

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
4 mars 2015

**INSTANYL 50 µg/dose, solution pour pulvérisation nasale**

1 flacon en verre de 1,8 ml avec pompe doseuse (CIP : 34009 397 118 7 4)

**INSTANYL 100 µg/dose, solution pour pulvérisation nasale**

1 flacon en verre de 1,8 ml avec pompe doseuse (CIP : 34009 397 119 3 5)

**INSTANYL 200 µg/dose, solution pour pulvérisation nasale**

1 flacon en verre de 1,8 ml avec pompe doseuse (CIP : 34009 397 120 1 7)

Laboratoire TAKEDA

DCI	Fentanyl (citrate de)
Code ATC (2015)	N02AB03 (opioïde)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indication concernée	<p>« 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.</p> <p>Les patients sous traitement de fond opioïde sont ceux prenant au moins 60 mg/jour de morphine par voie orale, au moins 25 µg/heure de fentanyl transdermique, au moins 30 mg/jour d'oxycodone, au moins 8 mg/jour d'hydromorphone par voie orale ou une dose équianalgésique d'un autre opioïde pendant une durée d'au moins une semaine. »</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure)	Date initiale : 20 juillet 2009 (procédure centralisée) Rectificatifs : <ul style="list-style-type: none"><li>• CHMP 20 juillet 2011 : ajout d'un effet indésirable de fréquence inconnue : hallucinations,</li><li>• CHMP 21 mars 2013 : faisant suite à une évaluation des PSUR, ajout d'un effet indésirable de fréquence inconnue : perforation de la cloison nasale,</li><li>• RCP du 28 février 2014, faisant suite à une évaluation par le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), des modifications du RCP communes à toutes les spécialités à base de fentanyl ont été apportées (cf. rubrique 4.2).</li></ul>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Stupéfiant Prescription limitée à 28 jours Délivrance fractionnée à 7 jours Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.  Ces spécialités font l'objet d'un PGR

Classement ATC	2015 N : Système nerveux N02 : Analgésiques N02A : Opioïdes N02A B : Dérivés de la phénylpipéridine N02A B03 : Fentanyl
----------------	--

## 02 CONTEXTE

---

Examen des spécialités inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par arrêté du 09/04/2010 (JO du 15/04/2010).

La Commission de la transparence a émis, en date du 13 janvier 2010, un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux d'INSTANYL avec un Service Médical Rendu important et une absence d'Amélioration de Service Médical Rendu (ASMR V) par rapport aux morphiniques d'action rapide indiqués dans la prise en charge des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes utilisant des morphiniques pour traiter des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

Il s'agit de la première demande de renouvellement des spécialités de la gamme INSTANYL.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 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/jour de morphine par voie orale, au moins 25 µg/heure de fentanyl transdermique, au moins 30 mg/jour d'oxycodone, au moins 8 mg/jour d'hydromorphone par voie orale ou une dose équianalgésique d'un autre opioïde pendant une durée d'au moins une semaine. »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

Rappel des données attendues listées dans le précédent avis de la Commission :

Aucune demande d'étude post-inscription n'avait été formulée par la Commission dans l'avis d'inscription du 13 janvier 2010 des spécialités INSTANYL.

L'avis rendu par la Commission pour une autre spécialité à base de fentanyl (PECFENT) le 16 février 2011, précisait : « La commission de la transparence est préoccupée par les risques de mésusage et d'usage détourné avec les spécialités à base de fentanyl administrées par voie intranasale (cf. PGR européen). Elle souhaite donc disposer, dans un délai d'un an, de données d'utilisation de ces spécialités (Pecfent et **Instanyl**). Elle sollicite à ce titre les caisses d'assurance maladie et les laboratoires, le cas échéant. »

De plus, dans le cadre du PGR étaient attendues :

- « Une étude d'utilisation dans différents pays européens dont la France pour définir un profil utilisateur.
- Une étude de surveillance afin de permettre d'identifier de façon précoce les occurrences inattendues dont celles liées à une utilisation abusive (« *Nose study* » : évaluation de la tolérance nasale). »

Nouvelles données disponibles :

Depuis le dernier examen par la Commission de la transparence, le laboratoire a réalisé deux études observationnelles afin d'évaluer INSTANYL en situation réelle d'utilisation. De plus, afin de répondre aux engagements post-AMM, une étude sur la tolérance nasale d'INSTANYL a été menée ainsi que 2 études d'utilisation.

