

Février 2010

Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique Effentora® - Laboratoire Cephalon

Dénomination

Effentora® 100 µg, comprimés gingivaux
Effentora® 200 µg, comprimés gingivaux
Effentora® 400 µg, comprimés gingivaux
Effentora® 600 µg, comprimés gingivaux
Effentora® 800 µg, comprimés gingivaux

Substance active

Fentanyl (citrate)

Statut d'enregistrement

Procédure centralisée (Rapporteur/Co-rapporteur : Allemagne/ Norvège)

AMM : 4 avril 2008

Date de Commercialisation en France : 1^{er} février 2010

Indications, posologie, modalités d'administration

Le fentanyl, agoniste morphinomimétique pur, agit essentiellement sur les récepteurs morphiniques μ : ses principaux effets thérapeutiques sont analgésiques et sédatifs.

Effentora est réservé aux patients adultes cancéreux considérés comme tolérants au traitement de fond morphinique de la douleur chronique. Effentora est alors destiné au soulagement des accès douloureux paroxystiques (exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond) chez ces patients.

Le traitement doit être instauré et suivi par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des traitements morphiniques chez les patients atteints de cancer. Les médecins doivent prendre en compte le risque potentiel d'utilisation abusive du fentanyl.

Effentora se présente sous forme de comprimés effervescents ayant une dissolution rapide (14 à 25 minutes) et diffusant le principe actif par voie orotransmuqueuse : les comprimés sont à placer dans la partie supérieure de la cavité buccale (près d'une molaire entre la joue et la gencive). Le comprimé peut également être placé sous la langue. Les patients doivent être prévenus qu'il ne faut pas écraser ni couper les comprimés.

La dose optimale doit être déterminée pour chaque patient par titration progressive, sous surveillance médicale.

La dose initiale utilisée doit être de 100 µg, avec augmentation de la posologie si nécessaire, en utilisant des comprimés de 100 ou 200 µg.

Tout remplacement d'un autre produit contenant du fentanyl par Effentora doit donner lieu obligatoirement à une nouvelle titration dans la mesure où les différents produits ont des profils d'absorption différents.

Profil de sécurité d'emploi

Dans les conditions normales d'utilisation (AMM) :

Comme tous les morphiniques, Effentora est associé à un risque de **dépression respiratoire** (pouvant entraîner une apnée ou un arrêt respiratoire), la dépression circulatoire, l'hypotension et l'état de choc

Pour cette raison, Effentora est contre-indiqué chez les patients présentant une dépression respiratoire sévère ou une obstruction sévère des voies aériennes. De plus, la phase de titration doit être réalisée avec une prudence particulière chez les patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive ou d'une autre pathologie (par ex. : myasthénie grave) les prédisposant à une dépression respiratoire, et chez les patients présentant des signes d'hypertension intracrânienne ou des troubles de la conscience.

Les autres réactions indésirables très fréquentes incluent : étourdissements, nausées et réactions au site d'administration (douleur, ulcère, irritation...)

Autres risques potentiels et identifiés :

- **Risques identifiés**
 - Le mésusage (notamment le non respect des règles de titration lors de l'initiation du traitement, du changement de posologie ou du passage d'une forme de fentanyl à une autre),
 - l'abus (toxicomanie, injection), (une accoutumance et une dépendance physique et/ou psychologique sont susceptibles d'apparaître lors de l'administration répétée de morphiniques tels que le fentanyl.)
 - le détournement d'utilisation
 - Utilisation chez des patients naïfs aux opioïdes (non traités par un traitement morphinique pour la douleur de fond)
 - Exposition accidentelle chez l'adulte et l'enfant
- Risques potentiels
 - L'utilisation en dehors de l'indication de l'AMM (enfants < 18 ans, patients non cancéreux...)
 - Le surdosage (accidentel ou intentionnel) : la dose de fentanyl contenue dans Effentora peut être mortelle, en particulier en cas d'ingestion accidentelle par un enfant. Par conséquent, tous les comprimés doivent être conservés hors de la portée et de la vue des enfants et dans un endroit fermé à clé.
 - Erreur médicamenteuse

Mesures mises en place dans le cadre du plan de gestion de risque (PGR)

Le PGR européen, en complément de la pharmacovigilance classique, comprend :

- La sécurisation du produit et de l'accès au produit, pour lutter contre les risques précités, avec :
 - la mise en place d'un blister sécurisé « child proof » non attractif,
 - l'incitation des patients à garder le médicament dans un endroit fermé à clé et à rapporter les comprimés non utilisés à la pharmacie.
- Un plan de surveillance post commercialisation Européen :
 - En Allemagne : une étude non interventionnelle conduite depuis mars 2009. Prévue pour durer 3 ans et inclure 500 patients, elle doit renseigner sur les conditions réelles d'utilisation (traitement de fond opioïde associé, interactions médicamenteuses...) et les effets indésirables.
 - Au Royaume-Uni :
 - Une étude de sécurité post AMM dont le protocole est en cours de validation par l'EMA : il s'agit d'une cohorte prospective longitudinale, non-interventionnelle, multicentrique, de 600 patients traités pour la première fois par Effentora et recrutés par 100 spécialistes de la douleur et oncologues.
 - Une étude de surveillance des prescriptions par questionnaires auprès de médecins généralistes identifiés à partir de la base d'assurance maladie anglaise (NHS) afin d'étudier notamment l'usage hors AMM, les surdosages accidentels et autre mésusage.
- La réalisation d'une étude de phase IV, prospective multicentrique, chez 1120 patients répartis dans 8 pays européens, dont 200 en France, pour comparer l'efficacité de deux schémas de titration et dont les objectifs secondaires sont l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du produit. Parmi les paramètres de tolérance, les sorties d'étude pour mésusage, abus ou détournement d'Effentora seront documentés.
- La mise à disposition de document d'information des professionnels de santé et des patients :
 - Un guide destiné aux professionnels de santé visant à promouvoir le bon usage du médicament, à aider à la prescription et à la délivrance ainsi qu'à la prise en charge des patients,
 - Un guide destiné au patient et à son entourage.

Au niveau national, l'Afssaps a demandé :

- La restriction du cadre de prescription et de délivrance d'Effentora (statut de médicament stupéfiant) :
 - Prescription sur ordonnance sécurisée, durée maximale de prescription limitée à 28 jours,
 - Délivrance limitée à 7 jours (sauf mention expresse du prescripteur).
- La conduite d'une étude d'utilisation en France, dont le protocole sera validé par l'Afssaps, pour évaluer les conditions réelles d'utilisation.
- L'envoi d'une lettre d'information à l'ensemble des professionnels de santé concernés, afin de les informer des conditions de bon usage et des risques liés à l'utilisation de ce médicament.

En complément, Effentora sera intégré au suivi national renforcé de pharmacovigilance et d'addictovigilance. mis en place pour les autres spécialités à base de fentanyl.

L'Afssaps rappelle que **tout effet indésirable grave ou inattendu** susceptible d'être lié à la prise d'Effentora® doit être déclaré par les professionnels de santé au **Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV)** de rattachement géographique.

De même, **tout cas grave d'abus ou de pharmacodépendance** doit être déclaré par les professionnels de santé au **Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-Addictovigilance)** de rattachement géographique.

(Coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps www.afssaps.fr, ou dans le Dictionnaire Vidal).

Lien avec le RCP :

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/effentora/H-833-PI-fr.pdf>

Lien avec l'EPAR (European Public Assessment Report) :

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/effentora/effentora.htm>

Ont participé à la rédaction de la fiche : A de Verdelhan, C Saussier, C Messina-Gourlot (Afssaps)