



---

# MISE AU POINT SUR L'UTILISATION DU FENTANYL TRANSMUQUEUX

Chez le patient présentant des douleurs d'origine  
cancéreuse

---

## Version Courte

Philippe Poulain<sup>1</sup>, Nathalie Michenot<sup>2</sup>, Didier Ammar<sup>3</sup>, Claire Delorme<sup>4</sup>, Thierry Delorme<sup>5</sup>, Bertrand Diquet<sup>6</sup>, Marilène Filbet<sup>7</sup>, Philippe Hubault<sup>6</sup>, Nicolas Jovenin<sup>8</sup>, Ivan Krakowski<sup>9</sup>, Jean-François Morere<sup>10</sup>, Sylvie Rostaing<sup>11</sup>, Alain Serrie<sup>12</sup>.

Groupe de Médecins Experts nommés par l'Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support (AFSOS), la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD) et la Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs (SFAP), sous la présidence de Philippe Poulain.

<sup>1</sup>Polyclinique de l'Ormeau - Tarbes, <sup>2</sup>Hôpital André Mignot - Le Chesnay, <sup>3</sup>Institut Paoli Calmette - Marseille, <sup>4</sup>CH - Bayeux, <sup>5</sup>Institut Curie - Paris, <sup>6</sup>CHU - Angers, <sup>7</sup>CH Lyon Sud - Pierre Bénite, <sup>8</sup>Institut Jean Godinot - Reims, <sup>9</sup>Centre Alexis Vautrin - Nancy, <sup>10</sup>CHU Avicenne - Bobigny, <sup>11</sup>CHU Saint Antoine - Paris, <sup>12</sup>CHU Lariboisière - Paris.

30 septembre 2011

Le fentanyl absorbé par voie transmuqueuse est indiqué pour le traitement des accès douloureux paroxystiques.

Cinq formes galéniques de citrate de fentanyl absorbé par voie transmuqueuse sont actuellement commercialisées en France :

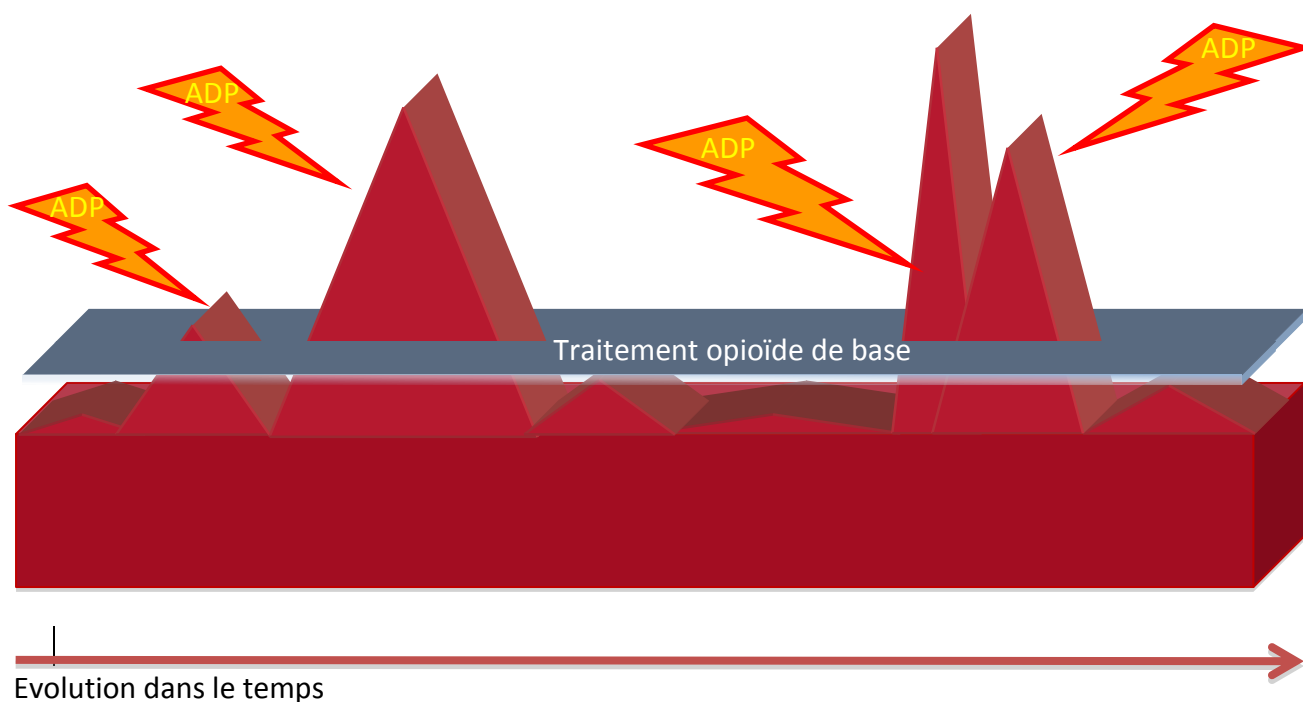
- **Actiq®** = citrate de fentanyl sous forme de comprimé avec dispositif pour application buccale. Les unités sont dosées à 200, 400, 600, 800, 1 200 ou 1 600 µg fournies en boîtes de 3 ou 30 unités.
- **Abstral®** = citrate de fentanyl sous forme de comprimé sublingual. Les comprimés sont dosés à 100, 200, 300, 400, 600, 800 µg fournis en boîtes de 10 ou 30 comprimés.
- **Effentora®** = citrate de fentanyl sous forme de comprimé gingival. Les comprimés sont dosés à 100, 200, 400, 600, 800 µg fournis en boîtes de 4 ou 28 comprimés.
- **Instanyl®** = citrate de fentanyl sous forme de solution pour pulvérisations nasales. Les flacons pulvérisateurs sont dosés à 50, 100, 200 µg/dose. Flacons monodoses et flacons contenant 10, 20 ou 40 doses.
- **Pecfent®** = citrate de fentanyl sous forme de solution pour pulvérisations nasales. Les flacons pulvérisateurs sont dosés à 100 et 400 µg/dose. Flacons avec compteur contenant 8 doses.

