supérieures de T_{max} ont été observées dans une étude de proportionnalité de dose chez les volontaires sains.

Distribution

Après administration intraveineuse de fentanyl, la demi-vie de distribution initiale est d'environ 6 minutes et une demi-vie similaire est observée après administration nasale d'Instanyl. La demi-vie d'élimination est d'environ 3-4 heures pour Instanyl chez les patients cancéreux.

Biotransformation

Le fentanyl est métabolisé principalement dans le foie sous l'effet de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Son principal métabolite, le norfentanyl, est inactif.

Élimination

Environ 75 % du fentanyl est excrété dans les urines, principalement sous forme de métabolites inactifs, et moins de 10 % sous forme inchangée. Environ 9 % de la dose est retrouvée dans les fèces, principalement sous forme de métabolites.

Linéarité

Instanyl présente une cinétique linéaire. La linéarité de dose d'Instanyl de 50 à 400 microgrammes a été démontrée chez des sujets sains.

Une étude d'interaction médicamenteuse a été réalisée avec un vasoconstricteur nasal (oxymétazoline). Des sujets atteints de rhinite allergique ont reçu de l'oxymétazoline, administrée avec un flacon pulvérisateur, une heure avant Instanyl. La biodisponibilité (ASC) du fentanyl a été comparable avec et sans oxymétazoline, tandis que la C_{max} diminuait et que le T_{max} doublait suite à l'administration d'oxymétazoline. L'exposition globale au fentanyl, chez les sujets atteints de rhinite allergique sans traitement préalable par vasoconstricteur nasal est comparable à celle observée chez les sujets sains. L'utilisation concomitante d'un vasoconstricteur nasal doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Bioéquivalence

Une étude de pharmacocinétique a montré la bioéquivalence entre les solutions pour pulvérisation nasale d'Instanyl en flacons pulvérisateurs unidose et multidose.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité et de carcinogénicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez les rats, un effet médié par les mâles a été observé aux doses élevées (300 microgrammes/kg/jour, SC) et est cohérent avec les effets sédatifs du fentanyl dans les études animales. De plus, des études sur des rats femelles ont montré une diminution de la fertilité et une augmentation de la mortalité embryonnaire. Des études plus récentes ont montré que les effets sur l'embryon étaient dus à une toxicité chez la mère et non à des effets directs de la substance sur l'embryon en développement. Au cours d'une étude sur le développement pré- et post-natal, le taux de survie de la progéniture a été significativement réduit aux doses entraînant une légère réduction du poids maternel. Cet effet pourrait être causé aussi bien par une altération des soins prodigués par la mère que par un effet direct du fentanyl sur la progéniture. Aucun effet sur le développement somatique et le comportement de la progéniture n'a été observé. Aucun effet tératogène n'a été démontré.

Des études de tolérance locale réalisées sur des mini-porcs ont démontré que l'administration d'Instanyl a été bien tolérée.

Les études de cancérogenèse (test alternatif par voie cutanée chez la souris transgéniques Tg.AC durant 26 semaines, étude de cancérogenèse par voie sous-cutanée chez le rat durant deux ans) avec le fentanyl n'ont pas révélé de résultats suggérant un potentiel oncogène. L'analyse de coupes de cerveau provenant de l'étude de cancérogenèse réalisée chez le rat a montré des lésions cérébrales chez les animaux ayant reçu des doses élevées de citrate de fentanyl. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique dihydraté
Phosphate disodique dihydraté
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Instanyl 50 microgrammes, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose
23 mois.

Instanyl 100 microgrammes, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose
3 ans

Instanyl 200 microgrammes, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose
42 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Conserver l'emballage thermoformé dans l'emballage extérieur. Conserver en position verticale.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Un flacon unidose consiste en un flacon (verre transparent de type 1) intégré dans un système de pulvérisation nasale en polypropylène, dans un emballage thermoformé avec sécurité enfant.

Présentations : 2, 6, 8 et 10 flacons unidoses.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Chaque flacon unidose contient une dose unique. Le flacon unidose ne doit pas être testé avant utilisation.

En raison des risques possibles de mésusage du fentanyl, les flacons pulvérisateurs unidoses inutilisés doivent être systématiquement remis dans l'emballage thermoformé avec sécurité enfant et éliminés, conformément à la réglementation en vigueur, ou rapportés à la pharmacie.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
DK-2630 Taastrup
Danemark

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Instanyl 50 microgrammes, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose
EU/1/09/531/010-013

Instanyl 100 microgrammes, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose
EU/1/09/531/014-017

Instanyl 200 microgrammes, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose
EU/1/09/531/018-021

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 juillet 2009
Date du dernier renouvellement : 01 juillet 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Instanyl 50 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale
Instanyl 100 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale
Instanyl 200 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Instanyl 50 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale

Chaque millilitre de solution contient une quantité de citrate de fentanyl équivalente à 500 microgrammes de fentanyl.

1 dose (100 microlitres) contient 50 microgrammes de fentanyl.

Instanyl 100 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale

Chaque millilitre de solution contient une quantité de citrate de fentanyl équivalente à 1 000 microgrammes de fentanyl.

1 dose (100 microlitres) contient 100 microgrammes de fentanyl.

Instanyl 200 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale

Chaque millilitre de solution contient une quantité de citrate de fentanyl équivalente à 2 000 microgrammes de fentanyl.

1 dose (100 microlitres) contient 200 microgrammes de fentanyl.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour pulvérisation nasale (pulvérisation nasale). DoseGuard
Solution limpide incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Instanyl est indiqué pour le traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients adultes recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. Un accès douloureux paroxystique est une exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond.

Les patients sous traitement de fond opioïde sont ceux prenant au moins 60 mg par jour de morphine par voie orale, au moins 25 microgrammes par heure de fentanyl transdermique, au moins 30 mg par jour d'oxycodone, au moins 8 mg par jour d'hydromorphone par voie orale ou une dose équianalgésique d'un autre opioïde pendant une durée d'au moins une semaine.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et suivi par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des traitements opioïdes chez les patients atteints de cancer. Les médecins doivent prendre en compte le risque potentiel d'utilisation abusive, de mésusage, d'addiction ou de surdosage dans le cadre d'un traitement par fentanyl (voir rubrique 4.4).

Posologie

La posologie de chaque patient doit être déterminée individuellement pour obtenir un effet analgésique approprié avec le minimum d'effets indésirables. Les patients doivent être surveillés étroitement pendant la phase de titration.

L'augmentation de la dose nécessite l'intervention d'un professionnel de santé. En l'absence de contrôle adéquat de la douleur, la possibilité d'hyperalgésie, de tolérance et de progression de la maladie sous-jacente doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

Au cours des essais cliniques, la dose d'Instanyl pour le traitement des accès douloureux paroxystiques a été indépendante de la dose quotidienne du traitement de fond opioïde (voir rubrique 5.1).

Dose quotidienne maximale : traitement de quatre épisodes d'accès douloureux paroxystiques au maximum, avec, pour chaque accès, administration de deux doses au maximum, à au moins 10 minutes d'intervalle.

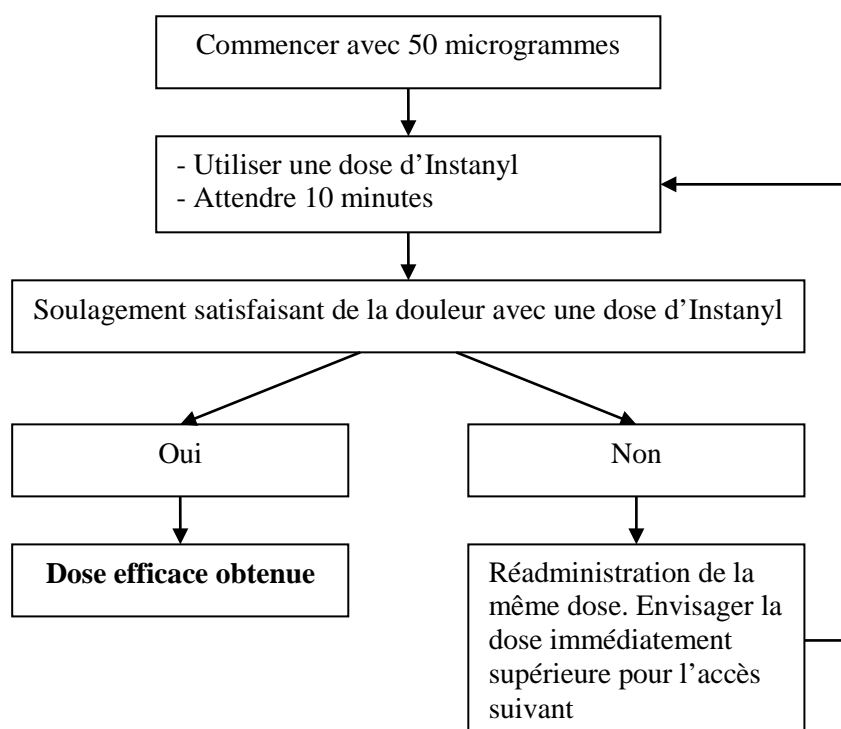
Lors de la titration et du traitement d'entretien, les patients doivent attendre 4 heures avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique par Instanyl. De façon exceptionnelle, lorsqu'un nouvel accès douloureux survient plus tôt, les patients peuvent le traiter avec Instanyl mais doivent attendre au moins 2 heures. Un ajustement du traitement opioïde de fond, après réévaluation de la douleur, doit être envisagé si le patient présente fréquemment des accès douloureux paroxystiques à moins de 4 heures d'intervalle ou plus de quatre accès douloureux paroxystiques par 24 heures.

Titration de la dose

Avant de déterminer la dose d'Instanyl, la douleur de fond doit être contrôlée par un traitement opioïde chronique et les patients concernés ne doivent pas présenter plus de 4 accès douloureux paroxystiques par jour.

Méthode de titration

La posologie initiale doit être d'une dose de 50 microgrammes dans une narine, avec augmentation, si nécessaire, conformément à la gamme de dosages disponibles (50, 100 et 200 microgrammes). Si une analgésie satisfaisante n'est pas obtenue, la même dose peut être réadministrée au plus tôt au bout de 10 minutes. Chaque étape de la titration (chaque dose) doit être évaluée lors de plusieurs accès douloureux paroxystiques.



Traitement d'entretien

Une fois la dose efficace déterminée en suivant les étapes ci-dessus, les patients doivent continuer d'utiliser cette dose d'Instanyl. Si le soulagement de la douleur n'est pas satisfaisant, il est possible de réadministrer la même dose au plus tôt au bout de 10 minutes.

Ajustement de la dose

En règle générale, la dose d'entretien d'Instanyl doit être augmentée si le traitement de plusieurs accès douloureux paroxystiques consécutifs requiert plus d'une dose (une pulvérisation nasale) par accès. Un ajustement du traitement opioïde de fond, après réévaluation de la douleur, doit être envisagé si le patient présente fréquemment des accès douloureux paroxystiques à moins de 4 heures d'intervalle ou plus de quatre accès douloureux paroxystiques par 24 heures.

Si les effets indésirables sont intolérables ou persistants, la dose doit être réduite ou un autre analgésique doit être utilisé en remplacement d'Instanyl.

Arrêt du traitement

Le traitement par Instanyl doit être immédiatement arrêté si le patient ne présente plus d'accès douloureux paroxystiques. Le traitement de la douleur de fond doit être maintenu comme prescrit. Si l'arrêt de tous les traitements opioïdes est nécessaire, le patient doit être étroitement surveillé par le médecin ; en effet, une diminution progressive de la dose des opioïdes est nécessaire pour éviter le risque d'apparition de symptômes liés à un sevrage brutal.

Populations particulières

Sujets âgés et cachectiques

Les données disponibles concernant la pharmacocinétique, l'efficacité et la sécurité d'Instanyl chez les patients de plus de 65 ans sont limitées. Chez les patients âgés, la clairance peut être réduite et la demi-vie peut être prolongée ; de plus, ces patients peuvent être plus sensibles au fentanyl que les patients plus jeunes. Des données limitées sont disponibles concernant la pharmacocinétique de fentanyl chez les patients cachectiques (affaiblis). La clairance de fentanyl peut être réduite chez les patients cachectiques. Il convient donc d'être prudent lors du traitement des patients âgés, cachectiques ou affaiblis. Au cours des essais cliniques, la dose efficace tendait à être plus faible chez les patients âgés de plus de 65 ans que chez les patients plus jeunes. Il convient d'être particulièrement prudent lors de la titration d'Instanyl chez les patients âgés.

Insuffisance hépatique

Instanyl doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Instanyl doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Instanyl chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Instanyl est destiné à l'utilisation par voie nasale uniquement.

Il est recommandé que le patient se trouve en position assise ou debout au moment de l'administration d'Instanyl.

L'embout du flacon pulvérisateur doit être nettoyé après chaque utilisation.

Instanyl intègre un compteur de dose électronique et un système de verrouillage entre les doses pour réduire le risque de surdosage accidentel, de mésusage et d'abus et pour rassurer les patients au sujet

de ces risques. Après l'administration de deux doses sur une période de 60 minutes, le flacon d'Instanyl est automatiquement bloqué pendant 2 heures, à compter de la première dose, avant qu'une autre dose puisse être administrée.

Précautions préalables à la manipulation ou à l'administration du médicament

Avant d'utiliser Instanyl pour la première fois, le flacon pulvérisateur doit être amorcé. Une séquence d'amorçage par 5 actionnements du flacon pulvérisateur est nécessaire, ce qui est indiqué par l'affichage de « P5 », « P4 », « P3 », « P2 » et « P1 » à l'écran.

Si le produit n'a pas été utilisé pendant plus de 7 jours, le flacon pulvérisateur doit être amorcé de nouveau en l'actionnant une fois avant la prise de la dose suivante ; dans ce cas, « P » s'affiche à l'écran.

Pendant l'amorçage, du produit sera expulsé. Par conséquent, le patient doit être avisé d'effectuer cette opération dans une pièce bien aérée, sans diriger l'embout vers lui ou d'autres personnes, et à l'écart des surfaces et objets susceptibles d'être en contact avec d'autres personnes, en particulier des enfants.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients non traités par un traitement de fond morphinique, en raison d'un risque accru de dépression respiratoire.

Traitement de la douleur aiguë autre que les accès douloureux paroxystiques.

Patients traités avec des médicaments contenant de l'oxybate de sodium.

Dépression respiratoire sévère ou obstruction sévère des voies aériennes.

Radiothérapie antérieure du visage.

Épisodes récurrents d'épistaxis (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dépression respiratoire

L'utilisation du fentanyl peut être associée à une dépression respiratoire cliniquement significative ; ces effets doivent donc être surveillés chez les patients. Les patients douloureux qui suivent un traitement opioïde chronique développent une tolérance à la dépression respiratoire. Par conséquent, le risque de dépression respiratoire chez ces patients peut être réduit. L'utilisation concomitante de dépresseurs du système nerveux central peut accroître le risque de dépression respiratoire (voir rubrique 4.5).

Pathologie pulmonaire chronique

Chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive, le fentanyl peut entraîner des effets indésirables plus graves. Chez ces patients, les opioïdes peuvent diminuer la commande respiratoire.

Insuffisance rénale ou hépatique

Il convient d'être prudent lors de l'administration de fentanyl chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale modérée à sévère. L'influence d'une insuffisance hépatique ou rénale sur la pharmacocinétique d'Instanyl n'a pas été étudiée ; cependant, lors de l'administration intraveineuse, la clairance du fentanyl est modifiée par l'insuffisance hépatique ou rénale en raison d'une altération de la clairance métabolique et de la liaison aux protéines plasmatiques.

Augmentation de la pression intracrânienne

Le fentanyl doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des signes d'augmentation de la pression intracrânienne, des troubles de la conscience ou un coma.

Instanyl doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une tumeur cérébrale ou un traumatisme crânien.

Pathologie cardiaque

L'utilisation de fentanyl peut être associée à une bradycardie. Le fentanyl doit donc être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de bradyarythmie ou une bradyarythmie préexistante. Les opioïdes peuvent provoquer une hypotension, en particulier chez les patients en hypovolémie. Instanyl doit donc être utilisé avec précaution chez les patients présentant une hypotension et/ou une hypovolémie.

Syndrome sérotoninergique

Il est conseillé de faire preuve de prudence lorsqu'Instanyl est administré en association avec des médicaments qui affectent les systèmes de neurotransmission sérotoninergique.

Un syndrome sérotoninergique, susceptible de mettre en jeu le pronostic vital, peut se développer lors de l'utilisation concomitante de médicaments sérotoninergiques tels que des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), ainsi qu'avec des médicaments qui altèrent le métabolisme de la sérotonine (y compris les inhibiteurs de la monoamine oxydase [IMAO]). Cela peut se produire aux doses recommandées.

Le syndrome sérotoninergique peut s'accompagner d'altérations de l'état mental (p. ex. agitation, hallucinations, coma), d'une instabilité du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), de troubles neuromusculaires (p. ex. hyperréflexie, incoordination, rigidité) et/ou de symptômes gastro-intestinaux (p. ex. nausées, vomissements, diarrhée).

En cas de suspicion de syndrome sérotoninergique, il convient d'arrêter le traitement par Instanyl.

Hyperalgésie

Comme avec les autres opioïdes, en cas de contrôle insuffisant de la douleur en réponse à une dose plus élevée de fentanyl, la possibilité d'hyperalgésie induite par les opioïdes doit être envisagée. Une réduction de la dose de fentanyl, l'arrêt du traitement par le fentanyl ou une réévaluation du traitement peuvent être indiqués.

Etat de la muqueuse nasale

Si le patient présente des épisodes récurrents d'épistaxis ou de gêne au niveau du nez lors de l'administration d'Instanyl, l'utilisation d'une autre voie d'administration pour le traitement des accès douloureux paroxystiques doit être envisagée.

Rhume

L'exposition globale au fentanyl, chez les sujets présentant un rhume sans traitement antérieur par vasoconstricteur nasal, est comparable à celle observée chez les sujets sains. Concernant l'utilisation concomitante d'un vasoconstricteur nasal, voir rubrique 4.5.

