

Citrate de fentanyl par voie nasale



INSTANYL®
DoseGuard

**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). 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.

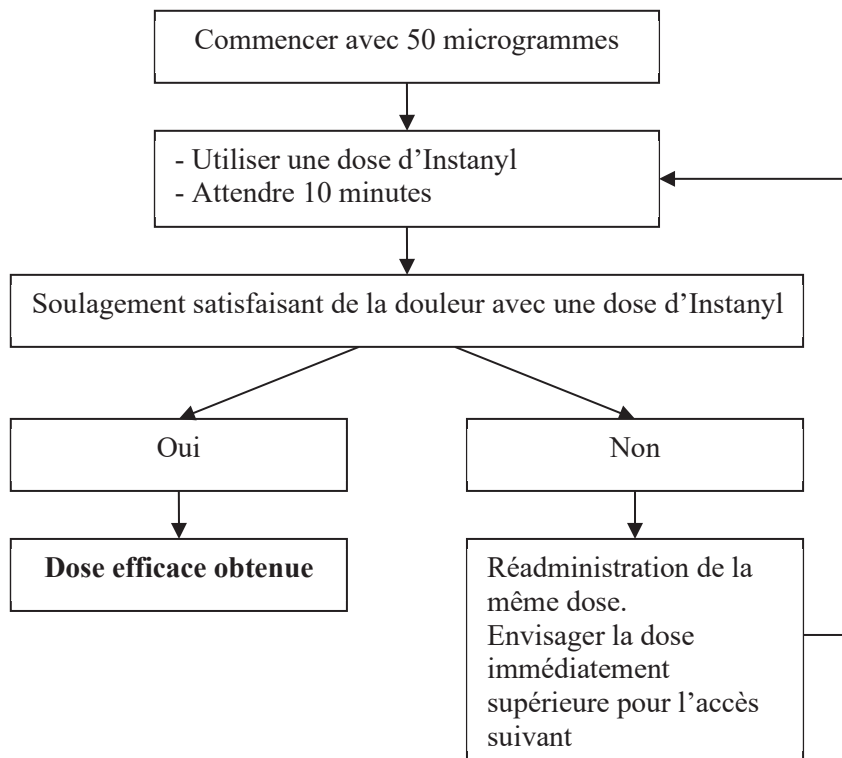
Lors de la titration et du traitement d'entretien, les patients doivent attendre 4 heures avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique par Instanyl. De façon exceptionnelle, lorsqu'un nouvel accès douloureux survient plus tôt, les patients peuvent le traiter avec Instanyl mais doivent attendre 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.

Durée et objectifs du traitement

Avant l'instauration du traitement par Instanyl, une stratégie thérapeutique comprenant la durée et les objectifs du traitement, doivent être convenus avec le patient, conformément aux lignes directrices relatives à la prise en charge de la douleur. Pendant le traitement, des contacts fréquents doivent avoir lieu entre le médecin et le patient afin d'évaluer la nécessité de poursuivre le traitement, d'envisager l'arrêt du traitement et d'ajuster les doses si nécessaire. En l'absence d'un 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).

Instanyl ne doit pas être utilisé plus longtemps que nécessaire.

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

En raison des risques, associés à l'exposition accidentelle, au mésusage et à l'abus, pouvant avoir une issue fatale les patients et leurs aidants doivent être informés qu'ils doivent conserver Instanyl dans un endroit sûr et sécurisé, inaccessible à d'autres personnes.

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.

Risques en cas d'administration concomitante de sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés

L'utilisation concomitante d'Instanyl et de sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès du patient. Compte tenu de ces risques, la prescription concomitante de ces sédatifs devra être réservée aux patients chez lesquels les alternatives thérapeutiques ne sont pas possibles. S'il est décidé de prescrire Instanyl en concomitance avec des sédatifs, la dose efficace la plus faible devra être utilisée, et la durée du traitement devra être la plus courte possible. Les patients devront être étroitement surveillés en vue de déceler d'éventuels signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation. À cet égard, il est fortement recommandé d'informer le patient et le personnel soignant de la nécessité d'être attentif à ces symptômes (voir rubrique 4.5).

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.

Tolérance et 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.

L'utilisation répétée d'Instanyl peut induire un trouble lié à l'usage d'opioïdes (TUO). Une dose plus élevée et une durée plus longue du traitement par opioïdes peuvent augmenter le risque de développer un 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).

Avant l'instauration du traitement par Instanyl et pendant le traitement, les objectifs du traitement et un plan d'arrêt doivent être convenus en accord le patient (voir rubrique 4.2). Avant et pendant le traitement, le patient doit également être informé des risques et des signes de TUO. En cas d'apparition de ces signes, les patients doivent être invités à contacter leur médecin.

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 avec d'autres dépresseurs du système nerveux central (opioïdes, sédatifs, hypnotiques, anesthésiques généraux, phénothiazines, tranquillisants, antihistaminiques sédatifs ou alcool), de myorelaxants et de gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline), peut potentialiser les effets dépresseurs de chaque produit : hypoventilation, hypotension, sédation profonde, dépression respiratoire, 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'administration concomitante d'opioïdes et de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'effet additif dépresseur sur le SNC. La posologie et la durée du traitement concomitant devront être limitées (voir rubrique 4.4).

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 ($\geq 1/10$); 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 du système immunitaire			Choc anaphylactique, réaction anaphylactique, hypersensibilité
Affections psychiatriques		Insomnie	Hallucinations, délire, 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, tolérance au médicament
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.

Description de certains effets indésirables

Tolérance

La tolérance peut se développer lors d'une utilisation répétée.

Pharmacodépendance

L'utilisation répétée d'Instanyl peut entraîner une dépendance aux médicaments (pharmacodépendance), même à des doses thérapeutiques. Le risque de pharmacodépendance peut varier selon les facteurs de risque propres au patient, de la posologie et de la durée du traitement par opioïdes (voir rubrique 4.4).

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. Une leucoencéphalopathie toxique a également été observée lors d'un surdosage en fentanyl.

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 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 réalisée 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 purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 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

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

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

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

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

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

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

Instanyl 50 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale DoseGuard
EU/1/09/531/023-025

Instanyl 100 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale DoseGuard
EU/1/09/531/027-029

Instanyl 200 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale DoseGuard
EU/1/09/531/031-033

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>