Les conditions de prescription et de délivrance du citrate de fentanyl transmuqueux sont les suivantes : prescription de 28 jours avec délivrance fractionnée de 7 jours sur une ordonnance sécurisée. Cette délivrance fractionnée peut être annulée pour toutes les spécialités si le médecin mentionne précisément sur l'ordonnance « à délivrer en une seule fois ».



## Définition des accès douloureux paroxystiques (ADP)

Les ADP sont une exacerbation transitoire et de courte durée de la douleur, d'intensité modérée à sévère. Ils surviennent sur une douleur de fond contrôlée par un traitement opioïde fort efficace.



Pour les douleurs par excès de nociception liées au cancer, un traitement efficace se définit par (SOR 2003) :

- Une douleur de fond absente ou d'intensité faible,
- Un respect du sommeil,
- Moins de 4 accès douloureux par jour avec une efficacité des traitements supérieure à 50 %,
- Des activités habituelles, qui bien que limitées par l'évolution du cancer, restent possibles ou peu limitées par la douleur,
- Les effets indésirables des traitements sont mineurs ou absents.

Les ADP peuvent être spontanés et imprévisibles, survenant sans facteurs déclenchant identifiés ou avec des facteurs identifiés mais imprévisibles comme la toux, l'éternuement, les spasmes digestifs, vésicaux, les douleurs solaires, les céphalées...

Ils peuvent aussi être prévisibles et survenir lors d'actions volontaires du patient (mouvement, alimentation, défécation, miction, déglutition...), ou être provoqués par des soins (mobilisation, toilette,...) ou des actes médicaux à visée diagnostique ou thérapeutique.



