

Ligne directrice
Statut de délivrance et taille de conditionnement des analgésiques opioïdes en Belgique

Version 6
03-02-2022

Stratégie visant à limiter la délivrance directe au patient d’analgésiques opioïdes

Table des matières

1.	Introduction	2
2.	Forme de conditionnement.....	2
3.	Justification.....	2
4.	Recommandations.....	3
4.1	Formes à libération prolongée	3
4.2	Formes pour la voie orale à libération immédiate.....	3
4.3	Produits pour une absorption systémique par les muqueuses buccales et/ou nasales	4
4.4	Formes d'administration parentérales.....	4
5.	Application pratique	4
6.	Références.....	6

1. Introduction

La stratégie de l'AFMPS concernant le statut de délivrance des médicaments indique, en règle générale, que les produits ayant le même principe actif, le même dosage et la même forme pharmaceutique doivent avoir le même mode de délivrance (stratégie AFMPS « mode de délivrance », 29/10/2009).

Des exceptions sont faites pour les classes thérapeutiques ou les médicaments contenant un principe actif spécifique, dont la taille ou le type de conditionnement peut présenter un risque significatif pour la santé publique. Ces exceptions doivent être précisées dans une ligne directrice de l'AFMPS publiée sur son site Internet.

La ligne directrice actuelle porte sur le statut de délivrance des analgésiques opioïdes étant donné l'important risque identifié d'abus, de mauvaise utilisation et de dépendance associé à leur utilisation (voir la section 3). L'objectif de cette ligne directrice est de limiter la délivrance directe de certaines tailles ou types de conditionnements au patient afin de limiter ce risque en milieu ambulatoire.

Des tailles plus grandes de conditionnements et flacons de comprimés peuvent toutefois toujours être acceptées pour un usage hospitalier ou pour une Préparation de Médication Individuelle (PMI).

Cette directive s'applique aux opioïdes suivants :

- morphine,
- diacétylmorphine (héroïne),
- oxycodone,
- fentanyl,
- hydromorphone,
- buprénorphine,
- méthadone,
- nalbuphine,
- piritramide,
- pentazocine,
- péthidine (= mépéridine),
- tapentadol.

Certaines de ces molécules sont également utilisées comme traitement de substitution à l'addiction aux opiacés. Elles ne font toutefois pas l'objet de ce document.

2. Forme de conditionnement

Les conditionnements individuels sont privilégiés pour minimiser le risque de surdosage. Par conséquent, les flacons de comprimés sont réservés à un usage hospitalier ou pour la PMI.

3. Justification

Tous les opioïdes ont une forte affinité pour les récepteurs mu, qui sont responsables des effets analgésiques, mais aussi d'effets indésirables importants tels que la dépression respiratoire, l'euphorie, la sédation et l'addiction.

La littérature scientifique décrit l'abus de tous les opioïdes, avec un risque possible de surdoses (mortelles). Les opioïdes forts, à action rapide et à courte durée d'action, ont un potentiel d'abus plus élevé. Leur utilisation doit donc être étroitement surveillée. Le choix d'un analgésique opioïde particulier est un élément important dans la prévention de l'addiction et des abus : dans la mesure du possible, le prescripteur doit choisir un opioïde à action lente et à action prolongée, avec la dose efficace la plus faible et pour la période la plus courte possible (Réunion de consensus de l'INAMI 2018).

Au vu des données inquiétantes sur l'utilisation croissante des opioïdes (associée à un risque d'accoutumance psychologique souvent sous-estimé) et les problèmes d'abus qui peuvent en découler, l'AFMPS a rappelé l'importance d'un usage rationnel de ces substances (Flash VIG-news, 2020).

La limitation des tailles de conditionnement pour délivrance directe au patient et le souci d'éviter des restes non nécessaires de médicaments non utilisés sont l'une des mesures dans le cadre de la maîtrise de l'utilisation abusive de ces produits.

La limitation de la délivrance de grands conditionnements directement au patient peut également être vue comme l'une des mesures permettant d'éviter un surdosage accidentel avec ce type de produits.

Outre ces considérations en matière de sécurité, l'ajustement de la taille du conditionnement contribue également au suivi nécessaire par des professionnels de la santé pour l'utilisation thérapeutique de ces produits.