Troubles liés à l'usage d'opioïdes (abus et dépendance)

Une accoutumance et une dépendance physique et/ou psychologique sont susceptibles d'apparaître lors de l'administration répétée d'opioïdes tels que le fentanyl. Cependant, la toxicomanie iatrogène dans le cadre de l'utilisation thérapeutique des opioïdes peut survenir dans les douleurs d'origine cancéreuse.

L'utilisation répétée d'Instanyl peut induire un trouble lié à l'usage d'opioïdes (TUO). L'abus ou le mésusage intentionnel d'Instanyl peut entraîner un surdosage et/ou le décès du patient. Le risque de développer un TUO est accru chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux (parents ou frères et sœurs) de troubles liés à la consommation de substances (y compris ceux liés à la consommation abusive d'alcool), chez les fumeurs actifs ou chez les patients ayant des antécédents personnels de troubles de la santé mentale (par ex. dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).

Les patients devront être surveillés pour détecter tout signe d'abus ou d'addiction (par exemple une demande de renouvellement prématurée). Cela inclut la revue de la prise concomitante d'opioïdes et de psychotropes (comme les benzodiazépines). Pour les patients présentant des signes et des symptômes de TUO, il convient d'envisager une consultation chez un spécialiste en toxicomanie.

Symptômes de sevrage

Les symptômes de sevrage peuvent apparaître plus rapidement lors de l'administration de substances dotées d'une activité antagoniste des opioïdes, comme la naloxone, ou d'analgésiques mixtes agonistes/antagonistes (par exemple pentazocine, butorphanol, buprénorphine, nalbuphine).

Troubles respiratoires liés au sommeil

Les opioïdes peuvent provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil, notamment une apnée centrale du sommeil (ACS) et une hypoxémie liée au sommeil. L'utilisation d'opioïdes majore le risque d'ACS de façon dose-dépendante. Chez les patients souffrant d'ACS, une réduction de la dose totale d'opioïdes doit être envisagée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'administration concomitante de fentanyl avec des médicaments contenant de l'oxybate de sodium est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

L'administration concomitante de fentanyl et d'un agent sérotoninergique, tel qu'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, une pathologie pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Compte tenu qu'une potentialisation sévère et imprévisible a été rapportée lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et d'analgésiques opioïdes, l'utilisation d'Instanyl n'est pas recommandée chez les patients ayant reçu des IMAO dans les 14 jours précédant la prise d'Instanyl.

Le fentanyl est principalement métabolisé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4). Par conséquent, des interactions potentielles peuvent survenir en cas d'administration concomitante d'Instanyl et de médicaments ayant un effet sur l'activité du CYP3A4. L'efficacité d'Instanyl peut être réduite en cas d'administration concomitante de médicaments ayant un effet inducteur sur l'activité du CYP 3A4. L'administration concomitante d'Instanyl et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple ritonavir, kétoconazole, itraconazole, troléandomycine, clarithromycine et nelfinavir) ou modérés (par exemple amprénavir, aprépitant, diltiazem, érythromycine, fluconazole, fosamprénavir et vérapamil) est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques de fentanyl, ce qui pourrait entraîner des effets indésirables graves, y compris une dépression respiratoire.

Les patients recevant Instanyl en même temps que des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant une période de temps prolongée.

L'augmentation posologique doit être réalisée avec prudence.

Dans une étude d'interaction pharmacocinétique, il a été rapporté que les concentrations plasmatiques maximales de fentanyl administré par voie nasale sont réduites d'environ 50 % par l'utilisation concomitante d'oxymetazoline et que le temps pour atteindre C_{max} (T_{max}) est doublé. L'efficacité

d'Instanyl peut donc être réduite. Il est recommandé d'éviter l'utilisation concomitante de décongestionnants nasaux (voir rubrique 5.2).

L'administration concomitante d'Instanyl et d'autres dépresseurs du système nerveux central (opioïdes, sédatifs, hypnotiques, anesthésiques généraux, phénothiazines, tranquillisants, antihistaminiques sédatifs ou alcool) et de myorelaxants, peut potentialiser les effets dépresseurs de chaque produit : hypoventilation, hypotension, sédation profonde, coma ou décès peuvent survenir. Par conséquent, l'utilisation concomitante de ces médicaments avec Instanyl nécessite une prise en charge particulière et une surveillance du patient.

L'utilisation concomitante d'Instanyl et d'antalgiques opioïdes agonistes/antagonistes partiels (exemples : buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) n'est pas recommandée. En effet, ils possèdent une forte affinité pour les récepteurs opioïdes avec une activité intrinsèque relativement faible donc antagonisent partiellement l'effet analgésique du fentanyl pouvant ainsi induire un syndrome de sevrage chez les patients dépendants aux opioïdes.

L'utilisation concomitante d'Instanyl avec d'autres médicaments (autres que l'oxymetazoline) administrés par voie nasale n'a pas été évaluée au cours des essais cliniques. Il est recommandé d'envisager une autre voie d'administration en cas de traitement simultané de maladies concomitantes pouvant être traitées par voie nasale.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de fentanyl chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Instanyl ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue et si le bénéfice est supérieur aux risques.

Un traitement prolongé au cours de la grossesse est associé à un risque de symptômes de sevrage chez le nouveau-né.

Il est recommandé de ne pas utiliser le fentanyl pendant le travail et l'accouchement (y compris en cas de césarienne) car le fentanyl franchit la barrière placentaire et peut entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né. En cas d'administration d'Instanyl, un antidote pour l'enfant doit être disponible immédiatement.

Allaitement

Le fentanyl est excrété dans le lait maternel et peut entraîner une sédation et une dépression respiratoire chez le nourrisson. Le fentanyl ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement et celui-ci ne doit pas reprendre avant au moins 5 jours après la dernière administration du fentanyl.

Fécondité

Aucune donnée concernant la fécondité chez l'être humain n'est disponible. Dans les études chez l'animal, la fertilité des mâles et des femelles était diminuée aux doses sédatives (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, les opioïdes sont connus pour altérer les capacités mentales et/ou physiques nécessaires à la conduite de véhicules et à l'utilisation de machines. Il est recommandé aux patients suivant un traitement avec Instanyl de ne pas conduire ni utiliser de machines. Instanyl peut provoquer des somnolences, des étourdissements, des troubles de la vision ou d'autres effets indésirables pouvant affecter leur capacité à conduire ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables attendus avec Instanyl sont les effets indésirables typiques des opioïdes. Le plus souvent, ces effets cesseront ou diminueront d'intensité avec la poursuite du traitement. Les effets indésirables les plus graves sont la dépression respiratoire (pouvant entraîner une apnée ou un arrêt respiratoire), la dépression circulatoire, l'hypotension et l'état de choc ; l'apparition éventuelle de ces effets doit être étroitement surveillée chez tous les patients.

Les effets indésirables considérés comme étant au moins possiblement liés au traitement rapportés au cours des essais cliniques avec Instanyl sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

Liste tabulée des effets indésirables

Les catégories suivantes sont utilisées pour classer les effets indésirables par fréquence d'apparition : très fréquent ($> 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ ou $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$); et très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec Instanyl et/ou d'autres médicaments contenant du fentanyl durant les essais cliniques ou en post-marketing :

| Classes de systèmes d'organes | Fréquent | Peu fréquent | Fréquence indéterminée |
|---|--|--|--|
| Affections psychiatriques | | Insomnie | Hallucinations, pharmacodépendance (addiction), utilisation abusive |
| Troubles du système nerveux | Somnolence, vertiges, céphalées | Sédation, myoclonies, paresthésie, dysesthésie, dysgueusie | Convulsions, perte de conscience |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | Vertiges | Mal des transports | |
| Affections cardiaques | | Hypotension | |
| Affections vasculaires | Bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur | | |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Irritation de la gorge | Dépression respiratoire, épistaxis, ulcère nasal, rhinorrhée | Perforation de la cloison nasale, dyspnée |
| Affections gastro-intestinales | Nausées, vomissements | Constipation, stomatite, sécheresse de la bouche | Diarrhée |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Hyperhidrose | Douleur de la peau, prurit | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | Fièvre | Fatigue, malaise, œdème périphérique, syndrome de sevrage*, syndrome de sevrage néonatal |
| Lésions, intoxications et | | | Chute |

| | | | |
|------------------------------------|--|--|--|
| complications liées aux procédures | | | |
|------------------------------------|--|--|--|

*Des symptômes de sevrage aux opioïdes tels que nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, tremblements et sudation ont été observés avec le fentanyl transmuqueux.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Symptômes

Les signes et symptômes attendus en cas de surdosage par fentanyl résultent de son action pharmacologique, par exemple léthargie, coma et dépression respiratoire sévère. D'autres signes possibles sont une hypothermie, une diminution du tonus musculaire, une bradycardie, et une hypotension. Les signes de toxicité sont une sédation profonde, une ataxie, un myosis, des convulsions, et une dépression respiratoire, qui est le symptôme principal.

Des cas de respiration de Cheynes-Stokes ont été constatés en cas de surdosage en fentanyl, en particulier chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque.

Traitement

Pour le traitement de la dépression respiratoire, des mesures doivent être prises immédiatement, notamment des stimulations physiques ou verbales du patient. Ces actions peuvent être suivies de l'administration d'un antagoniste spécifique des opioïdes, comme la naloxone. La durée de la dépression respiratoire due au surdosage peut être plus longue que les effets de l'antagoniste opioïde. La demi-vie de l'antagoniste peut être brève, c'est pourquoi une administration répétée ou une perfusion continue peuvent être nécessaires. L'inversion de l'effet narcotique peut entraîner une manifestation aiguë de la douleur et la libération de catécholamines.

Si la situation clinique l'exige, les voies respiratoires doivent être dégagées, éventuellement par intubation oropharyngée ou endotrachéale, de l'oxygène doit être administré et la respiration doit être assistée ou contrôlée, selon les besoins. Il conviendra également de maintenir une température corporelle et un apport de liquides adéquats.

En cas d'hypotension sévère ou persistante, une hypovolémie doit être envisagée et prise en charge par un traitement approprié par administration de liquides par voie parentérale.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : analgésique, opioïde, code ATC: N02AB03

Mécanisme d'action

Le fentanyl est un analgésique opioïde qui agit principalement sur le récepteur opioïde μ en tant qu'agoniste pur et qui présente une faible affinité pour les récepteurs opioïdes δ et κ . Son effet thérapeutique principal est l'analgésie. Les effets pharmacologiques secondaires sont : dépression respiratoire, bradycardie, hypothermie, constipation, myosis, dépendance physique et euphorie.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité d'Instanyl (50, 100 et 200 microgrammes) ont été évaluées au cours de deux études pivotales, croisées, randomisées, en double aveugle, versus placebo, menées sur 279 patients cancéreux adultes (32 à 86 ans) tolérant les opioïdes et présentant des accès douloureux paroxystiques. Les patients présentaient en moyenne 1 à 4 accès douloureux paroxystiques quotidiens alors qu'ils recevaient un traitement de fond opioïde. Les patients de la seconde étude pivotale avaient précédemment participé à l'étude de pharmacocinétique d'Instanyl ou à la première étude pivotale.

Les études cliniques ont démontré l'efficacité et la sécurité d'Instanyl. Aucun lien n'a pu être établi entre la dose du traitement de fond opioïde et les doses d'Instanyl ; cependant, dans la seconde étude pivotale, les patients ayant reçu une faible dose de traitement de fond opioïde ont eu tendance à bénéficier d'un soulagement efficace de la douleur avec un dosage plus faible d'Instanyl que les patients ayant reçu des doses plus élevées de traitement de fond opioïde. Ce phénomène a été plus particulièrement observé chez les patients ayant reçu la dose de 50 microgrammes d'Instanyl. Au cours des essais cliniques réalisés chez des patients cancéreux, les doses les plus fréquemment utilisées ont été les 100 et 200 microgrammes ; toutefois, la dose optimale d'Instanyl doit être déterminée individuellement pour le traitement des ADP d'origine cancéreuse (voir rubrique 4.2).

Les trois doses d'Instanyl ont démontré une différence d'intensité de la douleur à 10 minutes (DID_{10}) statistiquement significativement supérieure ($p < 0,001$) comparativement au placebo. De plus, le soulagement des accès douloureux paroxystiques induit par Instanyl a été significativement supérieur à celui du placebo à 10, 20, 40 et 60 minutes après administration. Les résultats de la somme des DID à 60 minutes ($SDID_{0-60}$) ont montré que toutes les doses d'Instanyl avaient des scores $SDID_{0-60}$ moyens significativement supérieurs à ceux du placebo ($p < 0,001$), ce qui démontre un meilleur soulagement de la douleur par Instanyl versus placebo pendant une durée de 60 minutes.

La sécurité et l'efficacité d'Instanyl ont été évaluées chez les patients prenant le médicament à l'apparition de l'accès douloureux paroxystique. Instanyl ne doit pas être utilisé à titre préventif.

L'expérience clinique avec Instanyl chez les patients suivant un traitement de fond opioïde correspondant à 500 mg/jour ou plus de morphine ou à 200 microgrammes/heure ou plus de fentanyl par voie transdermique est limitée.

Instanyl n'a pas été évalué au cours d'essais cliniques à des doses supérieures à 400 microgrammes.

Les opioïdes peuvent agir sur les axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou gonadotrope. Certaines modifications qui peuvent être observées sont notamment une augmentation de la prolactinémie et des diminutions des taux plasmatiques de cortisol et de testostérone. Des signes et symptômes cliniques dus à ces modifications hormonales peuvent être manifestes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le fentanyl est une substance fortement lipophile. Le fentanyl présente une cinétique de distribution à trois compartiments. Les données obtenues chez l'animal montrent qu'après absorption, le fentanyl est rapidement distribué dans le cerveau, le cœur, les poumons, les reins et la rate, suivie par une redistribution dans les muscles et les graisses plus lente. La liaison du fentanyl aux protéines plasmatiques est d'environ 80 %. La biodisponibilité absolue d'Instanyl est d'environ 89 %. Les données cliniques montrent que le fentanyl est absorbé très rapidement à travers la muqueuse nasale. L'administration d'Instanyl à des doses uniques allant de 50 à 200 microgrammes de fentanyl par dose chez des patients cancéreux, tolérant les opioïdes, produit rapidement une C_{max} de 0,35 à 1,2 ng/ml. Le T_{max} médian correspondant est de 12-15 minutes. Cependant, des valeurs supérieures de T_{max} ont été observées dans une étude de proportionnalité de dose chez les volontaires sains.

Distribution

Après administration intraveineuse de fentanyl, la demi-vie de distribution initiale est d'environ 6 minutes et une demi-vie similaire est observée après administration nasale d'Instanyl. La demi-vie d'élimination est d'environ 3-4 heures pour Instanyl chez les patients cancéreux.

Biotransformation

Le fentanyl est métabolisé principalement dans le foie sous l'effet de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Son principal métabolite, le norfentanyl, est inactif.

Élimination

Environ 75 % du fentanyl est excrété dans les urines, principalement sous forme de métabolites inactifs, et moins de 10 % sous forme inchangée. Environ 9 % de la dose est retrouvée dans les fèces, principalement sous forme de métabolites.

Linéarité

Instanyl présente une cinétique linéaire. La linéarité de dose d'Instanyl de 50 à 400 microgrammes a été démontrée chez des sujets sains.

Une étude d'interaction médicamenteuse a été réalisée avec un vasoconstricteur nasal (oxymétazoline). Des sujets atteints de rhinite allergique ont reçu de l'oxymétazoline, administrée avec un flacon pulvérisateur, une heure avant Instanyl. La biodisponibilité (ASC) du fentanyl a été comparable avec et sans oxymétazoline, tandis que la C_{max} diminuait et que le T_{max} doublait suite à l'administration d'oxymétazoline. L'exposition globale au fentanyl, chez les sujets atteints de rhinite allergique sans traitement préalable par vasoconstricteur nasal est comparable à celle observée chez les sujets sains. L'utilisation concomitante d'un vasoconstricteur nasal doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Bioéquivalence

Une étude de pharmacocinétique a montré la bioéquivalence entre les solutions pour pulvérisation nasale d'Instanyl en flacons pulvérisateurs unidoses et multidoses.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité et de carcinogénicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez les rats, un effet médié par les mâles a été observé aux doses élevées (300 microgrammes/kg/jour, SC) et est cohérent avec les effets sédatifs du fentanyl dans les études animales. De plus, des études sur des rats femelles ont montré une diminution de la fertilité et une augmentation de la mortalité embryonnaire. Des études plus récentes ont montré que les effets sur l'embryon étaient dus à une toxicité chez la mère et non à des effets directs de la substance sur l'embryon en développement. Au cours d'une étude sur le développement pré- et post-natal, le taux de survie de la progéniture a été significativement réduit aux doses entraînant une légère réduction du poids maternel. Cet effet pourrait être causé aussi bien par une altération des soins prodigués par la mère que par un effet direct du fentanyl sur la progéniture. Aucun effet sur le développement somatique et le comportement de la progéniture n'a été observé. Aucun effet tératogène n'a été démontré.

Des études de tolérance locale réalisées sur des mini-porcs ont démontré que l'administration d'Instanyl a été bien tolérée.

Les études de cancérogenèse (test alternatif par voie cutanée chez la souris transgéniques Tg.AC durant 26 semaines, étude de cancérogénèse par voie sous-cutanée chez le rat durant deux ans) avec le fentanyl n'ont pas révélé de résultats suggérant un potentiel oncogène. L'analyse de coupes de cerveau provenant de l'étude de cancérogenèse réalisée chez le rat a montré des lésions cérébrales chez les animaux ayant reçu des doses élevées de citrate de fentanyl. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate monosodique dihydraté
Phosphate disodique dihydraté
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Instanyl 50 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale
Instanyl 100 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale
Instanyl 200 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale
18 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le flacon pulvérisateur en polypropylène (PP) comprend un flacon en verre (verre marron de type I) et une pompe doseuse. Le flacon pulvérisateur est doté d'un écran électronique, d'un compteur de doses, d'un mécanisme de verrouillage et d'un capuchon avec sécurité enfant.