Si la douleur de fond n'est pas bien contrôlée, il ne s'agit pas d'ADP. Il peut s'agir d'un traitement inadapté, de l'évolution de la maladie, d'un échappement thérapeutique... Un patient peut avoir des douleurs de fin de dose et/ou un mauvais contrôle de la douleur de fond. Les accès douloureux de fin de dose ne sont pas des ADP et inciteront à réévaluer le traitement de fond : augmentation de dose notamment. **(Accord professionnel)**

Par ailleurs, les mécanismes physiopathologiques des ADP (nociceptifs, neuropathiques, mixtes) doivent être évalués. La majorité des ADP, quel que soit leur mécanisme physiopathologique, répond à l'administration de citrate de fentanyl transmuqueux. Toutefois en cas d'ADP de type neuropathique, la réévaluation du traitement de fond spécifique aux douleurs neuropathiques (en particulier le traitement antiépileptique et/ou antidépresseur) est indispensable pour en réduire le nombre, l'intensité et la dose totale d'opioïdes. **(Accord professionnel)**

## Cinétique

L'absorption du citrate de fentanyl se fait à la fois par voie transmuqueuse, responsable d'un passage sanguin rapide, et par voie digestive pour une fraction déglutie, à l'origine d'un deuxième pic retardé.

La galénique du fentanyl et la voie d'administration utilisée modifient la rapidité d'apparition de son effet et la durée d'action, même s'il n'y a pas de superposition exacte entre la durée de l'effet et la concentration plasmatique (tableau 1). Donc, **ces produits ne sont pas interchangeables dose pour dose. (Accord professionnel)**

Le mode d'administration et le site d'absorption (muqueuse buccale/muqueuse nasale), déterminent le rapport fraction absorbée par voie transmuqueuse / fraction déglutie (négligeable par voie transnasale).

La longue demi-vie terminale du fentanyl par voie transmuqueuse, jusqu'à 25 heures, impose d'être prudent sur une réadministration précoce du produit.

Concernant l'Effentora®, les voies d'administration buccale (entre la joue et la gencive) et sublinguale sont bioéquivalentes.

Avec Instanyl® et Pecfent® l'utilisation d'un vasoconstricteur nasal doit être évitée en raison d'une diminution de l'absorption.



## Indication

1. L'AMM précise :
  - Que les différentes formes de citrate de fentanyl absorbé par voie transmuqueuse sont indiquées 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 définis comme prenant au moins 60 mg par jour d'équivalent morphine par voie orale, depuis au moins une semaine de traitement (25 microgrammes par heure de fentanyl transdermique, 30 mg par jour d'oxycodone, 8 mg par jour d'hydromorphone par voie orale ou une dose équianalgique d'un autre opioïde).
2. Le citrate de fentanyl est indiqué pour traiter les ADP quel que soit l'opioïde utilisé en traitement de fond.
3. Les différentes formes de fentanyl transmuqueux ne doivent pas être utilisées pour équilibrer ou traiter la douleur de fond.
4. Chez les patients recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, le fentanyl transmuqueux peut être utilisé pour traiter de façon préventive un ADP prévisible (notamment pour les soins). Selon la spécialité, l'administration aura lieu 10, 15 ou 30 minutes au moins, avant le soin (Tableau 1). **(Accord professionnel)**

## Modalités pratiques d'utilisation du fentanyl transmuqueux :

**Il est nécessaire de réaliser une titration en** commençant par la plus faible dose de fentanyl transmuqueux disponible pour la forme galénique prescrite : Il n'a pas été possible d'établir de corrélation entre la dose de fentanyl transmuqueux efficace et la dose du traitement opioïde de fond **(AMM)**. Certaines spécialités proposent des conditionnements avec un nombre réduit d'unité adapté à la titration.

Si la douleur est insuffisamment soulagée, il convient de ré-administrer une dose supplémentaire, selon les modalités exposées au **tableau 1**.

Une fois que la dose efficace de citrate fentanyl transmuqueux a été déterminée (c'est-à-dire qu'un accès douloureux est traité par une seule unité bien tolérée), les malades doivent ensuite utiliser cette dose pour traiter les ADP ultérieurs et une nouvelle ordonnance de traitement spécifique pour les ADP sera effectuée **(AMM)**.