Cette stratégie est soutenue par les recommandations de la directive de l'Agence européenne des médicaments (EMA) sur les systèmes de gestion des risques pour les médicaments à usage humain (EMA/CHMP/96268/2005, Annexe B, 1.4) :

« en limitant le nombre d'unités, le patient devra voir un professionnel de la santé à des intervalles définis, augmentant ainsi les occasions d'être examiné et réduisant la durée durant laquelle un patient n'est pas examiné ... Une petite taille de conditionnement peut également être utile, en particulier si l'on considère qu'il existe un risque majeur de surdose ou s'il faut restreindre la possibilité que les produits arrivent aux mains du grand public. »

4. Recommandations

4.1 Formes à libération prolongée

Tous les opioïdes énumérés dans l'introduction sont utilisés pour le traitement de douleurs sévères ou très sévères. Pour le traitement de la douleur continue, les opioïdes sont présentés sous des formes de dosage à libération prolongée telles que des comprimés ou capsules à libération prolongée ou des patchs transdermiques.

Les patients souffrant de douleur chronique doivent être suivis très régulièrement et leur traitement analgésique doit être adapté/titré en fonction du type et de la sévérité de la douleur. **Les tailles plus petites de conditionnement évitent le traitement des patients au-delà des périodes de suivi recommandées.**

Les patients qui souffrent de douleur chronique doivent être suivis deux à quatre fois par mois par le professionnel de la santé afin de pouvoir évaluer la douleur et les autres symptômes, causés par exemple par le cancer, et de pouvoir adapter ou titrer les différents traitements. D'éventuelles interactions entre les médicaments doivent également être évaluées régulièrement.

Pour les douleurs chroniques, il est parfois nécessaire de passer d'une forme pharmaceutique disponible à une autre (par ex. d'un système transdermique à un système oral ou inversement) et/ou d'une molécule à une autre (« rotation des opioïdes »). Le but d'un tel changement est d'éviter la tolérance et de réduire les effets indésirables du médicament. En cas de changement, la quantité de matériel restant doit être limitée.

Pour les douleurs non liées au cancer, l'utilisation d'opioïdes puissants doit également être surveillée régulièrement par le médecin afin d'éviter un surdosage.

L'AFMPS recommande de limiter à un mois de traitement la taille maximale de conditionnement qui peut être délivrée directement au patient. Cela permet au médecin de suivre le patient de façon adéquate tout en offrant suffisamment de flexibilité.

4.2 Formes pour la voie orale à libération immédiate

Les formes pour la voie orale à libération immédiate des opioïdes puissants, telles que les comprimés et capsules à libération immédiate et les solutions orales, sont utilisées pour le titrage de la dose et dans le traitement de la douleur aiguë grave lorsque les analgésiques non-opioïdes ou d'autres opioïdes ne sont pas suffisamment efficaces.

Lorsque le produit est utilisé pour le titrage, la formulation de libération immédiate est utilisée pour trouver la dose qui permet un contrôle adéquat de la douleur. Par la suite, on fait passer le patient à la même dose quotidienne en utilisant alors des comprimés à libération prolongée.

À partir de ces considérations, l'AFMPS recommande **de restreindre à une semaine de traitement la taille maximale de conditionnement de formes orales de conditionnement à libération immédiate à délivrer directement au patient.**

Les solutions orales multidose comportent un risque supplémentaire de surdose accidentelle. Dès lors, de nouvelles restrictions peuvent être appliquées pour ces produits.

4.3 Produits pour une absorption systémique par les muqueuses buccales et/ou nasales

Les produits pour absorption systémique par les muqueuses buccales et/ou nasales ont été développés pour obtenir une absorption rapide par les muqueuses buccales (par exemple comme spray nasal, comprimé à sucer, comprimé pour usage sublingual ou comprimé buccal) dans le traitement d'un accès de douleur.

Un accès de douleur est une exacerbation passagère d'une douleur de fond chronique qui serait contrôlée en temps normal.

Les patients peuvent utiliser ces produits développés spécialement pour lutter contre les accès de douleur maximum 4 fois par jour. Une utilisation plus fréquente indique souvent que le dosage d'opioïde à libération prolongée doit être augmenté.

Vu que leur délai d'action est très rapide (après quelques minutes), les produits pour absorption systémique sont les plus dangereux et peuvent entraîner la mort d'un patient (ou d'un enfant) pas suffisamment conscient des risques dans les quelques minutes suivant l'absorption d'un seul comprimé.