## 04.1 Efficacité

### ▮ Le laboratoire a réalisé deux études observationnelles :

- une étude prospective de cohorte (Kongsgaard et col, 2014<sup>1</sup>), réalisée dans 7 pays<sup>2</sup> européens (dont la France) entre le 28 décembre 2009 et le 19 avril 2012<sup>3</sup> d'une durée de 3 mois, afin de suivre des patients déjà traités pour des douleurs chronique d'origines cancéreuses par un traitement de fond opioïde, et chez qui un traitement par INSTANYL était instauré. L'objectif était d'étudier la titration des doses d'INSTANYL ainsi que la répartition des différentes doses. Un total de 309 patients a été inclus dans l'étude, parmi lesquels 107 patients (34,6%) ont terminé l'étude, 72 patients (23,3%) sont décédés, et 47 patients (15,2%) pour lesquels l'efficacité a été insuffisante. La titration d'INSTANYL a été un succès<sup>4</sup> (critère principal) chez 84,5% des patients et pour la moitié d'entre eux à la plus faible dose (50 µg).
- l'étude GENISIS<sup>5</sup> : prospective ouverte réalisée en Allemagne afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'INSTANYL chez des patients cancéreux ayant des accès douloureux paroxystiques malgré un traitement de fond opioïde. Un total de 556 ADP (Accès Douloureux Paroxystique) a été documenté. Les patients étaient âgés en moyenne de 62 ans et avaient en moyenne 3 ADP par jour. Les deux-tiers des patients n'avaient pas d'antécédent de traitement pour leurs ADP. L'intensité moyenne de la douleur, mesurée par une échelle numérique de notation comportant 11 scores (0 étant l'absence de douleur et 10 la douleur la plus intense imaginable), était de 5,6 et l'intensité moyenne maximale de 8,3. Par rapport à l'inclusion, l'intensité maximale des ADP était améliorée par le traitement par INSTANYL : l'intensité maximale de la douleur moyenne était de 8,3 pour les ADP antérieurs au traitement par INSTANYL, de 6,7 immédiatement avant la prise du traitement et de 3,4 après le traitement. La dose utilisée le plus souvent selon les données des patients a été 100 µg (52,2% des patients), suivie de 50 µg (44,8%) et enfin 200 µg (3,0%). La qualité de vie s'est améliorée chez 92% des patients.

### ▮ Le laboratoire a également fait état de données issues de la littérature :

- une étude italienne ouverte (Mercadante et al<sup>6</sup>) qui a comparé 2 formulations intranasales de fentanyl (INSTANYL versus PECFENT) aux dosages commercialisés en France (50 µg, 100 µg, 200 µg pour INSTANYL et 100 µg, 400 µg pour PECFENT)
- deux méta-analyses en réseau<sup>7,8</sup> ayant étudié l'efficacité des différents traitements des ADP et qui ont confirmé l'efficacité du fentanyl transmuqueux,
- une revue systématique Cochrane<sup>9</sup> de l'ensemble des essais cliniques randomisés comparatifs publiés entre 2005 et février 2013 qui ont étudié les différents opiacés indiqués pour le traitement des ADP et qui a confirmé l'efficacité du fentanyl transmuqueux.