La titration permet de déterminer la plus petite quantité de citrate de fentanyl efficace et bien tolérée pour un ADP et une forme galénique donnés. L'intensité de la douleur étant par définition très variable d'un ADP à l'autre, il est illusoire de croire que les ADP pourront être tous traités par une seule et même dose fixe. En revanche, rechercher la plus petite dose efficace bien tolérée, permet de limiter les effets indésirables pour une forme galénique donnée. **(Accord professionnel)**

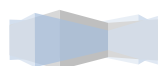
Le citrate fentanyl transmuqueux transmuqueux n'est pas indiqué chez des patients traités avec des opioïdes administrés par voie intraveineuse, et notamment avec une pompe d'analgésie autocontrôlée (PCA) qui par définition, permet un soulagement efficace des ADP. **(Accord professionnel)**

L'HAS stipule que les patients doivent attendre 4 heures avant de traiter un nouvel ADP. Ce délai de 4h, quelle que soit la spécialité de citrate de fentanyl transmuqueux utilisée repose sur les modalités d'administration préétablies puis validées par les études cliniques réalisées pour l'enregistrement des produits. En l'absence d'études scientifiques complémentaires publiées, il n'est pas possible de donner de recommandations générales pour assouplir ce qui ne semble pas justifié sur un plan clinique ; la pharmacocinétique du citrate de fentanyl transmuqueux, impose d'être prudent lors d'administrations répétées. Ainsi, si selon le principe de toute titration, la prise d'une dose supplémentaire dans un délai plus court peut se justifier chez un patient toujours douloureux, celle-ci doit se faire sous couvert d'une surveillance clinique rapprochée : évaluation de l'intensité de la douleur et des effets indésirables (sommolence, score de sédation, fréquence respiratoire ...). **(Accord professionnel)**

En ambulatoire, il est recommandé de conseiller au patient de ne pas prendre de dose supplémentaire s'il est somnolent à l'issue d'une administration précédente, quel que soit le délai écoulé depuis la dernière prise. **(Accord professionnel)**

La survenue de plus de 4 ADP par jour pendant plusieurs jours consécutifs doit conduire à une adaptation du traitement de fond (après réévaluation de la douleur et de son mécanisme). **(AMM)**

Les effets indésirables à surveiller sont ceux relatifs à tous les opioïdes. **(Accord professionnel)**



**Tableau 1 : Modalités pratiques d'administration (Cf. infra)**

<b>Spécialités</b> <b>Particularités des différentes formes galéniques de fentanyl transmuqueux</b>	<b>Temps nécessaire avant évaluation et nouvelle prise éventuelle</b>	<b>Pas plus de deux doses par ADP</b> <b>1<sup>ère</sup> dose -&gt; 2<sup>ème</sup> dose</b>
Le comprimé avec dispositif pour application buccale d' <b>Actiq</b> <sup>®</sup> doit être frotté contre la face interne de la joue et la face externe des gencives jusqu'à 15 minutes (AMM).	<b>15 min après dissolution soit : Jusqu'à 30 min après le début d'utilisation (HAS)</b>	200 µg → 200 µg 400 µg → 200 µg 600 µg → 200 µg 800 µg → 400 µg 1200 µg → 400 µg 1600 µg → -
Le comprimé d' <b>Abstral</b> <sup>®</sup> doit être placé sous la langue (AMM), la dissolution intervient souvent en moins d'une minute.	<b>15 min après mise en place sous la langue. (HAS)</b>	100 µg → 100 µg 200 µg → 100 µg 300 µg → 100 µg 400 µg → 200 µg 600 µg → 200 µg 800 µg → -
Le comprimé d' <b>Effentora</b> <sup>®</sup> doit être placé entre joue et gencive ou sous la langue. Il se dissout en général en 10 à 15 minutes (s'il n'est pas entièrement dissous après 30 minutes, le patient peut avaler ce qui reste avec un peu d'eau) (AMM).	<b>15 min après dissolution soit : Jusqu'à 30 min après mise en place du comprimé (HAS)</b>	100 µg → 100 µg 200 µg → 200 µg 400 µg → 200 µg 600 µg → 200 µg 800 µg → -
La solution d' <b>Instanyl</b> <sup>®</sup> est pulvérisée dans une narine. Il est recommandé que le patient se trouve en position assise ou debout au moment de l'administration (AMM) (risque de désamorçage du dispositif d'administration en décubitus). Les patients doivent être avertis qu'ils peuvent ne pas sentir l'administration de la pulvérisation. Ils ne doivent pas se réadministrer de dose en cas de doute.	<b>10 min dans l'autre narine, après première pulvérisation (HAS)</b>	50 µg → 50 µg 100 µg → 100 µg 200 µg → 200 µg
La solution de <b>Pecfent</b> <sup>®</sup> est administrée par voie nasale. Lors d'une pulvérisation un « clic » se fait entendre et le nombre affiché par le compteur de doses augmente d'une unité (8 maximum) (AMM). Les patients doivent être avertis qu'ils peuvent ne pas sentir l'administration de la pulvérisation et qu'ils doivent donc se fier au clic sonore et à la modification de l'affichage du compteur pour avoir confirmation de la délivrance effective d'une pulvérisation.	<b>15 à 30 min dans l'autre narine, après première pulvérisation (accord professionnel)</b>	100 µg → 100 µg 400 µg → 400 µg
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Les solutions transmuqueuses nasales ont les mêmes indications que les spécialités administrées par voie transmuqueuse buccale et peuvent être préférées chez les sujets ayant des mucites et des lésions bucco-gingivales.</li> <li>➤ L'utilisation des solutions nasales est déconseillée en cas de congestion nasale traitée par un vasoconstricteur local (risque de réduction de l'absorption) et contre indiquée en cas d'obstruction sévère des voies aériennes, d'épistaxis chronique ou de radiothérapie de la face. (accord professionnel)</li> <li>➤ Seuls Actiq et Effentora permettent une modulation de la dose absorbée, en arrêtant l'application ou en retirant le comprimé avant la fin de la dissolution. (accord professionnel)</li> </ul>		