Disponible selon les présentations suivantes :

Instanyl 50 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale. DoseGuard
2,0 ml contenant 1,00 mg de fentanyl permettant l'administration de 10 doses de 50 microgrammes
3,2 ml contenant 1,60 mg de fentanyl permettant l'administration de 20 doses de 50 microgrammes
4,3 ml contenant 2,15 mg de fentanyl permettant l'administration de 30 doses de 50 microgrammes
5,3 ml contenant 2,65 mg de fentanyl permettant l'administration de 40 doses de 50 microgrammes

Instanyl 100 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale. DoseGuard
2,0 ml contenant 2,00 mg de fentanyl permettant l'administration de 10 doses de 100 microgrammes
3,2 ml contenant 3,20 mg de fentanyl permettant l'administration de 20 doses de 100 microgrammes
4,3 ml contenant 4,30 mg de fentanyl permettant l'administration de 30 doses de 100 microgrammes
5,3 ml contenant 5,30 mg de fentanyl permettant l'administration de 40 doses de 100 microgrammes

Instanyl 200 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale. DoseGuard
2,0 ml contenant 4,00 mg de fentanyl permettant l'administration de 10 doses de 200 microgrammes
3,2 ml contenant 6,40 mg de fentanyl permettant l'administration de 20 doses de 200 microgrammes
4,3 ml contenant 8,60 mg de fentanyl permettant l'administration de 30 doses de 200 microgrammes
5,3 ml contenant 10,60 mg de fentanyl permettant l'administration de 40 doses de 200 microgrammes

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

En raison des risques possibles de mésusage du fentanyl et de la quantité résiduelle de solution dans le flacon, tout flacon pulvérisateur utilisé ou inutilisé doit être systématiquement éliminé conformément à la réglementation en vigueur ou rapporté à la pharmacie.

Le flacon pulvérisateur contient des piles. Les piles ne peuvent pas être remplacées.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
DK-2630 Taastrup
Danemark

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Instanyl 50 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale DoseGuard
EU/1/09/531/022-025

Instanyl 100 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale DoseGuard
EU/1/09/531/026-029

Instanyl 200 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale DoseGuard
EU/1/09/531/030-033

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 juillet 2009
Date du dernier renouvellement : 01 juillet 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots de flacons pulvérisateurs multidoses :

Takeda GmbH
Robert-Bosch-Strasse 8
D-78224 Singen
Allemagne

Curida AS
Solbærvegen 5
NO-2409 Elverum
Norvège

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots de flacons pulvérisateurs unidoses :

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
DK-2630 Taastrup
Danemark

Takeda GmbH
Robert-Bosch-Strasse 8
D-78224 Singen
Allemagne

Curida AS
Solbærvegen 5
NO-2409 Elverum
Norvège

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots de flacons pulvérisateurs multidoses DoseGuard :

Takeda GmbH
Robert-Bosch-Strasse 8
D - 78224 Singen
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte et spéciale (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

• **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Avant le lancement des flacons pulvérisateurs multidoses et unidoses dans chaque Etat-Membre, le titulaire de l'AMM doit convenir des matériels éducationnels finaux avec les autorités nationales compétentes.

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que tout médecin, pharmacien et patient susceptible de prescrire/délivrer/utiliser Instanyl dispose du matériel éducationnel permettant une utilisation sûre et adéquate du produit.

Le matériel éducationnel pour les patients contiendra les éléments et informations suivantes :

- Notice Patient
- Guide d'information destiné au patient/soignant
- Informations en accès numérique

Guide d'information destiné au patient/soignant

- Instanyl ne doit être utilisé que si les patients/soignants ont reçu les informations adéquates relatives à l'utilisation du dispositif et aux précautions particulières de sécurité.
- Explication de l'indication.
- Explication des douleurs paroxystiques, de la perception de la douleur par les patients et de son traitement.
- Explication de l'usage hors-AMM, ainsi que les risques de mésusage, d'abus, d'addiction, d'erreurs médicamenteuses, de surdosage et de décès.
- Définition d'un patient à risque de surdosage, d'abus, de mésusage, de dépendance et d'addiction afin d'en informer les prescripteurs/pharmaciens.
- Instanyl ne doit pas être utilisé pour le traitement des douleurs ou des épisodes douloureux de courte durée et/ou pour le traitement de plus de 4 épisodes douloureux paroxystiques d'origine cancéreuse par jour (voir rubrique 3 de la notice).
- Les formulations ne sont pas interchangeables.
- Nécessité de se référer aux prescripteurs/pharmaciens pour toute question.

Comment utiliser Instanyl

- Les instructions d'utilisation du flacon pulvérisateur.
- Les instructions d'ouverture et de fermeture de l'emballage extérieur avec sécurité enfant (pour le flacon pulvérisateur multidose), du capuchon avec sécurité enfant (pour le flacon pulvérisateur multidose DoseGuard) ou de l'emballage thermoformé (pour le flacon pulvérisateur unidose).
- Pour le flacon pulvérisateur multidose et le flacon pulvérisateur multidose DoseGuard : information concernant le compteur de dose.
- Pour le flacon pulvérisateur multidose ou le flacon pulvérisateur multidose DoseGuard : tous les flacons inutilisés ou vides doivent être retournés systématiquement conformément à la réglementation en vigueur.
- Pour le flacon pulvérisateur unidose, tous les flacons inutilisés doivent être retournés systématiquement conformément à la réglementation en vigueur.
- Conseils pour localiser les informations numériques et les vidéos didactiques.

Le matériel éducationnel pour les médecins contiendra les informations suivantes :

- Résumé des Caractéristiques du Produit et notice Patient
- Guide à l'attention des médecins
- Liste des éléments à contrôler avant toute prescription
- Informations en accès numérique

Guide à l'attention des médecins

- Le traitement doit être initié/supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des traitements opioïdes chez les patients atteints de cancer, en particulier lors du passage de l'hôpital au domicile.
- Explication des usages hors-AMM (c.-à-d. indication, âge) et des risques graves de mésusage, d'abus, d'erreurs médicamenteuses, de surdosage, de décès et de dépendance.
- Nécessité de communiquer les aspects suivants aux patients/soignants :
 - Gestion du traitement et risques d'abus et de dépendance.
 - Nécessité d'une réévaluation régulière du traitement par les prescripteurs.
 - Incitation à déclarer tout problème en lien avec le traitement.
- Identification *et* suivi des patients à risque d'abus et de mésusage avant et pendant le traitement avec une attention portée aux principaux éléments-clés évocateurs d'un trouble de l'usage des opioïdes : distinguer les éléments caractéristiques en lien avec les effets secondaires des opioïdes et ceux en lien avec un trouble de l'usage des opioïdes.
- Importance de déclarer aux autorités compétentes un usage hors-AMM, un mésusage, un abus, une dépendance et un surdosage.
- Nécessité d'adapter le traitement si un des troubles de l'usage des opioïdes est identifié.

Les prescripteurs d'Instanyl, solution pour pulvérisation nasale, doivent sélectionner de manière critique les patients, et les informer sur :

- Les instructions d'utilisation du flacon pulvérisateur.
- Les instructions d'ouverture et de fermeture de l'emballage extérieur avec sécurité enfant (pour le flacon pulvérisateur multidose), du capuchon avec sécurité enfant (pour le flacon pulvérisateur multidose DoseGuard) ou de l'emballage thermoformé (pour le flacon pulvérisateur unidose).
- L'information concernant le compteur de dose figurant sur l'étiquetage et le matériel éducationnel pour le flacon pulvérisateur multidose.
- Pour le flacon pulvérisateur multidose et le flacon pulvérisateur multidose (DoseGuard), tous les flacons inutilisés ou vides doivent être retournés systématiquement conformément à la réglementation en vigueur.
- Pour le flacon pulvérisateur unidose, tous les flacons inutilisés doivent être retournés systématiquement conformément à la réglementation en vigueur.

- Ne jamais partager leur traitement ou le détourner de son utilisation.
- Notice mise à jour incluant des mentions relatives à l'hyperalgésie, l'utilisation pendant la grossesse, les interactions médicamenteuses telles qu'avec les benzodiazépines, la dépendance iatrogène, au sevrage et à la dépendance en général.
- Les prescripteurs doivent utiliser la « Liste des éléments à contrôler avant toute prescription ».

Liste des éléments à contrôler avant toute prescription

Cette liste dresse les actions requises avant de prescrire Instanyl. Veuillez suivre l'ensemble des étapes suivantes avant de prescrire Instanyl, flacon pulvérisateur unidose ou multidose ou flacon pulvérisateur multidose DoseGuard :

- Assurez-vous que toutes les conditions de prescription sont respectées et que l'indication est approuvée.
- Fournissez les instructions d'utilisation du flacon pulvérisateur au patient et/ou soignant.
- Pour le flacon pulvérisateur unidose seulement : expliquez au patient les caractéristiques liées à l'usage unique du flacon pulvérisateur (chaque flacon pulvérisateur contient une seule dose, le piston ne doit ainsi être pressé qu'une fois l'embout du pulvérisateur introduit dans le nez ; il ne doit pas être testé avant utilisation).
- Assurez-vous que le patient prenne connaissance de la notice à l'intérieur de la boîte d'Instanyl.
- Remettez au patient la brochure concernant Instanyl qui aborde les points suivants :
 - Cancer et douleur.
 - Instanyl. Qu'est-ce que c'est ? Comment l'utiliser ?
 - Instanyl. Risques de mésusage.
- Donnez au patient les informations sur l'ouverture de l'emballage thermoformé avec sécurité enfant (pour Instanyl unidose), l'emballage extérieur avec sécurité enfant (pour Instanyl multidose) ou le capuchon avec sécurité enfant (pour Instanyl multidose DoseGuard) tel que décrit dans la brochure à l'attention du patient « Instanyl. Qu'est-ce que c'est ? Comment l'utiliser ? »
- Expliquez les risques associés à la prise d'une quantité d'Instanyl supérieure à celle recommandée.
- Expliquez l'utilisation des cartes de comptage de dose.
- Informez le patient des signes d'un surdosage au fentanyl et de la nécessité d'une assistance médicale immédiate.
- Expliquez les modalités de stockage sécurisé et la nécessité de tenir le médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- Expliquez les modalités d'une élimination appropriée du pulvérisateur unidose ou multidose d'Instanyl ou du flacon pulvérisateur multidose DoseGuard.
- Rappelez au patient et/ou au soignant qu'il doit s'adresser au médecin s'il a des questions ou des inquiétudes concernant l'utilisation d'Instanyl ou sur les risques de mésusage et d'abus associés.

Le matériel éducationnel pour les pharmaciens contiendra les informations suivantes :

- Résumé des Caractéristiques du Produit et notice Patient
- Guide à l'attention des pharmaciens
- Liste des éléments à contrôler avant toute dispensation
- Informations en accès numérique

Guide à l'attention des pharmaciens

- Le traitement doit être initié/supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des traitements opioïdes chez les patients atteints de cancer, en particulier lors du passage de l'hôpital au domicile.
- Explication de l'usage hors-AMM (c.-à-d. indication, âge) et des risques graves de mésusage, d'abus, d'erreurs médicamenteuses, de surdosage, de décès et de dépendance.
- Nécessité de communiquer les aspects suivants aux patients/soignants :
 - Gestion du traitement et risques d'abus et de dépendance.
 - Nécessité d'une réévaluation régulière du traitement par les prescripteurs.

- Incitation à déclarer tout problème en lien avec le traitement.
- Suivi des patients à risque d'abus et de mésusage avant et pendant le traitement avec une attention portée aux principaux éléments-clés évocateurs d'un trouble de l'usage des opioïdes : distinguer les éléments caractéristiques en lien avec les effets secondaires liés aux opioïdes et ceux en lien avec un trouble de l'usage des opioïdes.
- Importance de déclarer aux autorités compétentes un usage hors-AMM, un mésusage, un abus, une dépendance et un surdosage.
- Le médecin doit être contacté si un trouble de l'usage des opioïdes est identifié.
- Le pharmacien doit connaître le matériel éducatif avant qu'il ne soit remis au patient.
- Instanyl, solution pour pulvérisation nasale, n'est pas interchangeable avec d'autres produits à contenant du fentanyl.

Les pharmaciens délivrant Instanyl, solution pour pulvérisation nasale, doivent informer les patients sur :

- Les instructions d'utilisation du flacon pulvérisateur.
- Les instructions d'ouverture et de fermeture de l'emballage extérieur avec sécurité enfant (pour le flacon pulvérisateur multidose), du capuchon avec sécurité enfant (pour le flacon pulvérisateur multidose DoseGuard) ou de l'emballage thermoformé (pour le flacon pulvérisateur unidose).
- L'information concernant le compteur de dose figurant sur l'étiquetage et le matériel éducatif pour le flacon pulvérisateur multidose ou le flacon pulvérisateur multidose DoseGuard.
- Afin de prévenir les vols et le mésusage d'Instanyl, solution pour pulvérisation nasale, les patients doivent le garder dans un endroit sûr permettant d'éviter tous mésusages et détournements.
- Pour le flacon pulvérisateur multidose ou le flacon pulvérisateur multidose DoseGuard, tous les flacons inutilisés ou vides doivent être systématiquement retournés conformément à la réglementation en vigueur.
- Pour le pulvérisateur unidose, tous les flacons inutilisés doivent être systématiquement retournés conformément à la réglementation en vigueur.
- Le pharmacien doit utiliser la liste des éléments à contrôler avant toute dispensation.

Liste des éléments à contrôler avant toute délivrance

Cette liste dresse les actions requises avant de délivrer Instanyl. Veuillez suivre les étapes suivantes avant de délivrer Instanyl, flacon pulvérisateur unidose, multidose ou multidose DoseGuard :

- Assurez-vous que toutes les conditions liées à l'indication approuvée sont respectées.
- Fournissez les instructions d'utilisation du flacon pulvérisateur au patient et/ou soignant.
- Pour le flacon pulvérisateur unidose seulement : expliquez au patient les caractéristiques liées à l'usage unique du flacon pulvérisateur (chaque flacon pulvérisateur contient une seule dose, le piston ne doit donc être pressé qu'une fois l'embout du pulvérisateur introduit dans le nez ; il ne doit pas être testé avant utilisation).
- Assurez-vous que le patient lit la notice à l'intérieur de la boîte d'Instanyl unidose, multidose ou multidose DoseGuard.
- Remettez au patient la brochure sur Instanyl qui aborde les points suivants :
 - Cancer et douleurs.
 - Instanyl. Qu'est-ce que c'est ? Comment l'utiliser ?
 - Instanyl. Risques de mésusage.
- Donnez au patient les informations sur l'ouverture de l'emballage thermoformé avec sécurité enfant (pour Instanyl unidose), l'emballage extérieur avec sécurité enfant (pour Instanyl multidose) ou le capuchon avec sécurité enfant (pour Instanyl multidose DoseGuard) tel que décrit dans la brochure à l'attention du patient « Instanyl. Qu'est-ce que c'est ? Comment l'utiliser ? »
- Expliquez les risques associés à la prise d'une quantité d'Instanyl supérieure à celle recommandée.
- Expliquez l'utilisation des cartes de comptage de dose.

- Informez le patient des signes d'un surdosage au fentanyl et de la nécessité d'une assistance médicale immédiate.
- Expliquez les modalités de stockage sécurisé et la nécessité de tenir le médicament hors de vue et de portée des enfants.
- Expliquez les modalités d'une élimination appropriée du pulvérisateur unidose, multidose ou multidose DoseGuard d'Instanyl.

Accès numérique au matériel éducatif

L'accès numérique à l'ensemble du matériel éducatif mis à jour sera amélioré. Le matériel éducatif à l'attention du prescripteur (médecin), du pharmacien et du patient sera accessible via un site Web et disponible en téléchargement. Des vidéos comprenant des instructions sur l'utilisation du produit seront également accessibles via un site Web. Les détails concernant l'amélioration de l'accessibilité numérique seront abordés avec les autorités nationales compétentes et l'EMA dès l'approbation de ce PGR, le cas échéant.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR AVEC SECURITE ENFANT (Multidose)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Instanyl 50 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale
fentanyl

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml contient une quantité de citrate de fentanyl équivalente à 500 microgrammes de fentanyl. 1 dose de 100 microlitres est égale à 50 microgrammes de fentanyl.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : Phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, eau purifiée.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour pulvérisation nasale, 1,8 ml
Solution pour pulvérisation nasale, 2,9 ml
Solution pour pulvérisation nasale, 5,0 ml

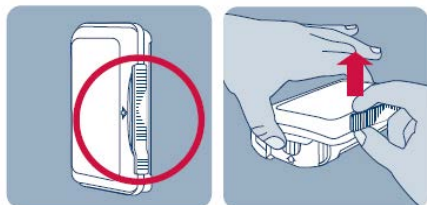
1,8 ml - 10 doses
2,9 ml - 20 doses
5,0 ml - 40 doses

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

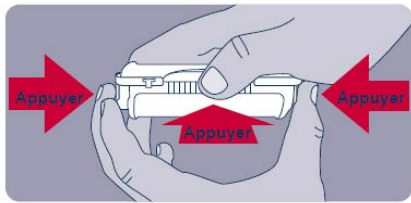
Lire la notice avant utilisation.
Voie nasale.