C'est pourquoi les tailles de conditionnement doivent être **les plus petites possible**. L'AFMPS recommande que la plus grande taille de conditionnement à délivrer directement au patient ne comporte pas plus de (20) unités. Cette taille plutôt limitée permet au patient d'avoir suffisamment de comprimés pour un week-end sans devoir rappeler de nouveau le médecin.

4.4 Formes d'administration parentérales

Afin d'éviter tout abus, par exemple à cause de restes de produits non utilisés, la taille maximale du conditionnement à délivrer directement au patient pour des formes d'administration parentérales est limitée à **dix unités**.

Des produits spécifiques sont soumis à une restriction plus stricte ou à une restriction à l'usage hospitalier, par exemple en raison d'une quantité élevée de substance active par unité, d'un risque élevé d'abus, ou lorsque l'utilisation en dehors de l'hôpital ou autre cadre contrôlé est contre-indiquée (cf. 5. Application pratique).

5. Application pratique

Pour les nouvelles demandes d'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), le statut de délivrance est évalué pendant la procédure au moyen des recommandations décrites aux sections 2 et 4.

Le tableau 1 ci-dessous illustre comment ces recommandations peuvent être appliquées. La posologie est basée sur ce qui est décrit dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) approuvé.

Tableau 1. Tailles maximales recommandées des conditionnements individuels pouvant être délivrées directement au patient (les contenants de comprimés sont réservés à l'hôpital et/ou à la PMI)

Substance active Formulations pharmaceutiques	Posologie	Taille du conditionnement (maximum)
Morphine		
Comprimés/capsules à libération prolongée	maximum 2 par jour	60 unités
	maximum 1 par jour	30 unités
Comprimés/capsules à libération immédiate		50 unités
Solution orale monodose		50 unités
Solution orale multidose	2 mg/ml	100 ml
	20 mg/ml	20 ml
Parentérale		10 unités quand le produit ne contient pas plus de 50 mg/unité
		1 unité quand le produit contient plus de 50 mg/unité
Oxycodone		
Comprimés/capsules à libération prolongée	maximum 2 par jour	60 unités
Comprimés/capsules à libération immédiate		50 unités
Solution orale multidose	1 mg/ml	250 ml
	10 mg/ml	50 ml
Fentanyl		
Patch transdermique	maximum tous les 3 jours	10 unités
Comprimé buccal, comprimé à sucer, comprimé sublingual, spray nasal (= produits pour accès de douleur)		20 unités
Parentérale		(à usage hospitalier uniquement)
Hydromorphone		
Comprimés/capsules à libération prolongée	maximum 2 par jour	60 unités
Comprimés/capsules à libération immédiate		50 unités
Parentérale		10 unités
Buprénorfine (lorsqu'utilisée comme antidouleur)		
Patch transdermique	maximum tous les 7 jours	5 unités
	maximum 2 x/semaine	10 unités
Parentérale		10 unités
Comprimé sublingual		50 unités
Méthadon (lorsqu'utilisée comme antidouleur)		
Parentérale		10 unités
Piritramide		
Parentérale		(à usage hospitalier uniquement)
Péthidine		
Parentérale		(à usage hospitalier uniquement)
Tapentadol		
Comprimés/capsules à libération prolongée	maximum 2 par jour	60 unités
Comprimés/capsules à libération immédiate		50 unités
Solution orale multidose	4 mg/ml	250 ml
	20 mg/ml	100 ml
Nalbuphine		
Parentérale		10 unités
Pentazocine		
Comprimés/capsules à libération immédiate		50 unités
Suppositoires		50 unités

6. Références

- [Stratégie AFMPS « mode de délivrance »](#) 29/10/2009
- Guideline on the risk management system for medicinal products for human use of the European Medicines Agency (EMA, Agence européenne des médicaments) (EMA/CHMP/96268/2005, annexe B, 1.4)
- RIZIV-INAMI Réunion de consensus. L'usage rationnel des opioïdes en cas de douleur chronique, 6 décembre 2018
- [Flash VIG-news: abus des antalgiques opioïdes – pour un usage rationnel des opioïdes.](#) 06/01/2020
- De Mooter E, Maebe J, Willems H, Lys C, Hans G. Verbruik en mogelijk misbruik van opioïden in België. Evolutie van 2006 tot 2017. Tijdschrift voor Geneeskunde, 2019 75 (11): 709-716