**▮ En conclusion, les résultats de ces études ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission ; ils confirment l'efficacité du fentanyl transmuqueux pour le traitement des accès douloureux paroxystiques des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.**

<sup>1</sup> Kongsgaard UE, Eeg M, Greisen H. The use of Instanyl in the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a 3-month observational, prospective, cohort study. Support Care cancer 2014;22:1655-62.

<sup>2</sup> Danemark, France, Grèce, Irlande, Norvège, Suède et Royaume-uni.

<sup>3</sup> Date de déclaration de commercialisation d'INSTANYL en France : 28/04/2010 et 23/11/2011 (récipient unidose).

<sup>4</sup> Un succès était défini par l'atteinte d'une dose d'entretien.

<sup>5</sup> Ueberall MA, Maier BO, Nolte T (2014) Efficiency of Intranasal Fentanyl in Patients with Breakthrough Cancer Pain in Daily Practice – Results of the German Non-Interventional Study with Instanyl® (GENISIS). Glob J Anesthesiol 1(1): 104.

<sup>6</sup> Mercadante S, Prestia G, Adile C, Casuccio A. Intranasal Fentanyl Versus Fentanyl Pectin Nasal Spray for the Management of Breakthrough Cancer Pain in Doses Proportional to Basal Opioid Regimen. J Pain 2014;15(6):602-7.

<sup>7</sup> Vissers D, Stam W, Nolte T, Lenre M, Jansen J. Efficacy of intranasal fentanyl spray versus other opioids for breakthrough pain in cancer. Curr Med Res Opin 2010;26:1037-45.

<sup>8</sup> Zeppetella G, Davies A, Eijgelshoven I, Jansen JP. A Network Meta-Analysis of the Efficacy of Opioid Analgesics for the Management of Breakthrough Cancer Pain Episodes. J Pain Symptom Manage 2014;47(4):772-85.

<sup>9</sup> Zeppetella G, Davies AN. Opioids for the management of breakthrough pain in cancer patients. Cochrane Database Syst Rev. 2013;10:CD004311.

## 04.2 Tolérance

► Le laboratoire a présenté les résultats de l'étude NOSE 400 évaluant la tolérance nasale des dosages actuellement commercialisés d'INSTANYL. Cette étude faisait partie des engagements post-AMM.

### Etude de la tolérance nasale NOSE 400 (non publiée) :

Il s'agit d'une étude réalisée dans le cadre de l'AMM et comportant 2 phases :

- une phase de titration de dose, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo et en cross-over destinée à évaluer l'efficacité d'une dose de 400 µg de fentanyl (ce dosage ne disposant pas d'une AMM, cette phase de l'étude n'est pas décrite),
- une phase d'évaluation de la tolérance nasale des différents dosages (de 50 µg à 400 µg), pendant laquelle les patients étaient traités de manière ouverte par INSTANYL.

L'évaluation de la tolérance nasale reposait sur un examen clinique des cavités nasales par un otorhinolaryngologiste réalisé avant la phase de titration et après les 12 semaines de traitement par INSTANYL. La rhinoscopie devait rechercher tout changement de couleur de la muqueuse, les signes d'inflammation, l'irritation, les ulcérations, la sécheresse, l'écoulement, les gonflements, les signes d'œdème, les épistaxis, les nécroses et toute autre anomalie. Les observations étaient cotées sur une échelle à 4 niveaux (0 : absence, 1 : légère, 2 : modérée, 3 : sévère). Une différence de score entre le score initial et le score en fin d'étude était considérée comme une aggravation.

Un total de 46 patients (âge médian 61 ans) a constitué la population d'étude de la tolérance. Les signes qui ont été le plus fréquemment aggravés par rapport à l'état initial, quelle que soit l'imputabilité du traitement, ont été des gonflements et des œdèmes (n=9 chacun, incidence [IC<sub>95%</sub>]: 0,17 [0,07; 0,27]). Les signes ou anomalies qui ont été le plus fréquemment aggravés et jugés imputables au traitement ont été des changements de couleur de la muqueuse (n=5, incidence [IC<sub>95%</sub>]: 0,09 [0,02 ; 0,17]) et augmentation des sécrétions (n=5, incidence [IC<sub>95%</sub>]: 0,10 [0,02 ; 0,18]). Seuls 3 patients ont eu une aggravation de signes ou d'anomalies passant « d'absent à léger » à « modéré ou sévère », ils étaient le plus souvent jugés imputables au traitement par INSTANYL.