*A ce jour, aucune étude clinique ne permet de recommander une forme galénique par rapport à une autre.*



## Bibliographie :

Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandations pour l'évaluation de la douleur chez l'adulte et l'enfant atteints d'un cancer. Mise à jour 2003

(<http://www.sfetd-douleur.org/douleur/cancer/article.phtml?id=rc%2forg%2fsfetd%2fhtm%2fArticle%2f2011%2f20110122-180509-395>)

Standards, Options et Recommandations 2002 sur les traitements antalgiques des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, mise à jour.

Disponible sur le site de la SFETD (<http://www.sfetd-douleur.org/douleur/cancer/article.phtml?id=rc%2forg%2fsfetd%2fhtm%2fArticle%2f2011%2f20110122-180509-395>)

Les médicaments des accès douloureux paroxystiques du cancer  
HAS Bon usage du médicament Mars 2010

RK Portenoy

Breakthrough pain: definition, prevalence, and characteristics  
Pain 1990; 41: 273-281

PH Coluzzi

Cancer pain management: newer perspectives on opioids and episodic pain.  
Am J Hosp Palliat Care. 1998 Jan-Feb; 15(1): 13-22

AN Davies

The managements of cancer related breakthrough pain: recommendations of a task group of the science committee of the association for palliative medicine of Great Britain and Ireland  
Eur J Pain 2009; 13: 331-338

C Skinner

Clinical Features. In: Davies A, editor. Cancer-related breakthrough pain.  
Oxford University Press 2006; p13-22

G Zepetella

Prevalence and characteristics of breakthrough pain in cancer patients admitted to a hospice  
J Pain Symptom Manage 2000 ; 20 :87-92





## Cinétique

G Aronoff

Evidence-based oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) dosing guidelines  
Pain Medicine 2005; 6(4):305-314

B Lennernäs

Pharmacokinetics and tolerability of different doses of fentanyl following sublingual administration of a rapidly dissolving tablet to cancer patients: a new approach to treatment of incident pain

Br J Clin Pharmacol 2004; 59(2): 249-253

S Blick

Fentanyl Buccal Tablet.

In: breakthrough pain in opioid-tolerant patients with cancer

Drugs 2006; 66(18): 2387-2393

S Kaasa

Pharmacokinetics of intranasal fentanyl spray in patients with cancer and breakthrough pain  
Journal of Opioid Management 2010; 6(1): 17-26

Assessment Report de l'EMA

E Pommer

The role of fentanyl in cancer-related pain

J Palliat Med 2009; 12(10): 947-954

M Lee

A pharmacokinetic study to compare two simultaneous 400µg doses with a single 800µg dose of oral transmucosal fentanyl citrate

J Pain Symptom Manage 2003; 26: 743-747

M Darwish

Comparison of equivalent doses of fentanyl buccal tablets and arteriovenous differences in fentanyl pharmacokinetics