Instructions pour ouvrir et fermer l'emballage extérieur :

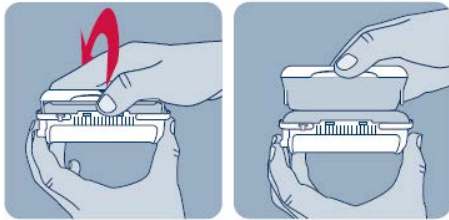
- prendre l'emballage extérieur



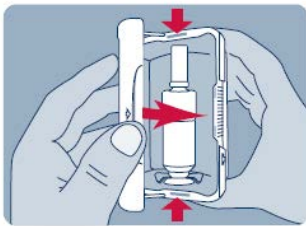
- retirer la preuve d'inviolabilité lors de la première ouverture de l'emballage extérieur
- placer le pouce et le majeur sur les onglets latéraux



- appuyer sur les onglets vers l'intérieur
- en même temps, placer l'autre pouce sur l'onglet à enfoncer placé à l'avant de l'emballage extérieur et appuyer vers l'intérieur
- continuer à appuyer en ces trois endroits



- tirer sur le couvercle pour ouvrir l'emballage extérieur
- après utilisation d'Instanyl, le flacon pulvérisateur doit être replacé à l'intérieur de l'emballage extérieur et l'emballage extérieur doit être refermé



- lorsque vous refermez l'emballage extérieur, veillez à ce que les onglets latéraux se remettent en place dans les encoches
- appuyer fermement vers le bas jusqu'à ce que les onglets se remettent en place

Cocher une case après chaque prise
[10, 20 ou 40 cases à cocher]

| | | |
|---|---|--|
| <p>Cocher une case après chaque prise</p> <p>10 doses</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> | <p>Cocher une case après chaque prise</p> <p>20 doses</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> | <p>Cocher une case après chaque prise</p> <p>40 doses</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> |
|---|---|--|

Après utilisation, remplacez toujours Instanyl dans l'emballage extérieur avec sécurité enfant.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Conserver le flacon en position verticale.
Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Se reporter à la notice pour toute information concernant l'élimination du produit.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
DK-2630 Taastrup
Danemark

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Instanyl 50

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE / FLACON (Multidose)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Instanyl 50 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale
fentanyl
Voie nasale.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

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

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR AVEC SECURITE ENFANT (Multidose)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Instanyl 100 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale
fentanyl

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml contient une quantité de citrate de fentanyl équivalente à 1000 microgrammes de fentanyl. 1 dose de 100 microlitres est égale à 100 microgrammes de fentanyl.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : Phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, eau purifiée.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour pulvérisation nasale, 1,8 ml
Solution pour pulvérisation nasale, 2,9 ml
Solution pour pulvérisation nasale, 5,0 ml

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

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

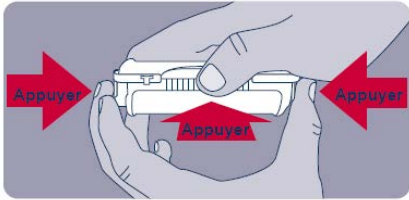
Lire la notice avant utilisation.
Voie nasale.

Instructions pour ouvrir et fermer l'emballage extérieur :

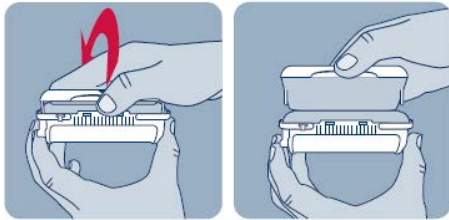
- prendre l'emballage extérieur



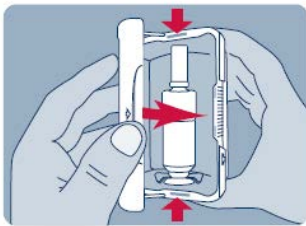
- retirer la preuve d'inviolabilité lors de la première ouverture de l'emballage extérieur
- placer le pouce et le majeur sur les onglets latéraux



- appuyer sur les onglets vers l'intérieur
- en même temps, placer l'autre pouce sur l'onglet à enfoncer placé à l'avant de l'emballage extérieur et appuyer vers l'intérieur
- continuer à appuyer en ces trois endroits



- tirer sur le couvercle pour ouvrir l'emballage extérieur
- après utilisation d'Instanyl, le flacon pulvérisateur doit être replacé à l'intérieur de l'emballage extérieur et l'emballage extérieur doit être refermé



- lorsque vous refermez l'emballage extérieur, veillez à ce que les onglets latéraux se remettent en place dans les encoches
- appuyer fermement vers le bas jusqu'à ce que les onglets se remettent en place

Cocher une case après chaque prise
 [10, 20 ou 40 cases à cocher]

| Cocher une case après chaque prise | Cocher une case après chaque prise | Cocher une case après chaque prise |
|---|---|--|
| 10 doses | 20 doses | 40 doses |
| <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |

Après utilisation, remplacez toujours Instanyl dans l'emballage extérieur avec sécurité enfant.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Conserver le flacon en position verticale.
Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Se reporter à la notice pour toute information concernant l'élimination du produit.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
DK-2630 Taastrup
Danemark

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Instanyl 100

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE / FLACON (Multidose)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Instanyl 100 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale
fentanyl
Voie nasale.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

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

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR AVEC SECURITE ENFANT (Multidose)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Instanyl 200 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale
fentanyl

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml contient une quantité de citrate de fentanyl équivalente à 2000 microgrammes de fentanyl. 1 dose de 100 microlitres est égale à 200 microgrammes de fentanyl.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : Phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, eau purifiée.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour pulvérisation nasale, 1,8 ml
Solution pour pulvérisation nasale, 2,9 ml
Solution pour pulvérisation nasale, 5,0 ml

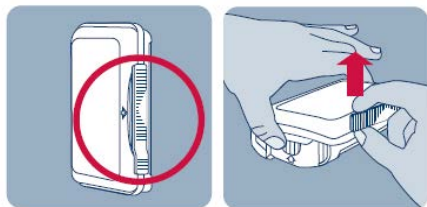
1,8 ml – 10 doses
2,9 ml – 20 doses
5,0 ml – 40 doses

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

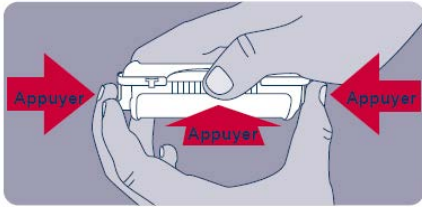
Lire la notice avant utilisation.
Voie nasale.

Instructions pour ouvrir et fermer l'emballage extérieur :

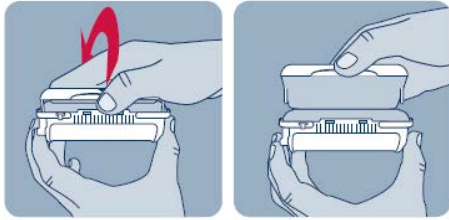
- prendre l'emballage extérieur



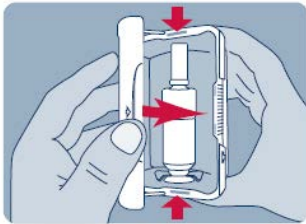
- retirer la preuve d'inviolabilité lors de la première ouverture de l'emballage extérieur
- placer le pouce et le majeur sur les onglets latéraux



- appuyer sur les onglets vers l'intérieur
- en même temps, placer l'autre pouce sur l'onglet à enfoncer placé à l'avant de l'emballage extérieur et appuyer vers l'intérieur
- continuer à appuyer en ces trois endroits



- tirer sur le couvercle pour ouvrir l'emballage extérieur
- après utilisation d'Instanyl, le flacon pulvérisateur doit être replacé à l'intérieur de l'emballage extérieur et l'emballage extérieur doit être refermé



- lorsque vous refermez l'emballage extérieur, veillez à ce que les onglets latéraux se remettent en place dans les encoches
- appuyer fermement vers le bas jusqu'à ce que les onglets se remettent en place

Cocher une case après chaque prise
[10, 20 ou 40 cases à cocher]

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <p>Cocher une case après chaque prise</p> <p>10 doses</p> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | <p>Cocher une case après chaque prise</p> <p>20 doses</p> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | <p>Cocher une case après chaque prise</p> <p>40 doses</p> <table border="1"> <tr><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> </table> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Après utilisation, remplacez toujours Instanyl dans l'emballage extérieur avec sécurité enfant.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Conserver le flacon en position verticale.
Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Se reporter à la notice pour toute information concernant l'élimination du produit.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
DK-2630 Taastrup
Danemark

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Instanyl 200

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE / FLACON (Multidose)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Instanyl 200 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale
fentanyl
Voie nasale.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

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

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTERIEUR EN CARTON (Unidose)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Instanyl 50 microgrammes, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose
fentanyl

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 dose (100 microlitres) contient une quantité de citrate de fentanyl équivalente à 50 microgrammes (µg) de fentanyl.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : Phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour pulvérisation nasale

2 flacons unidoses
6 flacons unidoses
8 flacons unidoses
10 flacons unidoses

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation. Voie nasale.
Le flacon pulvérisateur contient une dose unique. Ne pas tester avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Conserver l'emballage thermoformé dans l'emballage extérieur. Conserver en position verticale.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Se reporter à la notice pour toute information concernant l'élimination du produit.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
DK-2630 Taastrup
Danemark

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Instanyl 50, unidose

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

EMBALLAGE INTERMEDIAIRE THERMOFORME AVEC SECURITE ENFANT (Unidose)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Instanyl 50 microgrammes, solution pour pulvérisation nasale
fentanyl

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Takeda Pharma A/S

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT<, DON ET CODES PRODUIT>

Lot

5. AUTRES

Voie nasale.
1 dose.
Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE / FLACON PULVERISATEUR UNIDOSE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Instanyl 50 µg, solution pour pulvérisation nasale
fentanyl
Voie nasale.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 dose

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTERIEUR EN CARTON (Unidose)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Instanyl 100 microgrammes, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose
fentanyl

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 dose (100 microlitres) contient une quantité de citrate de fentanyl équivalente à 100 microgrammes (µg) de fentanyl.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : Phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour pulvérisation nasale

2 flacons unidoses
6 flacons unidoses
8 flacons unidoses
10 flacons unidoses

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie nasale.

Le flacon pulvérisateur contient une dose unique. Ne pas tester avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Conserver l'emballage thermoformé dans l'emballage extérieur. Conserver en position verticale.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Se reporter à la notice pour toute information concernant l'élimination du produit.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
DK-2630 Taastrup
Danemark

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Instanyl 100, unidose

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

EMBALLAGE INTERMEDIAIRE THERMOFORME AVEC SECURITE ENFANT (Unidose)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Instanyl 100 microgrammes, solution pour pulvérisation nasale
fentanyl

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Takeda Pharma A/S

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT<, DON ET CODES PRODUIT>

Lot

5. AUTRES

Voie nasale.
1 dose.
Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE / FLACON PULVERISATEUR UNIDOSE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Instanyl 100 µg, solution pour pulvérisation nasale
fentanyl
Voie nasale.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 dose

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTERIEUR EN CARTON (Unidose)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Instanyl 200 microgrammes, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose
fentanyl

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 dose (100 microlitres) contient une quantité de citrate de fentanyl équivalente à 200 microgrammes (µg) de fentanyl.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : Phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour pulvérisation nasale

2 flacons unidoses
6 flacons unidoses
8 flacons unidoses
10 flacons unidoses

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie nasale.

Le flacon pulvérisateur contient une dose unique. Ne pas tester avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Conserver l'emballage thermoformé dans l'emballage extérieur. Conserver en position verticale.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Se reporter à la notice pour toute information concernant l'élimination du produit.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
DK-2630 Taastrup
Danemark

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Instanyl 200, unidose

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

EMBALLAGE INTERMEDIAIRE THERMOFORME AVEC SECURITE ENFANT (Unidose)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Instanyl 200 microgrammes, solution pour pulvérisation nasale
fentanyl

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Takeda Pharma A/S

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT<, DON ET CODES PRODUIT>

Lot

5. AUTRES

Voie nasale.
1 dose.
Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE / FLACON PULVERISATEUR UNIDOSE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Instanyl 200 µg, solution pour pulvérisation nasale
fentanyl
Voie nasale.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 dose

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR EN CARTON (DoseGuard)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Instanyl 50 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale
fentanyl

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml contient une quantité de citrate de fentanyl équivalente à 500 microgrammes de fentanyl. 1 dose de 100 microlitres est égale à 50 microgrammes de fentanyl.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : Phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, eau purifiée.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

DoseGuard

Solution pour pulvérisation nasale, 2,0 ml

Solution pour pulvérisation nasale, 3,2 ml

Solution pour pulvérisation nasale, 4,3 ml

Solution pour pulvérisation nasale, 5,3 ml

10 doses (2,0 ml)

20 doses (3,2 ml)

30 doses (4,3 ml)

40 doses (5,3 ml)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie nasale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Refermer systématiquement après utilisation en remplaçant le capuchon avec sécurité enfant sur le flacon.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Se reporter à la notice pour toute information concernant l'élimination du produit.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
DK-2630 Taastrup
Danemark

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/531/022
EU/1/09/531/023
EU/1/09/531/024
EU/1/09/531/025

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Instanyl 50

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE / FLACON DoseGuard

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Instanyl 50 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale
fentanyl
Voie nasale.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 doses (2,0 ml)
20 doses (3,2 ml)
30 doses (4,3 ml)
40 doses (5,3 ml)

6. AUTRES

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.
Refermer systématiquement après utilisation en remplaçant le capuchon avec sécurité enfant sur le
flacon.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR EN CARTON (DoseGuard)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Instanyl 100 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale
fentanyl

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml contient une quantité de citrate de fentanyl équivalente à 1000 microgrammes de fentanyl. 1 dose de 100 microlitres est égale à 100 microgrammes de fentanyl.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : Phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, eau purifiée.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

DoseGuard
Solution pour pulvérisation nasale, 2,0 ml
Solution pour pulvérisation nasale, 3,2 ml
Solution pour pulvérisation nasale, 4,3 ml
Solution pour pulvérisation nasale, 5,3 ml

10 doses (2,0 ml)
20 doses (3,2 ml)
30 doses (4,3 ml)
40 doses (5,3 ml)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie nasale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.
Refermer systématiquement après utilisation en replaçant le capuchon avec sécurité enfant sur le flacon.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Se reporter à la notice pour toute information concernant l'élimination du produit.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
DK-2630 Taastrup
Danemark

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/531/026
EU/1/09/531/027
EU/1/09/531/028
EU/1/09/531/029

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Instanyl 100

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE / FLACON (DoseGuard)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Instanyl 100 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale
fentanyl
Voie nasale.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 doses (2,0 ml)
20 doses (3,2 ml)
30 doses (4,3 ml)
40 doses (5,3 ml)

6. AUTRES

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.
Refermer systématiquement après utilisation en remplaçant le capuchon avec sécurité enfant sur le
flacon.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTERIEUR EN CARTON DoseGuard****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Instanyl 200 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale
fentanyl

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml contient une quantité de citrate de fentanyl équivalente à 2000 microgrammes de fentanyl. 1 dose de 100 microlitres est égale à 200 microgrammes de fentanyl.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : Phosphate monosodique dihydraté, phosphate disodique dihydraté, eau purifiée.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

DoseGuard
Solution pour pulvérisation nasale, 2,0 ml
Solution pour pulvérisation nasale, 3,2 ml
Solution pour pulvérisation nasale, 4,3 ml
Solution pour pulvérisation nasale, 5,3 ml

10 doses (2,0 ml)
20 doses (3,2 ml)
30 doses (4,3 ml)
40 doses (5,3 ml)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie nasale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.
Refermer systématiquement après utilisation en replaçant le capuchon avec sécurité enfant sur le flacon.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Se reporter à la notice pour toute information concernant l'élimination du produit.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
DK-2630 Taastrup
Danemark

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/531/030
EU/1/09/531/031
EU/1/09/531/032
EU/1/09/531/033

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Instanyl 200

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE / FLACON (DoseGuard)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Instanyl 200 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale
fentanyl
Voie nasale.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 doses (2,0 ml)
20 doses (3,2 ml)
30 doses (4,3 ml)
40 doses (5,3 ml)

6. AUTRES

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.
Refermer systématiquement après utilisation en remplaçant le capuchon avec sécurité enfant sur le
flacon.

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Instanyl 50 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale
Instanyl 100 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale
Instanyl 200 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale
fentanyl

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, ou à votre infirmier/ère ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce qu'Instanyl et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Instanyl
3. Comment utiliser Instanyl
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Instanyl
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Instanyl et dans quel cas est-il utilisé

Instanyl contient comme substance active du fentanyl et appartient à un groupe d'antalgiques puissants que l'on appelle les opioïdes. Les opioïdes agissent en bloquant les signaux de la douleur qui vont vers le cerveau.

Instanyl agit rapidement et on l'utilise pour soulager les accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes atteints d'un cancer et prenant déjà d'autres antalgiques de type opioïde pour le traitement des douleurs de fond.

L'accès douloureux paroxystique est une douleur supplémentaire qui survient brutalement malgré la prise des autres antalgiques habituels de type opioïde.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Instanyl

N'utilisez jamais Instanyl

- si vous êtes allergique au fentanyl ou à l'un des autres constituants de ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous ne prenez pas régulièrement des médicaments de type opioïde sous ordonnance (p. ex. codéine, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, péthidine) tous les jours à intervalles réguliers depuis au moins une semaine pour contrôler votre douleur persistante. Si vous ne prenez pas ces médicaments, vous ne devez pas utiliser Instanyl car cela peut augmenter le risque que votre respiration devienne dangereusement lente et/ou superficielle, voire qu'elle s'arrête.
- si vous prenez un médicament qui contient de l'oxybate de sodium.
- si vous souffrez de douleurs de courte durée autres que des accès douloureux paroxystiques.
- si vous avez des difficultés importantes à respirer ou si vous avez un syndrome respiratoire obstructif sévère.
- si vous avez eu précédemment une radiothérapie du visage.
- si vous avez souvent des saignements de nez.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Instanyl, en particulier :

- si vous avez un syndrome respiratoire obstructif évoluant depuis longtemps, votre respiration pourrait être altérée par Instanyl.
- si vous avez des problèmes au cœur, notamment rythme cardiaque ralenti, faible pression sanguine ou faible volume sanguin.
- si vous avez des problèmes au foie ou aux reins.
- si vous avez des problèmes liés à votre fonction cérébrale, par exemple en raison d'une tumeur au cerveau, d'une blessure à la tête ou d'une augmentation de la pression intracrânienne.
- si vous avez présenté dans le passé une insuffisance surrénalienne ou un manque d'hormones sexuelles (déficit androgénique) lors de l'utilisation de médicaments opioïdes.
- si vous ou une personne de votre famille avez déjà consommé de façon abusive ou été dépendant à l'alcool, aux médicaments sur ordonnance ou à des substances illicites (« addiction »).
- si vous êtes fumeur/-euse.
- si vous avez déjà eu des troubles de l'humeur (dépression, anxiété ou trouble de la personnalité) ou si vous avez été suivi(e) par un psychiatre pour d'autres maladies mentales.
- si vous prenez des antidépresseurs ou des neuroleptiques (veuillez aussi consulter la rubrique « Autres médicaments et Instanyl »).
- si vous prenez des médicaments appelés agonistes/antagonistes partiels, par exemple buprénorphine, nalbuphine et pentazocine (médicaments pour le traitement de la douleur), car vous pourriez présenter des symptômes de sevrage. Veuillez consulter la rubrique « Autres médicaments et Instanyl » pour plus d'informations.
- si vous utilisez d'autres produits en pulvérisation nasale, par exemple contre le rhume ou l'allergie.