Concernant les effets indésirables relevés au cours de cette étude, il s'agissait de ceux mentionnés dans le RCP ; les EI les plus fréquents étant globalement nausées (32,6%), étourdissements (21,7%) et vomissements (13,0%).

En conclusion, l'analyse des résultats de l'étude NOSE n'a pas conduit l'EMA à modifier le rapport bénéfice/risque d'INSTANYL, toutefois la surveillance de la tolérance locale est poursuivie dans le cadre du Plan de Gestion des Risques.

► L'analyse des résultats du suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance des spécialités à base de fentanyl transmuqueux couvrant une période de 16 mois (du 1er août 2011 au 31 décembre 2012) a mis en évidence une augmentation des cas de mésusage (utilisations hors indications cancéreuse, traitement de fond inexistant ou insuffisant, doses prescrites excessives, abus et pharmacodépendance). Ceci a conduit l'ANSM à publier le 25 septembre 2013, un rappel des effets indésirables et de la nécessité de respecter les indications des spécialités à base de fentanyl transmuqueux (Point d'Information<sup>10</sup>)

<sup>10</sup> Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Fentanyl transmuqueux : Rappel de ses effets indésirables et de la nécessité de bien respecter ses indications - Point d'Information. 25 septembre 2013. Accessible à l'adresse : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Fentanyl-transmuqueux-Rappel-de-ses-effets-indesirables-et-de-la-necessite-de-bien-respecter-ses-indications-Point-d-Information>.

► L'analyse des données de pharmacovigilance (PSUR) des spécialités à base de fentanyl transmuqueux par le Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) en décembre 2013<sup>11</sup> a entraîné les modifications de RCP suivantes:

- Compte-tenu du risque connu de dépression respiratoire, d'abus et de dépendance : introduction de deux nouvelles contre-indications : « Patients non traités par un traitement de fond morphinique, en raison d'un risque accru de dépression respiratoire, et traitement de la douleur aiguë autre que les accès douloureux paroxystiques ».
- Après analyse des données disponibles concernant les bradycardies et les bradyarythmies : à la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » renforcement de la précaution d'emploi en cas de bradycardie,
- Compte-tenu d'une co-prescription fréquente du fentanyl à des médicaments qui affectent les systèmes de neurotransmission sérotoninergique : à la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », ajout du syndrome sérotoninergique,
- Le fentanyl ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement, de plus, compte-tenu de l'absence de données et de la demi-vie du fentanyl, un délai d'au moins 48 heures après la dernière administration du fentanyl et la reprise de l'allaitement est précisé,
- les effets indésirables suivants ont été mentionnés : chute, diarrhée, fatigue, malaise, œdème périphérique, convulsions, hallucinations.
- Les données de sécurité préclinique ont été mise à jour.

Ces modifications sont détaillées en Annexe.

► L'analyse complémentaire des données du dernier PSUR couvrant la période du 1<sup>er</sup> mai 2013 au 30 avril 2014 n'a pas fait apparaître de nouveau signal de tolérance.

**► Au total, l'ensemble des données de tolérance disponibles ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.**

## 04.3 Données d'utilisation et de prescription

► Le laboratoire a présenté les résultats de deux études post-commercialisation incluses dans le PGR européen :

- l'étude d'utilisation LINUS utilisant 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.
- l'étude PIUS de surveillance post-AMM transversale réalisée en France auprès d'un échantillon de pharmacies d'officine afin d'évaluer un éventuel mésusage.

