

Avril 2010

Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique Instanyl® - Laboratoire Nycomed

Dénomination

Instanyl® 50 µg/dose, solution pour pulvérisation nasale (1 flacon de 10 doses de 100 µl)
Instanyl® 100 µg/dose, solution pour pulvérisation nasale (1 flacon de 10 doses de 100 µl)
Instanyl® 200 µg/dose, solution pour pulvérisation nasale (1 flacon de 10 doses de 100 µl)

Substance active

Fentanyl (citrate)

Statut d'enregistrement

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

AMM : 20 juillet 2009

Date de Commercialisation en France : avril 2010

Indications, posologie, modalités d'administration

Le fentanyl, agoniste morphinomimétique pur, agit essentiellement sur les récepteurs morphiniques μ : son effet thérapeutique principal est l'analgésie.

Instanyl est réservé aux patients adultes cancéreux considérés comme tolérants au traitement de fond morphinique de la douleur chronique. Instanyl 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.

La dose optimale doit être déterminée individuellement pour chaque patient par titration progressive, sous surveillance médicale : la dose initiale utilisée doit être d'une pulvérisation de 50 µg dans une narine, avec augmentation de la posologie si nécessaire, dans la gamme des dosages disponibles.

Dose quotidienne maximale : traitement de quatre épisodes d'accès douloureux paroxystiques, avec, pour chaque accès, deux pulvérisations espacées au moins de 10 minutes.

Les patients doivent attendre au moins 4 heures avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique par Instanyl.

Tout remplacement d'un autre produit contenant du fentanyl par Instanyl 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

Le profil de sécurité d'emploi d'Instanyl a principalement été déterminé sur la base des résultats de deux études pivotales, croisées, randomisées, en double aveugle, versus placebo, menées sur 279 patients cancéreux adultes (32 à 86 ans) tolérant aux opioïdes et présentant des accès douloureux paroxystiques.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont les effets attendus avec les opioïdes, à savoir : somnolence, céphalées, vertiges, nausées, vomissements.

Comme tous les morphiniques, Instanyl est associé à un risque de **dépression respiratoire** (qui peut entraîner un arrêt respiratoire), d'hypotension et d'état de choc.

Pour cette raison, Instanyl est contre-indiqué chez les patients présentant une dépression respiratoire sévère ou une obstruction pulmonaire sévère. 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 pathologie les prédisposant à une dépression respiratoire (par ex. : myasthénie grave), ainsi que chez les patients présentant des troubles hépatiques

ou rénaux et chez les patients présentant des signes d'augmentation de la pression intracrânienne ou des troubles de la conscience.

Autres risques potentiels identifiés :

Risques liés à l'utilisation du dispositif de pulvérisation (notamment surdosage accidentel par le patient ou un tiers)

En cas d'exposition accidentelle, la dose de fentanyl contenue dans Instanyl peut être mortelle, en particulier chez l'enfant.

Mésusage :

- Utilisation hors AMM (patients naïfs aux opioïdes, enfants < 18 ans, patients non cancéreux...)
- Non respect des règles de titration lors de l'initiation du traitement (y compris chez les patients traités par d'autres formes de fentanyl) ou du changement de posologie.
- l'abus et la dépendance (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

Réactions locales

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.

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 présentation du flacon dans un emballage extérieur avec sécurité enfant,
 - l'incitation des patients à garder le médicament hors de la portée et de la vue des enfants et à rapporter les flacons utilisés ou non utilisés à la pharmacie (en raison de la quantité résiduelle de fentanyl).
- La réalisation d'une étude sur les bases de données médicales de 5 pays européens (Danemark, Suède, Finlande, Pays Bas et Royaume Uni) afin d'évaluer les conditions de prescription et d'utilisation d'Instanyl (protocole LINUS). Cette étude collectera les données de tout patient recevant une prescription d'Instanyl depuis la commercialisation et jusqu'à fin 2012.
- Une étude de surveillance post-AMM transversale sera conduite en France auprès d'un échantillon de pharmacies d'officine afin d'évaluer un éventuel mésusage (protocole PIUS).
- La mise à disposition de documents d'information, validés par l'Afssaps :
 - o 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,
 - o Un carnet de bord pour le patient.

Au niveau national, l'Afssaps a demandé :

- La restriction du cadre de prescription et de délivrance d'Instanyl (statut de médicament stupéfiant) :
 - o Prescription sur ordonnance sécurisée, durée maximale de prescription limitée à 28 jours,
 - o Délivrance limitée à 7 jours maximum.
- 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, Instanyl 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'Instanyl 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/instanyl/emea-combined-h959fr.pdf>

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

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

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