Troubles respiratoires liés au sommeil

Instanyl peut provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil, tels qu'une apnée du sommeil (pauses respiratoires pendant le sommeil) et une hypoxémie liée au sommeil (faible taux d'oxygène dans le sang). Les symptômes associés peuvent inclure des arrêts de la respiration pendant le sommeil, des réveils nocturnes dus à un essoufflement, des difficultés à rester endormi ou une somnolence excessive pendant la journée. Si vous ou une personne de votre entourage remarquez ces symptômes, contactez votre médecin. Une réduction de la dose pourra être envisagée par votre médecin.

Si vous avez des difficultés à respirer pendant votre traitement par Instanyl, il est très important que vous contactiez votre médecin ou l'hôpital immédiatement.

Consultez votre médecin pendant l'utilisation d'Instanyl si :

- vous présentez une douleur ou une sensibilité accrue à la douleur (hyperalgésie) qui ne répond pas à la dose la plus élevée de votre médicament prescrite par votre médecin.
- vous présentez une association des symptômes suivants : nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse, sensations vertigineuses et pression artérielle basse. Ensemble, ces symptômes peuvent être le signe d'une maladie pouvant engager le pronostic vital appelée insuffisance surrénalienne, dans laquelle les glandes surrénales ne produisent pas suffisamment d'hormones.

Si vous avez des saignements de nez récurrents ou si vous ressentez une gêne au niveau du nez pendant votre traitement par Instanyl, vous devez contacter votre médecin ; il recherchera un autre mode de traitement pour vos accès douloureux paroxystiques.

L'utilisation répétée d'Instanyl peut entraîner une dépendance et un abus, ce qui peut conduire à un surdosage potentiellement mortel. Si vous avez l'impression de devenir dépendant à Instanyl, il est important que vous consultiez votre médecin.

Enfants et adolescents

Instanyl ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Instanyl

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, même obtenu sans ordonnance.

Instanyl peut avoir un effet sur d'autres médicaments ou être affecté par d'autres médicaments.

Vous devez être très prudent si vous prenez l'un des médicaments ci-dessous :

- tout médicament qui pourrait normalement vous rendre somnolent (ayant un effet sédatif) tel que les somnifères, les médicaments contre l'anxiété, les antihistaminiques ou les tranquillisants. L'utilisation de ces médicaments en même temps qu'Instanyl peut provoquer une sédation profonde et altérer votre capacité respiratoire, ce qui peut entraîner un coma et engager votre pronostic vital.
- tout médicament qui pourrait avoir un effet sur la manière dont votre organisme dégrade Instanyl, tel que :
 - le ritonavir, le nelfinavir, l'amprénavir et le fosamprénavir (traitement de l'infection au VIH) ;
 - d'autres médicaments appelés inhibiteurs du CYP3A4 tels que le kétoconazole, l'itraconazole ou le fluconazole (traitement des infections fongiques) ;
 - la troléandomycine, la clarithromycine ou l'érythromycine (traitement des infections bactériennes) ;
 - l'aprépitant (utilisé en cas de nausées sévères) ;
 - le diltiazem et le vérapamil (traitement de l'hypertension ou de maladies cardiaques).
- médicaments appelés inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) utilisés dans la dépression sévère ou prise de ces traitements au cours des deux dernières semaines.
- le risque d'effets indésirables augmente si vous prenez des médicaments tels que certains antidépresseurs ou neuroleptiques. Instanyl peut interagir avec ces médicaments et il est possible que vous développiez des altérations de votre état mental (p. ex. agitation, hallucinations, coma) et d'autres effets tels qu'une température corporelle supérieure à 38 °C, une augmentation de la fréquence cardiaque, une instabilité de la pression artérielle, une exagération des réflexes, une rigidité musculaire, un manque de coordination et/ou des symptômes gastro-intestinaux (p. ex. nausées, vomissements, diarrhée). Votre médecin vous dira si Instanyl est approprié pour vous.
- médicaments appelés agonistes/antagonistes partiels, par exemple buprénorphine, nalbuphine et pentazocine (médicaments du traitement de la douleur). Vous pourriez présenter des symptômes de sevrage (nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, tremblements et transpiration).
- autres médicaments administrés par le nez, en particulier l'oxymétazoline, la xylométazoline et des médicaments similaires, qui sont utilisés pour le soulagement de la congestion nasale.

Aliments, boissons et alcool

Ne buvez pas d'alcool lorsque vous prenez Instanyl. L'alcool peut augmenter le risque d'apparition d'effets indésirables dangereux.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Instanyl ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'en avoir parlé avec votre médecin.

Vous ne devez pas utiliser Instanyl lors de l'accouchement car le fentanyl peut entraîner des problèmes respiratoires graves chez le nouveau-né.

Le fentanyl peut passer dans le lait maternel et entraîner des effets indésirables chez le nourrisson. N'utilisez pas Instanyl si vous allaitez. Vous ne devriez pas commencer l'allaitement avant au moins 5 jours après la dernière dose d'Instanyl.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas de véhicules ou n'utilisez pas de machines pendant votre traitement par Instanyl. Instanyl peut provoquer des étourdissements, des somnolences et des troubles de la vision qui peuvent affecter votre capacité à conduire ou à utiliser des machines.

3. Comment utiliser Instanyl

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose d'Instanyl est indépendante de votre traitement habituel contre la douleur cancéreuse.

Lorsque vous commencerez à prendre Instanyl pour la première fois, votre médecin s'emploiera à trouver, avec vous, la dose qui soulagera vos accès douloureux paroxystiques.

La dose initiale est d'une pulvérisation de 50 microgrammes dans une narine à chaque accès douloureux paroxystique. Pendant la détermination de la dose adéquate, votre médecin peut vous prescrire une dose plus élevée.

Si votre accès douloureux paroxystique n'est pas soulagé au bout de 10 minutes, vous ne pouvez utiliser qu'une seule pulvérisation supplémentaire.

De façon générale, vous devez attendre 4 heures avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique. De façon exceptionnelle, lorsqu'un nouvel accès douloureux survient plus tôt, vous pouvez le traiter avec Instanyl mais vous devez attendre au moins 2 heures. Si vous présentez fréquemment des accès douloureux paroxystiques à moins de 4 heures d'intervalle, contactez votre médecin car il pourrait être nécessaire de modifier votre traitement habituel contre la douleur cancéreuse.

Vous pouvez utiliser Instanyl pour traiter au maximum quatre accès douloureux paroxystiques par jour.

Si vous présentez plus de quatre accès douloureux paroxystiques par jour, contactez votre médecin car il pourrait être nécessaire de modifier votre traitement habituel contre la douleur cancéreuse.

Afin de compter le nombre de doses d'Instanyl prises, utilisez les cases à cocher dans la brochure placée sur le dessus de l'emballage extérieur avec sécurité enfant.

Vous ne devez pas changer les doses d'Instanyl ou de vos autres antalgiques par vous-même. Tout changement de dose doit être réalisé avec votre médecin.

Instanyl est destiné à l'utilisation par voie nasale.

Veillez lire les instructions d'utilisation à la fin de cette notice pour savoir comment utiliser Instanyl.

Si vous avez utilisé plus d'Instanyl que vous n'auriez dû ou si vous pensez que quelqu'un a utilisé Instanyl accidentellement

Contactez votre médecin, l'hôpital ou un service d'urgence afin d'évaluer le risque couru et de demander conseil si vous avez utilisé plus d'Instanyl que vous n'auriez dû.

Les symptômes d'un surdosage sont les suivants :

Somnolence, sédation, étourdissements, baisse de la température corporelle, ralentissement des battements du cœur, difficultés à coordonner les bras et les jambes.

Dans les cas graves, un surdosage par Instanyl peut provoquer : coma, sédation, convulsions ou difficultés respiratoires sévères (respiration très lente ou superficielle)

Si vous ressentez l'un des symptômes ci-dessus, vous devez contacter immédiatement votre médecin.

Note aux soignants

Si vous voyez que la personne qui prend Instanyl agit soudainement avec lenteur, a des difficultés pour respirer, ou si vous avez du mal à la réveiller :

- vous devez appeler immédiatement une aide d'urgence.

- en attendant l'aide, vous devez essayer de maintenir la personne éveillée en lui parlant ou en la secouant doucement de temps à autre.
- si la personne a des difficultés pour respirer, vous devez l'inciter à respirer toutes les 5 à 10 secondes.
- si la personne a arrêté de respirer, vous devez tenter de la ranimer jusqu'à l'arrivée de l'aide d'urgence.

Si vous pensez qu'une personne a pris accidentellement Instanyl, contactez immédiatement un médecin. Essayez de garder la personne éveillée jusqu'à l'arrivée des secours.

La personne ayant accidentellement pris Instanyl peut présenter les mêmes symptômes que ceux qui sont décrits ci-dessus à la section Surdosage.

Si vous oubliez de prendre Instanyl

Si l'accès douloureux paroxystique est encore présent, vous pouvez prendre Instanyl tel que prescrit par votre médecin. Si l'accès douloureux paroxystique est terminé, ne prenez pas Instanyl avant le prochain accès douloureux paroxystique.

Si vous arrêtez de prendre Instanyl

Vous devez arrêter la prise d'Instanyl lorsque vous n'avez plus d'accès douloureux paroxystique. Cependant, vous devez continuer à prendre votre anti-douleur habituel pour traiter votre douleur cancéreuse. Contactez votre médecin afin de confirmer que la posologie de votre traitement de fond est correcte si vous avez des doutes.

À l'arrêt d'Instanyl, vous pourriez ressentir des symptômes de sevrage, comparables aux effets indésirables potentiels d'Instanyl. Si vous ressentez des symptômes de sevrage, contactez votre médecin. Votre médecin évaluera la nécessité d'un traitement pour réduire ou éliminer les symptômes de sevrage.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables s'arrêtent ou s'atténuent souvent au cours du traitement.

Arrêter votre traitement et contactez immédiatement votre médecin, un hôpital ou les services d'urgence si vous :

- présentez des difficultés sévères à respirer.
- émettez un râle quand vous inspirez.
- présentez une douleur convulsive.
- avez des vertiges très importants.

Ces effets indésirables peuvent être très graves.

Autres effets indésirables rapportés après utilisation d'Instanyl :

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

Somnolence, vertiges avec difficultés à conserver son équilibre, céphalées, irritation de la gorge, nausées, vomissements, bouffées vasomotrices, sensation de chaleur, transpiration excessive.

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

Insomnie, sédation, contractions musculaires convulsives, sensation anormale désagréable de la peau, modification du goût, mal des transports, hypotension, difficultés sévères à respirer, saignements de nez, ulcère nasal, nez qui coule, constipation, inflammation de la bouche, bouche sèche, douleur de la peau, démangeaisons sur la peau, fièvre.

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

Chutes, diarrhée, convulsions (crises d'épilepsie), perte de conscience, gonflement des bras ou des jambes, voir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles (hallucinations), pharmacodépendance (addiction), utilisation abusive, fatigue, malaise, syndrome de sevrage (peut se manifester par la survenue des effets indésirables suivants : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, tremblements et transpiration), difficulté respiratoire.

Des cas de patients ayant présenté une perforation dans la cloison nasale (cloison qui sépare les deux narines) ont également été rapportés.

Un traitement de longue durée par le fentanyl pendant la grossesse peut provoquer des symptômes de sevrage chez le nouveau-né pouvant engager le pronostic vital (voir rubrique 2).

Si vous avez souvent des saignements de nez ou si vous ressentez une gêne au niveau du nez, vous devez en parler à votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité d'utilisation de ce médicament.

5. Comment conserver Instanyl

L'antalgique contenu dans Instanyl est très puissant et peut mettre en danger la vie d'un enfant. Tenir Instanyl hors de la vue et de la portée des enfants. Après utilisation, remplacez toujours Instanyl dans l'emballage extérieur avec sécurité enfant.

Ne pas utiliser Instanyl après la date de péremption indiquée sur le flacon après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Conserver le flacon pulvérisateur en position verticale. Ne pas congeler. Si le flacon pulvérisateur d'Instanyl est congelé, la pompe peut se fendiller. Si vous ne savez pas comment la pompe a été conservée, vous devez la vérifier avant usage.

Un flacon d'Instanyl périmé ou dont vous n'avez plus besoin peut contenir suffisamment de médicament pour être nocif pour une autre personne, en particulier pour les enfants. Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Les flacons pulvérisateurs usagés ou inutilisés doivent être systématiquement jetés conformément à la réglementation locale ou rapportés à la pharmacie dans l'emballage extérieur avec sécurité enfant. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Instanyl, solution pour pulvérisation nasale

La substance active est le fentanyl. Contenu :

50 microgrammes/dose : 1 ml de solution contient une quantité de citrate de fentanyl équivalente à 500 microgrammes de fentanyl. 1 pulvérisation (100 microlitres) contient 50 microgrammes de fentanyl.

100 microgrammes/dose : 1 ml de solution contient une quantité de citrate de fentanyl équivalente à 1 000 microgrammes de fentanyl. 1 pulvérisation (100 microlitres) contient 100 microgrammes de fentanyl.

200 microgrammes/dose : 1 ml de solution contient une quantité de citrate de fentanyl équivalente à 2 000 microgrammes de fentanyl. 1 pulvérisation (100 microlitres) contient 200 microgrammes de fentanyl.

Les autres composants sont le phosphate monosodique dihydraté, le phosphate disodique dihydraté et l'eau purifiée.

Qu'est-ce qu'Instanyl et contenu de l'emballage extérieur

Instanyl est une solution pour pulvérisation nasale. La solution est limpide et incolore. Cette solution est contenue dans un flacon en verre marron doté d'une pompe doseuse.

Le flacon pulvérisateur est fourni dans un emballage extérieur avec sécurité enfant ; il existe trois présentations différentes : 1,8 ml (correspondant à 10 doses), 2,9 ml (correspondant à 20 doses) et 5,0 ml (correspondant à 40 doses).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

L'étiquette des trois concentrations est différenciée par un code couleur :

l'étiquette pour 50 microgrammes/dose est orange

l'étiquette pour 100 microgrammes/dose est violette

l'étiquette pour 200 microgrammes/dose est bleu vert.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
DK-2630 Taastrup
Danemark

Fabricant

Takeda GmbH
Robert-Bosch-Strasse 8
D-78224 Singen
Allemagne

Curida AS
Solbærvegen 5
NO-2409 Elverum
Norvège

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien/Luxembourg/

Luxemburg

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

Lietuva

Takeda, UAB
Tel:+370 521 09 070

България

Такеда България
Тел.: + 359 2 958 27 36

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +361 2707030

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722

Malta / Κύπρος

Takeda Pharma A/S
Tel/Τηλ: +45 46 77 11 11

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 11 11

Nederland

Takeda Nederland bv
Tel: +31 23 56 68 777

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0) 800 825 3325
medinfo@takeda.de

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
info@takeda.ee

Ελλάδα

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
gr.info@takeda.com

España

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

France

Takeda France S.A.S
Tél: +33 1 46 25 16 16

Hrvatska

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

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd.
Tel: +353 (0) 1 6420021

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Κύπρος

Takeda Pharma A/S
Τηλ: +45 46 77 11 11

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 6676 3030
infonorge@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800 20 80 50

Polska

Takeda Pharma sp. z o.o.
Tel.: +48 22 608 13 00

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda GmbH Podružnica Slovenija
Tel: +386 (0) 59 082 480

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: +358 20 746 5000
infoposti@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: +46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

United Kingdom

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0)1628 537 900

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est le {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

INSTRUCTIONS D'UTILISATION DU FLACON PULVERISATEUR D'INSTANYL

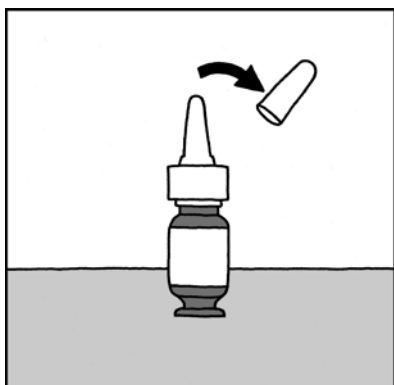
Veillez lire attentivement les instructions suivantes pour apprendre à vous servir du flacon pulvérisateur d'Instanyl :

Préparation du spray nasal Instanyl avant usage :

- Avant d'utiliser le spray nasal pour la première fois :
 - Actionnez la pompe 3 ou 4 fois (amorcez) jusqu'à ce qu'une fine brume apparaisse.
- **Pendant l'amorçage, du médicament sera expulsé. Par conséquent :**
 - **L'opération doit être réalisée dans une pièce bien aérée.**
 - **Ne dirigez pas le flacon pulvérisateur vers vous et d'autres personnes.**
 - **Ne dirigez pas le flacon pulvérisateur vers des surfaces et des objets susceptibles d'être en contact avec d'autres personnes, en particulier des enfants.**
- Si vous n'avez pas utilisé Instanyl pendant plus de 7 jours, la pompe doit être réamorcée avec une pulvérisation avant de prendre la dose suivante.

Le spray nasal Instanyl doit être utilisé comme suit :

1. Mouchez-vous si vous avez le nez bouché ou si vous êtes enrhumé.
2. Mettez-vous en position assise bien droite ou debout.
3. Retirez le capuchon de protection.