### Etude d'utilisation LINUS (non publiée):

Cette étude réalisée dans 5 pays d'Europe a croisé les bases de données de prescriptions avec des bases de données décrivant les diagnostics afin d'identifier les prescriptions en dehors des indications d'INSTANYL. Les prescriptions des autres spécialités à base de fentanyl transmuqueux indiquées pour le traitement des ADP (ACTIQ, ABSTRAL et EFFENTORA) ont aussi été étudiées.

Au total, 2 299 patients ayant une prescription d'INSTANYL ont été identifiés. En termes de non-respect de l'indication, les divergences majeures avec l'AMM ont été les suivantes :

- diagnostic récent de cancer non retrouvé (40,5% des patients traités par INSTANYL)
- absence de traitement de fond opioïde (12,0% des patients traités par INSTANYL)

Des résultats similaires ont été retrouvés avec les autres spécialités.

Il convient toutefois de souligner qu'un risque de surestimation de la proportion de le patients traités sans diagnostic de cancer ne peut être écarté compte tenu du fait que la base de données hollandaise (qui a fourni 50% des données de l'étude et 60% de celles d'INSTANYL) couvrait

<sup>11</sup> European Medicines Agency. , Scientific conclusions and grounds recommending the variation to the terms of the marketing authorization. Accessible à l'adresse : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Scientific\\_Conclusion/human/000959/WC500165367.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Conclusion/human/000959/WC500165367.pdf)

uniquement les diagnostics de cancer accompagnés d'une hospitalisation (pas de prise en compte des diagnostics de cancer chez les patients traités uniquement en ambulatoire).

#### Etude française PIUS de surveillance post-AMM (non publiée) :

L'étude PIUS était une enquête transversale observationnelle destinée à évaluer le mésusage potentiel ainsi que les abus et les détournements déclarés par les patients traités par INSTANYL en situation réelle d'utilisation. Cette enquête a été réalisée en France entre juillet 2011 et novembre 2012 dans les pharmacies d'officine, les questionnaires étaient remis aux patients au moment de la délivrance du médicament et il leur était demandé de le remplir. Un total de 9 980 questionnaires a été distribué, 320 questionnaires remplis ont été collectés parmi lesquels 272 étaient évaluables (48 questionnaires non évaluables correspondaient presque exclusivement à des patients ayant déjà rempli un premier questionnaire).

Au total, 41,2% des patients n'ont pas déclaré avoir un cancer, et 14,8% n'ont pas déclaré avoir de traitement de fond opioïde.

Le mésusage par le patient était très fréquent (87% des patients). Chez les patients cancéreux, il s'agissait soit d'une utilisation d'INSTANYL pour une douleur chronique (47%) soit du non-respect d'un intervalle de 2 heures entre deux traitements (44%), ou, du non-respect d'un délai de 10 minutes entre 2 doses (29%), ou de l'utilisation de plus de 3 ou 4 doses pour traiter un épisode (27%) ou bien du traitement de plus de 4 épisodes par jour (22%).

Les abus et les détournements ont été déclarés par respectivement 21 (7,7%) et 2 (0,7%) patients.

Les auteurs (l'unité INSERM de pharmaco-épidémiologie de l'Université Bordeaux Segalen) ont souligné comme réserves à l'interprétation des résultats de cette étude :

- le très faible taux de collecte des questionnaires (9 980 questionnaires distribués et seulement 272 évaluables),
- la possible non représentativité du groupe des patients souffrant de cancer et traités par INSTANYL en raison du faible taux de participation et d'un âge moyen des patients de l'étude, inférieur à celui attendu,
- la possible mésinterprétation des questions par les patients. En effet, les questionnaires étaient remplis par les patients, sans contrôle de compréhension par un professionnel de santé.

► Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2014), le nombre annuel de prescriptions d'INSTANYL est de 7 387. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas une analyse qualitative des données.