Clin Pharmacokinetic 2006; 45(8): 843-850

M Darwish

Absorption of fentanyl from fentanyl buccal tablet in cancer patients with or without oral mucositis. A pilot study

Clin Drug Invest 2007; 27(9): 605-611

M Darwish

Bioequivalence following buccal and sublingual placement of fentanyl buccal tablet 400µg in healthy subjects

Clin Drug Invest 2008; 28(1): 1-7



## Actiq :

Avis de la commission de transparence 18 mars 2009 HAS

J Christie

Dose titration multicenter study of transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain in cancer patients using transdermal fentanyl for persistent pain  
J Clin Oncol 1998; 16: 3238-3245

J Farrar

Oral transmucosal fentanyl citrate: a randomized, double blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients  
J Nat Cancer Inst 1998; 90: 611-616

RK Portenoy

Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study  
Pain 1999; 79: 303-312

P Coluzzi

Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulphate immediate release (MSIR)  
Pain 2001; 91: 123-130

S Mercadante

Transmucosal fentanyl versus intravenous morphine in doses proportional to basal opioid regimen for episodic-breakthrough pain  
B J Cancer 2007; 96: 1828-1833

Hanks GW

Oral transmucosal fentanyl citrate in the management of breakthrough pain in cancer: an open, multicentre, dose-titration and long-term use study  
Palliative Medicine 2004; 18: 698-704



## Abstral

Public assessment report, scientific discussion  
EMA 2007

Avis de la commission de transparence 1 avril 2009 HAS

B Lennernäs

Sublingual administration of fentanyl to cancer patients is an effective treatment for breakthrough pain: results from a randomized phase II study

Pall Med 2010; 24(3): 286-293

RL Rauck

Efficacy and long-term tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in the treatment of breakthrough cancer pain

Curr Med Res Opin 2009; 25: 2877-85

## Effentora

Assessment report 2008 EMA

Avis de la commission de transparence 22 juillet 2009 HAS

SM Weinstein

Fentanyl buccal tablet for the treatment of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with chronic cancer pain

Cancer 2009; 1: 2571-2579

NE Slatkin

Fentanyl buccal tablet for relief of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with cancer-related chronic pain

J Support Oncol 2007; 5(7): 327-334

RK Portenoy

A randomized, placebo controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer

J Pain 2006; 22: 805-811

DM Simpson

Fentanyl buccal tablet for the relief of breakthrough pain in opioid-tolerant adult patients with chronic neuropathic pain: a multicenter, randomized, double blind, placebo controlled study

Clin Ther 2007; 29(4): 588-601



## Instanyl

Assessment report 2009 EMEA

Avis de la commission de transparence 13 janvier 2010 HAS

S Mercadante

A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomised, cross over trial

Curr Med Res Opin 2009; 25: 2805-2815

AG Kress

Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 50 to 200µg for Breakthrough pain in patients with cancer: a phase III, multinational, randomized, double blind, placebo controlled, and cross over trial with a 10-month, open label extension treatment period

Clin Ther 2009; 31(6): 1177-1191

## Pecfent

Assessment report 2010 EMEA

Avis de la commission de transparence 16 février 2011 HAS

M Fallon

Efficacy, safety and patient acceptability of Fentanyl Pectin nasal Spray compared with immediate-release morphine sulphate tablets in the treatment of breakthrough cancer pain: a multicentre, double-blind, double-dummy, multiple crossover study

Poster 15<sup>th</sup> congress of the European Cancer Organisation & 34<sup>th</sup> congress of the European Society for Medical Oncology sept 2009 Berlin

D Taylor

Fentanyl pectin nasal spray in breakthrough cancer pain

J Support Oncol 2010 Jul-Aug; 8(4): 184-90

A Davies

Consistency of efficacy, patient acceptability, and nasal tolerability of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate release morphine sulphate in breakthrough cancer pain

Journal of Pain and Symptom Management 2010; 41(2): 358-66

RK Portenoy

A multicentre, placebo-controlled, double-blind, multiple-crossover study of Fentanyl Pectin Nasal Spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain. Pain 2010; 151(3): 617-624