4. Tenez le spray nasal en position verticale.
5. Penchez votre tête légèrement vers l'avant.
6. Fermez une narine en plaçant un doigt contre le côté de votre nez et insérez l'embout du flacon dans l'autre narine (environ 1 cm). Le choix de la narine n'a pas d'importance. Si vous devez prendre une seconde dose après 10 minutes pour avoir un soulagement suffisant de la douleur, cette dose doit être prise dans l'autre narine.

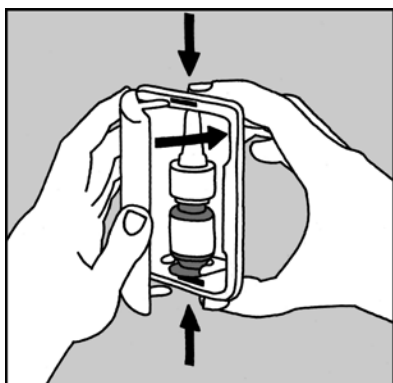


7. Actionnez rapidement et complètement la pompe avec deux doigts, une fois, tout en inspirant par le nez. Veillez à bien actionner la pompe jusqu'au bout. Il se peut que vous ne sentiez pas la dose dans le nez, mais vous l'avez reçu lors de l'actionnement de la pompe.

8. Après usage, nettoyez l'embout nasal du spray avec un mouchoir en papier propre, puis jetez le mouchoir.

Si 10 minutes après la première dose, une seconde dose d'Instanyl vous est nécessaire pour soulager votre douleur, répétez les étapes 1 à 8 dans l'autre narine.

Remplacez toujours Instanyl dans la boîte à sécurité enfant après utilisation. **Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.**



Notez la quantité de doses que vous avez prises et combien il en reste dans votre spray nasal à l'aide de la carte de comptage des doses fournie avec le spray nasal Instanyl. À chaque utilisation du spray nasal Instanyl, veillez à ce que les informations sur la carte soient complétées par vous-même ou par votre soignant.

Si le spray nasal Instanyl est bloqué ou s'il ne pulvérise pas correctement :

- S'il est bloqué, orientez-le loin de vous (et de toute autre personne) et actionnez fermement la pompe. Cela devrait éliminer tout blocage.
- Si votre spray nasal ne fonctionne toujours pas correctement, parlez-en à votre pharmacien. **N'essayez jamais de réparer vous-même le spray nasal ni de le démonter.** En effet, cela pourrait entraîner l'administration d'une mauvaise dose.

Notice : Information de l'utilisateur

Instanyl 50 microgrammes, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose
Instanyl 100 microgrammes, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose
Instanyl 200 microgrammes, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose
fentanyl

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, ou à votre infirmier/ère ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce qu'Instanyl et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Instanyl
3. Comment utiliser Instanyl
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Instanyl
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Instanyl et dans quel cas est-il utilisé

Instanyl contient comme substance active du fentanyl et appartient à un groupe d'antalgiques puissants que l'on appelle les opioïdes. Les opioïdes agissent en bloquant les signaux de la douleur qui vont vers le cerveau.

Instanyl agit rapidement et on l'utilise pour soulager les accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes atteints d'un cancer et prenant déjà d'autres antalgiques de type opioïde pour le traitement des douleurs de fond.

L'accès douloureux paroxystique est une douleur supplémentaire qui survient brutalement malgré la prise des autres antalgiques habituels de type opioïde.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Instanyl

N'utilisez jamais Instanyl

- si vous êtes allergique au fentanyl ou à l'un des autres constituants de ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous ne prenez pas régulièrement des médicaments de type opioïde sous ordonnance (p. ex. codéine, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, péthidine) tous les jours à intervalles réguliers depuis au moins une semaine pour contrôler votre douleur persistante. Si vous ne prenez pas ces médicaments, vous **ne devez pas** utiliser Instanyl car cela peut augmenter le risque que votre respiration devienne dangereusement lente et/ou superficielle, voire qu'elle s'arrête.
- si vous prenez un médicament qui contient de l'oxybate de sodium.
- si vous souffrez de douleurs de courte durée autres que des accès douloureux paroxystiques.
- si vous avez des difficultés importantes à respirer ou si vous avez un syndrome respiratoire obstructif sévère.
- si vous avez eu précédemment une radiothérapie du visage.
- si vous avez souvent des saignements de nez.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser Instanyl, particulièrement :

- si vous avez un syndrome respiratoire obstructif évoluant depuis longtemps, votre respiration pourrait être altérée par Instanyl.
- si vous avez des problèmes au cœur, notamment rythme cardiaque ralenti, faible pression sanguine ou faible volume sanguin.
- si vous avez des problèmes au foie ou aux reins.
- si vous avez des problèmes liés à votre fonction cérébrale, par exemple en raison d'une tumeur au cerveau, d'une blessure à la tête ou d'une augmentation de la pression intracrânienne.
- si vous avez présenté dans le passé une insuffisance surrénalienne ou un manque d'hormones sexuelles (déficit androgénique) lors de l'utilisation de médicaments opioïdes.
- si vous ou une personne de votre famille avez déjà consommé de façon abusive ou été dépendant à l'alcool, aux médicaments sur ordonnance ou à des substances illicites (« addiction »).
- si vous êtes fumeur/-euse.
- si vous avez déjà eu des troubles de l'humeur (dépression, anxiété ou trouble de la personnalité) ou si vous avez été suivi(e) par un psychiatre pour d'autres maladies mentales.
- si vous prenez des antidépresseurs ou des neuroleptiques (veuillez aussi consulter la rubrique « Autres médicaments et Instanyl »).
- si vous prenez des médicaments appelés agonistes/antagonistes partiels, par exemple buprénorphine, nalbuphine et pentazocine (médicaments du traitement de la douleur) car vous pourriez présenter des symptômes de sevrage (veuillez consulter la rubrique « Autres médicaments et Instanyl » pour plus d'informations).
- si vous utilisez d'autres produits en pulvérisation nasale, par exemple contre le rhume ou l'allergie.

Troubles respiratoires liés au sommeil

Instanyl peut provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil, tels qu'une apnée du sommeil (pauses respiratoires pendant le sommeil) et une hypoxémie liée au sommeil (faible taux d'oxygène dans le sang). Les symptômes associés peuvent inclure des arrêts de la respiration pendant le sommeil, des réveils nocturnes dus à un essoufflement, des difficultés à rester endormi ou une somnolence excessive pendant la journée. Si vous ou une personne de votre entourage remarquez ces symptômes, contactez votre médecin. Une réduction de la dose pourra être envisagée par votre médecin.

Si vous avez des difficultés à respirer pendant votre traitement par Instanyl, il est très important que vous contactiez votre médecin ou l'hôpital immédiatement.

Consultez votre médecin pendant l'utilisation d'Instanyl si :

- vous présentez une douleur ou une sensibilité accrue à la douleur (hyperalgésie) qui ne répond pas à la dose la plus élevée de votre médicament prescrite par votre médecin.
- vous présentez une association des symptômes suivants : nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse, sensations vertigineuses et pression artérielle basse. Ensemble, ces symptômes peuvent être le signe d'une maladie pouvant engager le pronostic vital appelée insuffisance surrénalienne, dans laquelle les glandes surrénales ne produisent pas suffisamment d'hormones.

Si vous avez des saignements de nez récurrents ou si vous ressentez une gêne au niveau du nez pendant votre traitement par Instanyl, vous devez contacter votre médecin ; il recherchera un autre mode de traitement pour vos accès douloureux paroxystiques.

L'utilisation répétée d'Instanyl peut entraîner une dépendance et un abus, ce qui peut conduire à un surdosage potentiellement mortel. Si vous avez l'impression de devenir dépendant à Instanyl, il est important que vous consultiez votre médecin.

Enfants et adolescents

Instanyl ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Instanyl

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, même obtenu sans ordonnance.

Instanyl peut avoir un effet sur d'autres médicaments ou être affecté par d'autres médicaments.

Vous devez être très prudent si vous prenez l'un des médicaments ci-dessous :

- tout médicament qui pourrait normalement vous rendre somnolent (ayant un effet sédatif) tel que les somnifères, les médicaments contre l'anxiété, les antihistaminiques ou les tranquillisants. L'utilisation de ces médicaments en même temps qu'Instanyl peut provoquer une sédation profonde et altérer votre capacité respiratoire, ce qui peut entraîner un coma et engager votre pronostic vital.
- tout médicament qui pourrait avoir un effet sur la manière dont votre organisme dégrade Instanyl, tel que :
 - le ritonavir, le nelfinavir, l'amprénavir et le fosamprénavir (traitement de l'infection au VIH) ;
 - d'autres médicaments appelés inhibiteurs du CYP3A4 tels que le kétoconazole, l'itraconazole ou le fluconazole (traitement des infections fongiques) ;
 - la troléandomycine, la clarithromycine ou l'érythromycine (traitement des infections bactériennes) ;
 - l'aprépitant (utilisé en cas de nausées sévères) ;
 - le diltiazem et le vérapamil (traitement de l'hypertension ou de maladies cardiaques).
- médicaments appelés inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) utilisés dans la dépression sévère ou prise de ces traitements au cours des deux dernières semaines.
- le risque d'effets indésirables augmente si vous prenez des médicaments tels que certains antidépresseurs ou neuroleptiques. Instanyl peut interagir avec ces médicaments et il est possible que vous développiez des altérations de votre état mental (p. ex. agitation, hallucinations, coma) et d'autres effets tels qu'une température corporelle supérieure à 38 °C, une augmentation de la fréquence cardiaque, une instabilité de la pression artérielle, une exagération des réflexes, une rigidité musculaire, un manque de coordination et/ou des symptômes gastro-intestinaux (p. ex. nausées, vomissements, diarrhée). Votre médecin vous dira si Instanyl est approprié pour vous.
- médicaments appelés agonistes/antagonistes partiels, par exemple buprénorphine, nalbuphine et pentazocine (médicaments du traitement de la douleur). Vous pourriez présenter des symptômes de sevrage (nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, tremblements et transpiration).
- autres médicaments administrés par le nez, en particulier l'oxymétazoline, la xylométazoline et des médicaments similaires, qui sont utilisés pour le soulagement de la congestion nasale.

Aliments, boissons et alcool

Ne buvez pas d'alcool lorsque vous prenez Instanyl. L'alcool peut augmenter le risque d'apparition d'effets indésirables dangereux.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Instanyl ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'en avoir parlé avec votre médecin.

Vous ne devez pas utiliser Instanyl lors de l'accouchement car le fentanyl peut entraîner des problèmes respiratoires graves chez le nouveau-né.

Le fentanyl peut passer dans le lait maternel et entraîner des effets indésirables chez le nourrisson. N'utilisez pas Instanyl si vous allaitez. Vous ne devriez pas commencer l'allaitement avant au moins 5 jours après la dernière dose d'Instanyl.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas de véhicules ou n'utilisez pas de machines pendant votre traitement par Instanyl. Instanyl peut provoquer des étourdissements, des somnolences et des troubles de la vision qui peuvent affecter votre capacité à conduire ou à utiliser des machines.

3. Comment utiliser Instanyl

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose d'Instanyl est indépendante de votre traitement habituel contre la douleur cancéreuse.

Lorsque vous commencerez à prendre Instanyl pour la première fois, votre médecin s'emploiera à trouver, avec vous, la dose qui soulagera vos accès douloureux paroxystiques.

La dose initiale est d'une pulvérisation de 50 microgrammes dans une narine à chaque accès douloureux paroxystique. Pendant la détermination de la dose adéquate, votre médecin peut vous prescrire une dose plus élevée.

Si votre accès douloureux paroxystique n'est pas soulagé au bout de 10 minutes, vous ne pouvez utiliser qu'une seule pulvérisation supplémentaire.

De façon générale, vous devez attendre 4 heures avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique. De façon exceptionnelle, lorsqu'un nouvel accès douloureux survient plus tôt, vous pouvez le traiter avec Instanyl mais vous devez attendre au moins 2 heures. Si vous présentez fréquemment des accès douloureux paroxystiques à moins de 4 heures d'intervalle, contactez votre médecin car il pourrait être nécessaire de modifier votre traitement habituel contre la douleur cancéreuse.

Vous pouvez utiliser Instanyl pour traiter au maximum quatre accès douloureux paroxystiques par jour.

Si vous présentez plus de quatre accès douloureux paroxystiques par jour, contactez votre médecin car il pourrait être nécessaire de modifier votre traitement habituel contre la douleur cancéreuse.

Vous ne devez pas changer les doses d'Instanyl ou de vos autres antalgiques par vous-même. Tout changement de dose doit être réalisé avec votre médecin.

Instanyl est destiné à l'utilisation par voie nasale.

Veillez lire les instructions d'utilisation à la fin de cette notice pour savoir comment utiliser Instanyl.

Si vous avez utilisé plus d'Instanyl que vous n'auriez dû ou si vous pensez que quelqu'un a utilisé Instanyl accidentellement

Contactez votre médecin, l'hôpital ou un service d'urgence afin d'évaluer le risque couru et de demander conseil si vous avez utilisé plus d'Instanyl que vous n'auriez dû.

Les symptômes d'un surdosage sont les suivants :

Somnolence, sédation, étourdissements, baisse de la température corporelle, ralentissement des battements du cœur, difficultés à coordonner les bras et les jambes.

Dans les cas graves, un surdosage par Instanyl peut provoquer : coma, sédation, convulsions ou difficultés respiratoires sévères (respiration très lente ou superficielle).

Si vous ressentez l'un des symptômes ci-dessus, vous devez contacter immédiatement votre médecin.

Note aux soignants

Si vous voyez que la personne qui prend Instanyl agit soudainement avec lenteur, a des difficultés pour respirer, ou si vous avez du mal à la réveiller :

- vous devez appeler immédiatement une aide d'urgence.

- en attendant l'aide, vous devez essayer de maintenir la personne éveillée en lui parlant ou en la secouant doucement de temps à autre.
- si la personne a des difficultés pour respirer, vous devez l'inciter à respirer toutes les 5 à 10 secondes.
- si la personne a arrêté de respirer, vous devez tenter de la ranimer jusqu'à l'arrivée de l'aide d'urgence.

Si vous pensez qu'une personne a pris accidentellement Instanyl, contactez immédiatement un médecin. Essayez de garder la personne éveillée jusqu'à l'arrivée des secours.

La personne ayant accidentellement pris Instanyl peut présenter les mêmes symptômes que ceux qui sont décrits ci-dessus à la section Surdosage.

Si vous oubliez de prendre Instanyl

Si l'accès douloureux paroxystique est encore présent, vous pouvez prendre Instanyl tel que prescrit par votre médecin. Si l'accès douloureux paroxystique est terminé, ne prenez pas Instanyl avant le prochain accès douloureux paroxystique.

Si vous arrêtez de prendre Instanyl

Vous devez arrêter la prise d'Instanyl lorsque vous n'avez plus d'accès douloureux paroxystique. Cependant, vous devez continuer à prendre votre anti-douleur habituel pour traiter votre douleur cancéreuse. Contactez votre médecin afin de confirmer que la posologie de votre traitement de fond est correcte si vous avez des doutes.

À l'arrêt d'Instanyl, vous pourriez ressentir des symptômes de sevrage, comparables aux effets indésirables potentiels d'Instanyl. Si vous ressentez des symptômes de sevrage, contactez votre médecin. Votre médecin évaluera la nécessité d'un traitement pour réduire ou éliminer les symptômes de sevrage.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables s'arrêtent ou s'atténuent souvent au cours du traitement.

Arrêter votre traitement et contactez immédiatement votre médecin, un hôpital ou les services d'urgence si vous :

- présentez des difficultés sévères à respirer.
- émettez un râle quand vous inspirez.
- présentez une douleur convulsive.
- avez des vertiges très importants.

Ces effets indésirables peuvent être très graves.

Autres effets indésirables rapportés après utilisation d'Instanyl :

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

Somnolence, vertiges avec difficultés à conserver son équilibre, céphalées, irritation de la gorge, nausées, vomissements, bouffées vasomotrices, sensation de chaleur, transpiration excessive.

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :

Insomnie, sédation, contractions musculaires convulsives, sensation anormale désagréable de la peau, modification du goût, mal des transports, hypotension, difficultés sévères à respirer, saignements de nez, ulcère nasal, nez qui coule, constipation, inflammation de la bouche, bouche sèche, douleur de la peau, démangeaisons sur la peau, fièvre.

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

Chutes, diarrhée, convulsions (crises d'épilepsie), perte de conscience, gonflement des bras ou des jambes, voir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles (hallucinations), pharmacodépendance (addiction), utilisation abusive, fatigue, malaise, syndrome de sevrage (peut se manifester par la survenue des effets indésirables suivants : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, tremblements et transpiration), difficulté respiratoire.

Des cas de patients ayant présenté une perforation dans la cloison nasale (cloison qui sépare les deux narines) ont également été rapportés.

Un traitement de longue durée par le fentanyl pendant la grossesse peut provoquer des symptômes de sevrage chez le nouveau-né pouvant engager le pronostic vital (voir rubrique 2).

Si vous avez souvent des saignements de nez ou si vous ressentez une gêne au niveau du nez, vous devez en parler à votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité d'utilisation de ce médicament.

5. Comment conserver Instanyl

L'antalgique contenu dans Instanyl est très puissant et peut mettre en danger la vie d'un enfant. Tenir Instanyl hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser Instanyl après la date de péremption indiquée sur le flacon unidosé et l'emballage extérieur en carton après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Conserver l'emballage thermoformé dans l'emballage extérieur. Conserver en position verticale.

Instanyl peut être nocif pour une autre personne, en particulier pour les enfants. Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Les flacons unidosés inutilisés doivent être systématiquement jetés conformément à la réglementation locale ou rapportés à la pharmacie dans l'emballage thermoformé avec sécurité enfant. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Instanyl, solution pour pulvérisation nasale

La substance active est le fentanyl. Contenu :

50 microgrammes : 1 dose (100 microlitres) contient une quantité de citrate de fentanyl équivalente à 50 microgrammes de fentanyl.

100 microgrammes : 1 dose (100 microlitres) contient une quantité de citrate de fentanyl équivalente à 100 microgrammes de fentanyl.

200 microgrammes : 1 dose (100 microlitres) contient une quantité de citrate de fentanyl équivalente à 200 microgrammes de fentanyl.