► Une exploitation de la base EGB concernant le fentanyl transmuqueux (ensemble des spécialités) a été réalisée sur la période de janvier 2009 à juillet 2011. Elle a montré que 8 prescriptions initiales sur 10 étaient rédigées par un médecin libéral dont 88% étaient des médecins généralistes. Un patient sur 5 débutait un traitement par fentanyl transmuqueux sans antécédents de traitement analgésique opioïde et seuls 50% des patients étaient en ALD pour une pathologie tumorale.

► **En conclusion, l'ensemble des données d'utilisation disponibles pour INSTANYL dont les résultats de deux études réalisées dans le cadre du PGR ont mis en évidence un mésusage avec non-respect des indications par les prescripteurs, absence de traitement de fond opioïde et non-respect des conditions d'utilisations par les patients. Ceci explique la lettre aux prescripteurs éditée par l'ANSM en décembre 2013 et le renforcement du RCP.**

**L'évaluation de l'impact des mesures de minimisation du risque mises en œuvre est prévue et est en cours.**

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le traitement des accès douloureux paroxystiques et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>12</sup>.

Depuis la dernière évaluation par la Commission le 13 janvier 2010, la place d'INSTANYL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 13 janvier 2010 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les douleurs intenses accompagnant les cancers entraînent une dégradation très marquée de la qualité de vie.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Leur rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques qui sont les autres spécialités à base de fentanyl par voie transmuqueuse.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de première intention chez les patients dont la douleur chronique est stabilisée sous opioïdes.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par INSTANYL reste important dans l'indication de l'AMM.**

### 05.2 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.**

**▶ Taux de remboursement proposé : 65%**

#### ▶ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. Compte tenu des restrictions d'administration à respecter (maximum de 8 pulvérisations par jour, intervalle d'au moins 10 minutes entre chaque pulvérisation), le flacon pourrait comporter un compteur de doses et un système de blocage des doses avec période réfractaire (temps minimal imposé entre deux pulvérisations).

---

<sup>12</sup> HAS fiche de bon usage. Les médicaments des accès douloureux paroxystiques du cancer ; 2013.

## Annexe : Tableau récapitulatif des modifications de RCP.

20 juillet 2009	23 avril 2014
<p>4.3 Contre-indications Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.</p> <p><del>Utilisation chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement opioïde.</del></p> <p>Dépression respiratoire sévère ou obstruction sévère des voies aériennes. Radiothérapie antérieure du visage. Épisodes récurrents d'épistaxis (voir rubrique 4.4).</p>	<p>4.3 Contre-indications Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6. <b>Patients non traités par un traitement de fond morphinique, en raison d'un risque accru de dépression respiratoire.</b> <b>Traitement de la douleur aiguë autre que les accès douloureux paroxystiques.</b></p> <p>Dépression respiratoire sévère ou obstruction sévère des voies aériennes. Radiothérapie antérieure du visage. Épisodes récurrents d'épistaxis (voir rubrique 4.4).</p>
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Dépression respiratoire</u> <del>Comme avec tous les opioïdes puissants,</del> 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, ce qui réduit le risque de cet effet chez ces patients. L'utilisation concomitante de dépresseurs du système nerveux central peut accroître le risque de dépression respiratoire (voir rubrique 4.5). <u>Pathologie pulmonaire chronique</u> 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 et augmenter la résistance des voies aériennes. <u>Insuffisance rénale ou hépatique</u> 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. <u>Augmentation de la pression intracrânienne</u> 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.</p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Dépression respiratoire</u></p> <p>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, ce qui réduit le risque de cet effet chez ces patients. L'utilisation concomitante de dépresseurs du système nerveux central peut accroître le risque de dépression respiratoire (voir rubrique 4.5). <u>Pathologie pulmonaire chronique</u> 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 et augmenter la résistance des voies aériennes. <u>Insuffisance rénale ou hépatique</u> 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. <u>Augmentation de la pression intracrânienne</u> 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.</p>