Les autres composants sont le phosphate monosodique dihydraté, le phosphate disodique dihydraté et l'eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce qu'Instanyl et contenu de l'emballage extérieur

Instanyl est une solution pour pulvérisation nasale contenue dans un flacon pulvérisateur unidosé. La solution est limpide et incolore.

Le flacon unidosé contient 1 dose unique d'Instanyl et est fourni dans un emballage thermoformé avec sécurité enfant. Instanyl est présenté en boîtes de 2, 6, 8 et 10 flacons unidosés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

L'étiquette des trois concentrations est différenciée par un code couleur :
l'étiquette pour 50 microgrammes est orange
l'étiquette pour 100 microgrammes est violette
l'étiquette pour 200 microgrammes est bleu vert.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
DK-2630 Taastrup
Danemark

Fabricant

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
DK-2630 Taastrup
Danemark

Takeda GmbH
Robert-Bosch-Strasse 8
D-78224 Singen
Allemagne

Curida AS
Solbærvegen 5
NO-2409 Elverum
Norvège

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien/Luxembourg/

Luxemburg

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

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070

България

Такеда България
Тел.: + 359 2 958 27 36

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +361 2707030

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722

Malta / Κύπρος

Takeda Pharma A/S
Tel/Τηλ: +45 46 77 11 11

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 11 11

Nederland

Takeda Nederland bv
Tel: +31 23 56 68 777

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0) 800 825 3325
medinfo@takeda.de

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
info@takeda.ee

Ελλάδα

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
gr.info@takeda.com

España

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

France

Takeda France S.A.S
Tél: +33 1 46 25 16 16

Hrvatska

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

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd.
Tel: +353 (0) 1 6420021

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Κύπρος

Takeda Pharma A/S
Τηλ: +45 46 77 11 11

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 6676 3030
infonorge@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800 20 80 50

Polska

Takeda Pharma sp. z o.o.
Tel.: +48 22 608 13 00

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda GmbH Podružnica Slovenija
Tel: +386 (0) 59 082 480

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: +358 20 746 5000
infoposti@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: +46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

United Kingdom

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0)1628 537 900

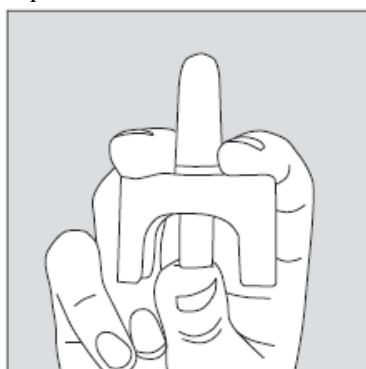
La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est le {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

INSTRUCTIONS D'UTILISATION D'INSTANYL FLACON PULVERISATEUR UNIDOSE

Veillez lire attentivement les instructions suivantes pour apprendre à vous servir du flacon pulvérisateur unidose d'Instanyl :

- Chaque flacon unidose est contenu dans un emballage thermoformé avec sécurité enfant. Ne pas ouvrir l'emballage avant d'être prêt à utiliser la solution pour pulvérisation nasale. Chaque flacon unidose contient 1 dose unique d'Instanyl. Ne pas tester avant utilisation.
- Pour ouvrir, couper l'emballage avec des ciseaux le long de la ligne (au-dessus du dessin des ciseaux). Tenir le bord de l'aluminium, détacher l'aluminium et sortir le flacon pulvérisateur.
- Mouchez-vous si vous avez le nez bouché ou si vous êtes enrhumé.
- Tenir délicatement le flacon unidose, le pouce supportant le piston en bas et votre index et votre majeur placés de part et d'autre du pulvérisateur (voir l'illustration). N'appuyez pas encore sur le piston.



- Bloquer une narine en plaçant l'index contre le côté de votre nez et insérer l'embout dans l'autre narine (environ 1 cm). Le choix de la narine n'a pas d'importance. Si vous devez prendre une seconde dose après 10 minutes pour avoir un soulagement suffisant de la douleur, cette dose doit être prise dans l'autre narine.



- Tenez votre tête bien droite.
- Presser fermement le piston d'un mouvement ascendant avec votre pouce en inspirant délicatement par le nez puis retirer le flacon pulvérisateur du nez. Il se peut que vous ne sentiez pas la dose dans le nez, mais vous l'avez reçu en appuyant sur le piston.
- Votre flacon unidose est maintenant vide.

Notice : Information de l'utilisateur

Instanyl 50 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale
Instanyl 100 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale
Instanyl 200 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale
fentanyl

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, ou à votre infirmier/ère ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce qu'Instanyl et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Instanyl
3. Comment utiliser Instanyl
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Instanyl
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Instanyl et dans quel cas est-il utilisé

Instanyl contient comme substance active du fentanyl et appartient à un groupe d'antalgiques puissants que l'on appelle les opioïdes. Les opioïdes agissent en bloquant les signaux de la douleur qui vont vers le cerveau.

Instanyl agit rapidement et on l'utilise pour soulager les accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes atteints d'un cancer et prenant déjà d'autres antalgiques de type opioïde pour le traitement des douleurs de fond.

L'accès douloureux paroxystique est une douleur supplémentaire qui survient brutalement malgré la prise des autres antalgiques habituels de type opioïde.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Instanyl

N'utilisez jamais Instanyl

- si vous êtes allergique au fentanyl ou à l'un des autres constituants de ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous ne prenez pas régulièrement des médicaments de type opioïde sous ordonnance (p. ex. codéine, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, péthidine) tous les jours à intervalles réguliers depuis au moins une semaine pour contrôler votre douleur persistante. Si vous ne prenez pas ces médicaments, vous ne devez pas utiliser Instanyl car cela peut augmenter le risque que votre respiration devienne dangereusement lente et/ou superficielle, voire qu'elle s'arrête.
- si vous prenez un médicament qui contient de l'oxybate de sodium.
- si vous souffrez de douleurs de courte durée autres que des accès douloureux paroxystiques.
- si vous avez des difficultés importantes à respirer ou si vous avez un syndrome respiratoire obstructif sévère.
- si vous avez eu précédemment une radiothérapie du visage.
- si vous avez souvent des saignements de nez.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Instanyl, en particulier :

- si vous avez un syndrome respiratoire obstructif évoluant depuis longtemps, votre respiration pourrait être altérée par Instanyl.
- si vous avez des problèmes au cœur, notamment rythme cardiaque ralenti, faible pression sanguine ou faible volume sanguin.
- si vous avez des problèmes au foie ou aux reins.
- si vous avez des problèmes liés à votre fonction cérébrale, par exemple en raison d'une tumeur au cerveau, d'une blessure à la tête ou d'une augmentation de la pression intracrânienne.
- si vous avez présenté dans le passé une insuffisance surrénalienne ou un manque d'hormones sexuelles (déficit androgénique) lors de l'utilisation de médicaments opioïdes.
- si vous ou une personne de votre famille avez déjà consommé de façon abusive ou été dépendant à l'alcool, aux médicaments sur ordonnance ou à des substances illicites (« addiction »).
- si vous êtes fumeur/-euse.
- si vous avez déjà eu des troubles de l'humeur (dépression, anxiété ou trouble de la personnalité) ou si vous avez été suivi(e) par un psychiatre pour d'autres maladies mentales.
- si vous prenez des antidépresseurs ou des neuroleptiques (veuillez aussi consulter la rubrique « Autres médicaments et Instanyl »).
- si vous prenez des médicaments appelés agonistes/antagonistes partiels, par exemple buprénorphine, nalbuphine et pentazocine (médicaments pour le traitement de la douleur) car vous pourriez présenter des symptômes de sevrage. Veuillez consulter la rubrique « Autres médicaments et Instanyl » pour plus d'informations.
- si vous utilisez d'autres produits en pulvérisation nasale, par exemple contre le rhume ou l'allergie.

Troubles respiratoires liés au sommeil

Instanyl peut provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil, tels qu'une apnée du sommeil (pauses respiratoires pendant le sommeil) et une hypoxémie liée au sommeil (faible taux d'oxygène dans le sang). Les symptômes associés peuvent inclure des arrêts de la respiration pendant le sommeil, des réveils nocturnes dus à un essoufflement, des difficultés à rester endormi ou une somnolence excessive pendant la journée. Si vous ou une personne de votre entourage remarquez ces symptômes, contactez votre médecin. Une réduction de la dose pourra être envisagée par votre médecin.

Si vous avez des difficultés à respirer pendant votre traitement par Instanyl, il est très important que vous contactiez votre médecin ou l'hôpital immédiatement.

Consultez votre médecin pendant l'utilisation d'Instanyl si :

- vous présentez une douleur ou une sensibilité accrue à la douleur (hyperalgésie) qui ne répond pas à la dose la plus élevée de votre médicament prescrite par votre médecin.
- vous présentez une association des symptômes suivants : nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse, sensations vertigineuses et pression artérielle basse. Ensemble, ces symptômes peuvent être le signe d'une maladie pouvant engager le pronostic vital appelée insuffisance surrénalienne, dans laquelle les glandes surrénales ne produisent pas suffisamment d'hormones.

Si vous avez des saignements de nez récurrents ou si vous ressentez une gêne au niveau du nez pendant votre traitement par Instanyl, vous devez contacter votre médecin ; il recherchera un autre mode de traitement pour vos accès douloureux paroxystiques.

L'utilisation répétée d'Instanyl peut entraîner une dépendance et un abus, ce qui peut conduire à un surdosage potentiellement mortel. Si vous avez l'impression de devenir dépendant à Instanyl, il est important que vous consultiez votre médecin.

Enfants et adolescents

Instanyl ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Instanyl

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, même obtenu sans ordonnance.

Instanyl peut avoir un effet sur d'autres médicaments ou être affecté par d'autres médicaments.

Vous devez être très prudent si vous prenez l'un des médicaments ci-dessous :

- tout médicament qui pourrait normalement vous rendre somnolent (ayant un effet sédatif) tel que les somnifères, les médicaments contre l'anxiété, les antihistaminiques ou les tranquillisants. L'utilisation de ces médicaments en même temps qu'Instanyl peut provoquer une sédation profonde et altérer votre capacité respiratoire, ce qui peut entraîner un coma et engager votre pronostic vital.
- tout médicament qui pourrait avoir un effet sur la manière dont votre organisme dégrade Instanyl, tel que :
 - le ritonavir, le nelfinavir, l'amprénavir et le fosamprénavir (traitement de l'infection au VIH),
 - d'autres médicaments appelés inhibiteurs du CYP3A4 tels que le kétoconazole ; l'itraconazole ou le fluconazole (traitement des infections fongiques) ;
 - la troléandomycine, la clarithromycine ou l'érythromycine (traitement des infections bactériennes) ;
 - l'aprépitant (utilisé en cas de nausées sévères) ;
 - le diltiazem et le vérapamil (traitement de l'hypertension ou de maladies cardiaques).
- les médicaments appelés inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) utilisés dans la dépression sévère ou prise de ces traitements au cours des deux dernières semaines.
- le risque d'effets indésirables augmente si vous prenez des médicaments tels que certains antidépresseurs ou neuroleptiques. Instanyl peut interagir avec ces médicaments et il est possible que vous développiez des altérations de votre état mental (p. ex. agitation, hallucinations, coma) et d'autres effets tels qu'une température corporelle supérieure à 38 °C, une augmentation de la fréquence cardiaque, une instabilité de la pression artérielle, une exagération des réflexes, une rigidité musculaire, un manque de coordination et/ou des symptômes gastro-intestinaux (p. ex. nausées, vomissements, diarrhée). Votre médecin vous dira si Instanyl est approprié pour vous.
- les médicaments appelés agonistes/antagonistes partiels, par exemple buprénorphine, nalbuphine et pentazocine (médicaments du traitement de la douleur). Vous pourriez présenter des symptômes de sevrage (nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, tremblements et transpiration).
- d'autres médicaments administrés par le nez, en particulier l'oxymétazoline, la xylométazoline et des médicaments similaires, qui sont utilisés pour le soulagement de la congestion nasale.

Aliments, boissons et alcool

Ne buvez pas d'alcool lorsque vous prenez Instanyl. L'alcool peut augmenter le risque d'apparition d'effets indésirables dangereux.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Instanyl ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'en avoir parlé avec votre médecin.

Vous ne devez pas utiliser Instanyl lors de l'accouchement car le fentanyl peut entraîner des problèmes respiratoires graves chez le nouveau-né.

Le fentanyl peut passer dans le lait maternel et entraîner des effets indésirables chez le nourrisson. N'utilisez pas Instanyl si vous allaitez. Vous ne devriez pas commencer l'allaitement avant au moins 5 jours après la dernière dose d'Instanyl.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas de véhicules ou n'utilisez pas de machines pendant votre traitement par Instanyl. Instanyl peut provoquer des étourdissements, des somnolences et des troubles de la vision qui peuvent affecter votre capacité à conduire ou à utiliser des machines.

3. Comment utiliser Instanyl

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose d'Instanyl est indépendante de votre traitement habituel contre la douleur cancéreuse.

Lorsque vous commencerez à prendre Instanyl pour la première fois, votre médecin s'emploiera à trouver, avec vous, la dose qui soulagera vos accès douloureux paroxystiques.

La dose initiale est d'une pulvérisation de 50 microgrammes dans une narine à chaque accès douloureux paroxystique. Pendant la détermination de la dose adéquate, votre médecin peut vous prescrire une dose plus élevée.

Si votre accès douloureux paroxystique n'est pas soulagé au bout de 10 minutes, vous ne pouvez utiliser qu'une seule pulvérisation supplémentaire.

De façon générale, vous devez attendre 4 heures avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique. De façon exceptionnelle, lorsqu'un nouvel accès douloureux survient plus tôt, vous pouvez le traiter avec Instanyl mais vous devez attendre au moins 2 heures. Si vous présentez fréquemment des accès douloureux paroxystiques à moins de 4 heures d'intervalle, contactez votre médecin car il pourrait être nécessaire de modifier votre traitement habituel contre la douleur cancéreuse.

Vous pouvez utiliser Instanyl pour traiter au maximum quatre accès douloureux paroxystiques par jour.

Si vous présentez plus de quatre accès douloureux paroxystiques par jour, contactez votre médecin car il pourrait être nécessaire de modifier votre traitement habituel contre la douleur cancéreuse.

Vous ne devez pas changer les doses d'Instanyl ou de vos autres antalgiques par vous-même. Tout changement de dose doit être réalisé avec votre médecin.

Instanyl intègre un compteur de doses électronique et un système de verrouillage entre les doses pour réduire le risque de surdosage et vous aider à l'utiliser de façon adéquate. Le compteur de doses vous permet, ainsi qu'à votre médecin, de contrôler et d'adapter votre utilisation. Après l'administration de deux doses sur une période de 60 minutes, le flacon d'Instanyl est automatiquement bloqué pendant 2 heures, à compter de la première dose, avant qu'une autre dose puisse être administrée.

Instanyl est destiné à l'utilisation par voie nasale.

Veillez lire les instructions d'utilisation à la fin de cette notice pour savoir comment utiliser le flacon pulvérisateur.

Si vous avez utilisé plus d'Instanyl que vous n'auriez dû ou si vous pensez que quelqu'un a utilisé Instanyl accidentellement

Contactez votre médecin, l'hôpital ou un service d'urgence afin d'évaluer le risque couru et de demander conseil si vous avez utilisé plus d'Instanyl que vous n'auriez dû.

Les symptômes d'un surdosage sont les suivants :

Somnolence, sédation, étourdissements, baisse de la température corporelle, ralentissement des battements du cœur, difficultés à coordonner les bras et les jambes.

Dans les cas graves, un surdosage par Instanyl peut provoquer : coma, sédation, convulsions ou difficultés respiratoires sévères (respiration très lente ou superficielle)
Si vous ressentez l'un des symptômes ci-dessus, vous devez contacter immédiatement votre médecin.

Note aux soignants

Si vous voyez que la personne qui prend Instanyl agit soudainement avec lenteur, a des difficultés pour respirer, ou si vous avez du mal à la réveiller :

- vous devez appeler immédiatement une aide d'urgence.
- en attendant l'aide, vous devez essayer de maintenir la personne éveillée en lui parlant ou en la secouant doucement de temps à autre.
- si la personne a des difficultés pour respirer, vous devez l'inciter à respirer toutes les 5 à 10 secondes.
- si la personne a arrêté de respirer, vous devez tenter de la ranimer jusqu'à l'arrivée de l'aide d'urgence.

Si vous pensez qu'une personne a pris accidentellement Instanyl, contactez immédiatement un médecin. Essayer de garder la personne éveillée jusqu'à l'arrivée des secours.

La personne ayant accidentellement pris Instanyl peut présenter les mêmes symptômes que ceux qui sont décrits ci-dessus à la section Surdosage.

Si vous oubliez de prendre Instanyl

Si l'accès douloureux paroxystique est encore présent, vous pouvez prendre Instanyl tel que prescrit par votre médecin. Si l'accès douloureux paroxystique est terminé, ne prenez pas Instanyl avant le prochain accès douloureux paroxystique.

Si vous arrêtez de prendre Instanyl

Vous devez arrêter la prise d'Instanyl lorsque vous n'avez plus d'accès douloureux paroxystique. Cependant, vous devez continuer à prendre votre anti-douleur habituel pour traiter votre douleur cancéreuse. Contactez votre médecin afin de confirmer que la posologie de votre traitement de fond est correcte si vous avez des doutes.

A l'arrêt d'Instanyl, vous pourriez ressentir des symptômes de sevrage, comparables aux effets indésirables potentiels d'Instanyl. Si vous ressentez des symptômes de sevrage, contactez votre médecin. Votre médecin évaluera la nécessité d'un traitement pour réduire ou éliminer les symptômes de sevrage.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables s'arrêtent ou s'atténuent souvent au cours du traitement.

Arrêter votre traitement et contactez immédiatement votre médecin, un hôpital ou les services d'urgence si vous :

- présentez des difficultés sévères à respirer.
- émettez un râle quand vous inspirez.
- présentez une douleur convulsive.
- avez des vertiges très importants.

Ces effets indésirables peuvent être très graves.

Autres effets indésirables rapportés après utilisation d'Instanyl :

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

Somnolence, vertiges avec difficultés à conserver son équilibre, céphalées, irritation de la gorge, nausées, vomissements, bouffées vasomotrices, sensation de chaleur, transpiration excessive.

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

Insomnie, sédation, contractions musculaires convulsives, sensation anormale désagréable de la peau, modification du goût, mal des transports, hypotension, difficultés sévères à respirer, saignements de nez, ulcère nasal, nez qui coule, constipation, inflammation de la bouche, bouche sèche, douleur de la peau, démangeaisons sur la peau, fièvre.

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

Chutes, diarrhée, convulsions (crises d'épilepsie), perte de conscience, gonflement des bras ou des jambes, voir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles (hallucinations), pharmacodépendance (addiction), utilisation abusive, fatigue, malaise, syndrome de sevrage (peut se manifester par la survenue des effets indésirables suivants : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, tremblements et transpiration), difficulté respiratoire.

Des cas de patients ayant présenté une perforation dans la cloison nasale (cloison qui sépare les deux narines) ont également été rapportés.

Un traitement de longue durée par le fentanyl pendant la grossesse peut provoquer des symptômes de sevrage chez le nouveau-né pouvant engager le pronostic vital (voir rubrique 2).

Si vous avez souvent des saignements de nez ou si vous ressentez une gêne au niveau du nez, vous devez en parler à votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité d'utilisation de ce médicament.

5. Comment conserver Instanyl

L'antalgique contenu dans Instanyl est très puissant et peut mettre en danger la vie d'un enfant. Tenir Instanyl hors de la vue et de la portée des enfants. Refermer le flacon systématiquement après utilisation en remplaçant le capuchon de protection avec sécurité enfant.

Ne pas utiliser Instanyl après la date de péremption indiquée sur le flacon après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas congeler. Si le flacon pulvérisateur d'Instanyl est congelé, la pompe peut se casser. Si vous ne savez pas comment la pompe a été conservée, vous devez la vérifier avant usage.



Ce produit est étiqueté selon la Directive européenne des déchets d'équipements électriques et électroniques (DEEE). Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Tout flacon pulvérisateur utilisé ou inutilisé doit être systématiquement éliminé selon la réglementation locale en vigueur ou rapporté à la pharmacie. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.



6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Instanyl, solution pour pulvérisation nasale

La substance active est le fentanyl. Contenu :

50 microgrammes/dose : 1 ml de solution contient une quantité de citrate de fentanyl équivalente à 500 microgrammes de fentanyl. 1 pulvérisation (100 microlitres) contient 50 microgrammes de fentanyl.

100 microgrammes/dose : 1 ml de solution contient une quantité de citrate de fentanyl équivalente à 1 000 microgrammes de fentanyl. 1 pulvérisation (100 microlitres) contient 100 microgrammes de fentanyl.

200 microgrammes/dose : 1 ml de solution contient une quantité de citrate de fentanyl équivalente à 2 000 microgrammes de fentanyl. 1 pulvérisation (100 microlitres) contient 200 microgrammes de fentanyl.

Les autres composants sont le phosphate monosodique dihydraté, le phosphate disodique dihydraté et l'eau purifiée.

Qu'est-ce qu'Instanyl et contenu de l'emballage extérieur

Instanyl DoseGuard est une solution pour pulvérisation nasale. La solution est limpide et incolore. Elle est contenue dans un flacon pulvérisateur avec une pompe doseuse, un écran électronique, un compteur de doses, un mécanisme de verrouillage intégré et un capuchon avec sécurité enfant.

Le flacon pulvérisateur existe dans quatre présentations différentes : 2,0 ml (correspondant à 10 doses), 3,2 ml (correspondant à 20 doses), 4,3 ml (correspondant à 30 doses), et 5,3 ml (correspondant à 40 doses).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

L'étiquette des trois concentrations est différenciée par un code couleur :

l'étiquette pour 50 microgrammes/dose est orange

l'étiquette pour 100 microgrammes/dose est violette

l'étiquette pour 200 microgrammes/dose est bleu vert.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Takeda Pharma A/S

Dybendal Alle 10

DK-2630 Taastrup

Danemark

Fabricant

Takeda GmbH

Robert-Bosch-Strasse 8

D-78224 Singen

Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien/Luxembourg/

Luxemburg

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB

Tel: +370 521 09 070

България

Такеда България

Тел.: + 359 2 958 27 36

Magyarország

Takeda Pharma Kft.

Tel.: +361 2707030

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 11 11

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0) 800 825 3325
medinfo@takeda.de

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
info@takeda.ee

Ελλάδα

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
gr.info@takeda.com

España

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

France

Takeda France S.A.S
Tél: +33 1 46 25 16 16

Hrvatska

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

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd.
Tel: +353 (0) 1 6420021

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Κύπρος

Takeda Pharma A/S
Τηλ: +45 46 77 11 11

Malta / Κύπρος

Takeda Pharma A/S
Tel/Τηλ: +45 46 77 11 11

Nederland

Takeda Nederland bv
Tel: +31 23 56 68 777

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 6676 3030
infonorge@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800 20 80 50

Polska

Takeda Pharma sp. z o.o.
Tel.: +48 22 608 13 00

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda GmbH Podružnica Slovenija
Tel: +386 (0) 59 082 480

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: +358 20 746 5000
infoposti@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: +46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

United Kingdom

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0)1628 537 900

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est le {MM/AAAA}.

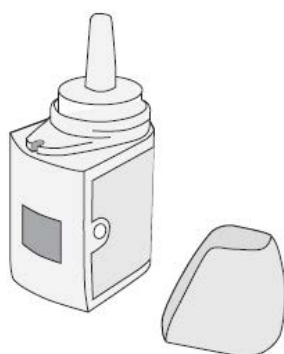
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

INSTRUCTIONS D'UTILISATION D'INSTANYL

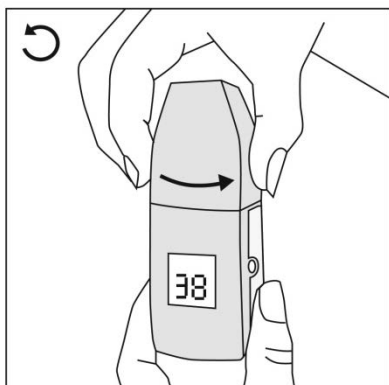
Veillez lire attentivement les instructions suivantes pour apprendre à vous servir du flacon pulvérisateur d'Instanyl.

Le flacon pulvérisateur d'Instanyl est doté :

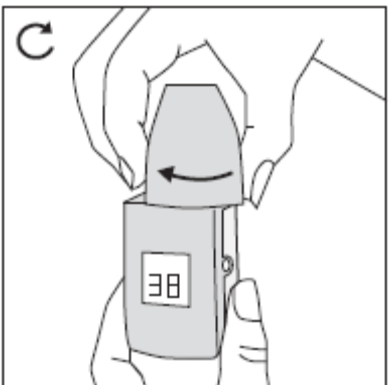
- d'un mécanisme intégré de verrouillage qui contrôle la fréquence à laquelle le flacon pulvérisateur peut être utilisé ;
- d'un capuchon avec sécurité enfant, qui doit être remis sur le flacon pulvérisateur lorsqu'il n'est pas utilisé ;
- d'un écran électronique qui :
 - fournit des instructions sur le nombre d'actionnements nécessaires à l'amorçage,
 - affiche le nombre de doses restantes,
 - indique si le pulvérisateur est verrouillé ou prêt à l'emploi.



Comment retirer et remettre le capuchon avec sécurité enfant



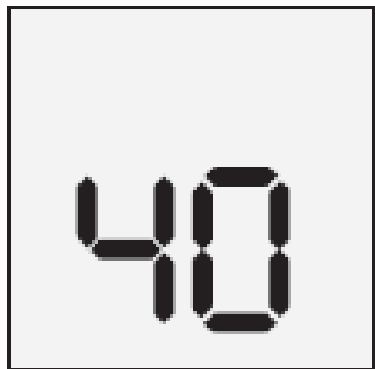
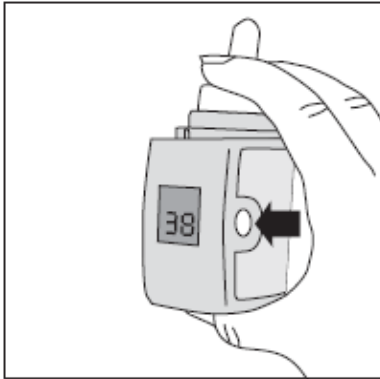
Pour retirer le capuchon avec sécurité enfant, pressez les deux côtés, tournez-le dans le sens contraire des aiguilles d'une montre, et soulevez-le.



Pour remettre le capuchon avec sécurité enfant, positionnez-le sur le flacon pulvérisateur, et tournez-le dans le sens des aiguilles d'une montre.

Veillez à toujours refermer le flacon après utilisation en remettant le capuchon avec sécurité enfant.

Préparation du flacon pulvérisateur Instanyl



Avant d'utiliser le flacon pulvérisateur pour la première fois, il doit être actionné 5 fois (amorçage) pour obtenir une dose complète d'Instanyl.

Pendant l'amorçage, du produit sera expulsé. Par conséquent :

L'opération doit être réalisée dans une pièce bien aérée.

Ne dirigez pas le flacon pulvérisateur vers vous et d'autres personnes.

Ne dirigez pas le flacon pulvérisateur vers des surfaces et des objets susceptibles d'être en contact avec d'autres personnes, en particulier des enfants.

1. Appuyez sur le bouton blanc sur le côté du flacon. L'écran s'allume et affiche « P5 ».
2. Tenez le flacon en position verticale et actionnez-le une fois dans l'air. L'écran affiche « P4 » et un symbole de cadenas apparaît.
3. Lorsque le cadenas se met à clignoter, appuyez sur le bouton blanc ; le symbole disparaît de l'écran.
4. Tenez le flacon en position verticale et actionnez-le à nouveau dans l'air. L'écran affiche maintenant « P3 » et le symbole du cadenas.
5. Renouvelez cette opération pour « P2 » et « P1 » (appuyez sur le bouton blanc et actionnez) jusqu'à ce que l'écran affiche le nombre de doses dans le flacon pulvérisateur (10, 20, 30 ou 40 doses) et que le cadenas clignote.

Le flacon pulvérisateur est à présent prêt à l'emploi.
Selon le flacon, le nombre initial de doses peut être 10, 20, 30 ou 40.

Mode d'emploi du flacon pulvérisateur

Le flacon pulvérisateur ne peut être utilisé que si le symbole du cadenas n'est pas visible à l'écran.



1. Mouchez-vous si vous avez le nez bouché ou si vous êtes enrhumé.
2. Mettez-vous en position assise bien droite ou debout.
3. Tenez le flacon pulvérisateur en position verticale.
4. Appuyez sur le bouton blanc sur le côté du flacon (le cadenas qui clignote disparaît).
5. Penchez légèrement la tête vers l'avant.
6. Bloquez une narine en plaçant l'index contre le côté de votre nez et insérez l'embout dans l'autre narine.
7. Appuyez fermement sur la pompe à l'aide de 2 doigts en inspirant délicatement par le nez.
8. Un « clic » retentit lorsque le piston est en bas et que la dose a été administrée.
9. L'écran soustrait une dose et le cadenas s'affiche.
10. Si au bout de 10 minutes vous avez besoin d'une deuxième dose d'Instanyl pour soulager votre douleur, répétez les étapes 1 à 7 dans l'autre narine.
11. N'oubliez pas de nettoyer l'embout du pulvérisateur après utilisation avec un chiffon propre et de le jeter ensuite.

N'oubliez pas d'appuyer sur le bouton blanc sur le côté avant d'actionner la pompe du flacon pulvérisateur.

N'oubliez pas de remettre le capuchon avec sécurité enfant sur le flacon pulvérisateur, et de le refermer, après utilisation.



Le flacon permet de prendre un maximum de deux doses par épisode d'accès douloureux paroxystique.

Après la deuxième dose sur une période d'une heure, le flacon pulvérisateur se verrouille. Le cadenas apparaît à l'écran avec un symbole de compte à rebours indiquant le temps restant avant de pouvoir réutiliser le flacon (chaque repère noir équivaut à 10 minutes).

Une fois le temps de verrouillage écoulé, le cadenas se met à clignoter.

Le flacon est alors prêt à l'emploi pour le prochain épisode d'accès douloureux paroxystique.

Vous devriez attendre 4 heures avant de traiter l'accès douloureux paroxystique suivant.

Vous pouvez utiliser Instanyl pour traiter jusqu'à 4 accès douloureux paroxystiques par jour. Si le nombre d'accès douloureux paroxystiques par jour est supérieur à 4, contactez votre médecin car il est possible que votre traitement habituel contre la douleur cancéreuse doive être modifié.

Le flacon pulvérisateur est vide lorsque l'écran affiche « 0 » et que le symbole du cadenas s'affiche.

Instanyl ne doit pas être jeté au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Les flacons utilisés ou inutilisés doivent être systématiquement jetés conformément à la réglementation locale, ou rapportés à la pharmacie. Interrogez votre pharmacien.



Si vous n'avez pas utilisé Instanyl pendant plus de 7 jours, le flacon pulvérisateur doit être amorcé de nouveau en l'actionnant une fois avant la prise de la dose suivante. Ceci est indiqué par un « P » à l'écran.

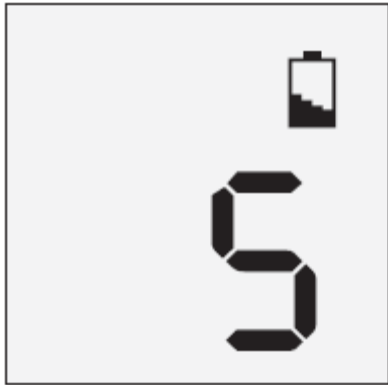
Pendant l'amorçage, du produit sera expulsé. Par conséquent :

L'opération doit être réalisée dans une pièce bien aérée.

Ne dirigez pas le flacon pulvérisateur vers vous et d'autres personnes.






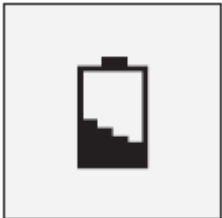
Ne dirigez pas le flacon pulvérisateur vers des surfaces et des objets susceptibles d'être en contact avec d'autres personnes, en particulier des enfants.

À l'issue de cette manipulation d'amorçage, l'écran affiche le nombre de doses restantes et le flacon pulvérisateur est prêt à l'emploi.



Si l'écran affiche le symbole d'une pile, cela signifie que la pile est sur le point d'être épuisée. Le nombre de doses restantes passe à « 5 » sur l'écran. Il s'agit du nombre approximatif de doses qui pourront être délivrées avant que la pile soit épuisée et que l'écran s'éteigne.

Si le symbole de pile s'affiche, il est conseillé de contacter votre médecin pour vous procurer un nouveau flacon.

| Symboles affichés à l'écran | Explication |
|---|---|
|  | <p>Le flacon pulvérisateur doit être actionné 5 fois (amorçage) avant de pouvoir être utilisé (voir rubrique « Préparation du flacon pulvérisateur Instanyl »). L'écran affiche un compte à rebours après chaque actionnement (P5, P4, P3, P2 et P1). Le flacon est prêt à l'emploi lorsque l'écran affiche le nombre de doses (10, 20, 30 ou 40 doses).</p> <p>Pendant l'amorçage, consultez les instructions de sécurité ci-dessus.</p> |
|  | <p>Le flacon pulvérisateur n'a pas été utilisé depuis plus de 7 jours. Le symbole « P » disparaît de l'écran une fois que le flacon est de nouveau amorcé en l'actionnant une fois.</p> <p>Pendant l'amorçage, consultez les instructions de sécurité ci-dessus</p> |
|  | <p>Symbole du CADENAS Le flacon pulvérisateur est verrouillé et ne peut pas être utilisé. Le symbole du cadenas se met à clignoter à l'issue de la période de verrouillage. Le symbole disparaît de l'écran lorsque vous appuyez sur le bouton blanc situé sur le côté du flacon.</p> |
|  | <p>Symbole du COMPTE À REBOURS Indique le temps de verrouillage restant. Le compte à rebours fait un décompte. Chaque repère noir équivaut à 10 minutes ; la période de verrouillage maximale est de 2 heures. Le symbole du compte à rebours s'affiche en même temps que le symbole du cadenas.</p> |
|  | <p>Le nombre de doses restantes dans le flacon pulvérisateur. Après chaque dose, le nombre à l'écran diminue. Selon le flacon, le nombre de doses initial peut être de 10, 20, 30 ou 40.</p> |
|  | <p>Symbole de la PILE La pile est sur le point d'être épuisée. Le nombre de doses restantes passe à « 5 » sur l'écran. Il s'agit du nombre approximatif de doses qui pourront être délivrées avant que la pile soit épuisée et que l'écran s'éteigne. La pile ne peut pas être remplacée et vous devez vous procurer un nouveau flacon.</p> |

Si le flacon pulvérisateur ne fonctionne pas tel que cela est indiqué dans les « Instructions d'utilisation », veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION
DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant le fentanyl (voie d'administration transmuqueuse), les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes:

Au vu des données disponibles sur le risque d'apnée centrale du sommeil dans la littérature scientifique, le Rapporteur du PRAC considère qu'un lien de causalité entre les médicaments contenant du fentanyl et le risque d'apnée centrale du sommeil est au moins une possibilité raisonnable. Le Rapporteur du PRAC a conclu que le résumé des caractéristiques du produit de fentanyl doit être modifié en conséquence.

Au vu des données disponibles sur le risque de respiration de Cheynes-Stoke dans un contexte de surdosage issues de cas rapportés spontanés, dont 2 cas de relation temporelle étroite et de reprise positive, le Rapporteur du PRAC considère qu'un lien de causalité entre les médicaments contenant du fentanyl et le risque de respiration de Cheynes-Stoke dans un contexte de surdosage est au moins une possibilité raisonnable. Le Rapporteur du PRAC a conclu que le résumé des caractéristiques du produit de fentanyl doit être modifié en conséquence.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au fentanyl (voie d'administration transmuqueuse), le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du fentanyl (voie d'administration transmuqueuse) demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.