20 juillet 2009	23 avril 2014
<p>Instanyl doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une tumeur cérébrale ou un traumatisme crânien.</p> <p><u>Pathologie cardiaque</u> Le fentanyl peut provoquer une bradycardie. Le fentanyl doit donc être administré avec précaution chez les patients présentant <del>une bradycardie</del> <b>une bradycardie</b>.</p> <p>Les opioïdes peuvent provoquer une hypotonie, en particulier chez les patients en hypovolémie. Instanyl doit donc être utilisé avec précaution chez les patients présentant une hypotonie et/ou une hypovolémie.</p> <p><u>Etat de la muqueuse nasale</u> 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.</p> <p><u>Rhume</u> 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.</p> <p><u>Risque d'utilisation abusive et de dépendance</u></p>	<p>Instanyl doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une tumeur cérébrale ou un traumatisme crânien.</p> <p><u>Pathologie cardiaque</u> Le fentanyl peut provoquer une bradycardie. Le fentanyl doit donc être utilisé avec prudence chez les patients présentant <b>des antécédents de bradycardie ou une bradycardie préexistante</b>.</p> <p>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.</p> <p><u>Syndrome sérotoninergique</u> <b>Il est conseillé de faire preuve de prudence lorsqu'Instanyl est administré en association avec des médicaments qui affectent les systèmes de neurotransmission sérotoninergique.</b> <b>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 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.</b> <b>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).</b> <b>En cas de suspicion de syndrome sérotoninergique, il convient d'arrêter le traitement par Instanyl.</b></p> <p><u>Etat de la muqueuse nasale</u> 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.</p> <p><u>Rhume</u> 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.</p> <p><u>Risque d'utilisation abusive et de dépendance</u></p>

20 juillet 2009	23 avril 2014
<p>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 est rare dans le cadre de l'utilisation thérapeutique des opioïdes dans les douleurs d'origine cancéreuse.</p> <p><u>Symptômes de sevrage</u></p> <p>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).</p> <p><del>Traitement par d'autres médicaments administrés par voie nasale</del>  <del>Lors de l'instauration du traitement par Instanyl, d'autres voies d'administration doivent être envisagées en cas de traitement simultané de maladies concomitantes pouvant être traitées par voie nasale.</del></p>	<p>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 est rare dans le cadre de l'utilisation thérapeutique des opioïdes dans les douleurs d'origine cancéreuse.</p> <p><u>Symptômes de sevrage</u></p> <p>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).</p>
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p>	<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>AJOUT</p> <p><b>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.</b></p>
<p>4.6 Grossesse et allaitement</p> <p>...</p> <p>Le fentanyl est excrété dans le lait maternel et peut entraîner une sédation et une dépression respiratoire chez l'enfant allaité. Le fentanyl ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement, <del>sauf si les bénéfices attendus pour la mère justifient les risques potentiels pour la mère et l'enfant.</del></p>	<p>4.6 Fécondité, grossesse et allaitement</p> <p>...</p> <p>Allaitement</p> <p>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 <b>et celui-ci ne doit pas reprendre moins de 48 heures après la dernière administration du fentanyl.</b></p>
<p>4.8 Effets indésirables</p>	<p>4.8 Effets indésirables</p> <p>...</p> <p>Effets indésirables fréquents et peu fréquents : <u>sans changement.</u></p> <p>Ajout des effets indésirables de <b>fréquence inconnue</b> suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Affections psychiatriques : hallucinations ;</b></li> <li>- <b>Troubles du système nerveux : convulsions ;</b></li> <li>- <b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : perforation de la cloison nasale ;</b></li> <li>- <b>Affections gastro-intestinales : diarrhée ;</b></li> <li>- <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</b></li> </ul>

<b>20 juillet 2009</b>	<b>23 avril 2014</b>
	fatigue, malaise, œdème périphérique ; - Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : chute.