

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Effentora 100 microgrammes, comprimés buccogingivaux
Effentora 200 microgrammes, comprimés buccogingivaux
Effentora 400 microgrammes, comprimés buccogingivaux
Effentora 600 microgrammes, comprimés buccogingivaux
Effentora 800 microgrammes, comprimés buccogingivaux

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Effentora 100 microgrammes, comprimés buccogingivaux

Chaque comprimé contient 100 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate).
Excipient à effet notoire : Chaque comprimé contient 10 mg de sodium.

Effentora 200 microgrammes, comprimés buccogingivaux

Chaque comprimé contient 200 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate).
Excipient à effet notoire : Chaque comprimé contient 20 mg de sodium.

Effentora 400 microgrammes, comprimés buccogingivaux

Chaque comprimé contient 400 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate).
Excipient à effet notoire : Chaque comprimé contient 20 mg de sodium.

Effentora 600 microgrammes, comprimés buccogingivaux

Chaque comprimé contient 600 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate).
Excipient à effet notoire : Chaque comprimé contient 20 mg de sodium.

Effentora 800 microgrammes, comprimés buccogingivaux

Chaque comprimé contient 800 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate).
Excipient à effet notoire : Chaque comprimé contient 20 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé buccogingival.

Effentora 100 microgrammes, comprimés buccogingivaux

Comprimé plat, blanc, rond, à bords biseautés, portant l'inscription « C » d'un côté et de l'autre côté :
« 1 ».

Effentora 200 microgrammes, comprimés buccogingivaux

Comprimé plat, blanc, rond, à bords biseautés, portant l'inscription « C » d'un côté et de l'autre côté :
« 2 ».

Effentora 400 microgrammes, comprimés buccogingivaux

Comprimé plat, blanc, rond, à bords biseautés, portant l'inscription « C » d'un côté et de l'autre côté :
« 4 ».

Effentora 600 microgrammes, comprimés buccogingivaux

Comprimé plat, blanc, rond, à bords biseautés, portant l'inscription « C » d'un côté et de l'autre côté :
« 6 ».

Effentora 800 microgrammes, comprimés buccogingivaux

Comprimé plat, blanc, rond, à bords biseautés, portant l'inscription « C » d'un côté et de l'autre côté :
« 8 ».

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Effentora est indiqué pour le traitement des accès douloureux paroxystiques chez les adultes ayant un cancer et recevant déjà un traitement de fond morphinique 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 morphinique sont ceux prenant au moins 60 mg de morphine par voie orale par jour, au moins 25 microgrammes de fentanyl transdermique par heure, au moins 30 mg d'oxycodone par jour, au moins 8 mg d'hydromorphone par voie orale par jour 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 morphiniques chez les patients atteints de cancer. Les médecins doivent prendre en compte le risque potentiel d'utilisation abusive du fentanyl. Les patients traités pour des accès douloureux paroxystiques doivent être informés de ne pas utiliser simultanément deux formulations différentes de fentanyl et d'éliminer tout autre produit contenant du fentanyl prescrit pour les ADP lors du passage à Effentora. Le nombre de comprimés mis à disposition du patient, à tout moment, doit être réduit au minimum pour éviter les erreurs et un surdosage potentiel.

Posologie

Titration de la dose

La posologie « efficace » d'Effentora doit être déterminée individuellement pour chaque patient (titration), c'est-à-dire la dose produisant l'effet antalgique approprié avec un minimum d'effets indésirables. Lors des études cliniques, il n'a pas été possible de prédire la dose efficace d'Effentora pour le traitement des accès douloureux paroxystiques en fonction de la dose quotidienne du traitement de fond morphinique.

Les patients doivent être surveillés étroitement jusqu'à l'obtention d'une dose efficace.

Titration chez des patients recevant du fentanyl pour la première fois

La dose initiale d'Effentora doit être de 100 microgrammes, avec augmentation de la posologie, si nécessaire, conformément à la gamme de dosages disponibles (100, 200, 400, 600, et 800 microgrammes).

Titration chez des patients passant d'un autre médicament contenant du fentanyl à Effentora

Compte tenu du fait que ces produits possèdent des profils d'absorption différents, la substitution ne doit pas se faire selon un rapport de 1:1. Chez les patients passant d'une autre forme orale de citrate de fentanyl à Effentora, la titration de la dose d'Effentora doit être réalisée indépendamment étant donné que la biodisponibilité entre les produits diffère significativement. Néanmoins, chez ces patients, une dose initiale supérieure à 100 microgrammes peut être envisagée.

Méthode de titration

Durant la titration, si une analgésie satisfaisante n'est pas obtenue dans les 30 minutes suivant l'administration d'un seul comprimé, un deuxième comprimé d'Effentora du même dosage peut être utilisé.

Si le traitement d'un accès douloureux paroxystique requiert plus d'un comprimé, il convient d'envisager de passer au dosage immédiatement supérieur pour le traitement de l'accès douloureux paroxystique suivant.

Plusieurs comprimés peuvent être utilisés lors de la phase titration de la dose : jusqu'à quatre comprimés de 100 microgrammes ou jusqu'à quatre comprimés de 200 microgrammes peuvent être utilisés pour traiter un seul accès douloureux paroxystique selon le schéma suivant :

- Si la prise initiale d'un comprimé à 100 microgrammes n'est pas efficace, il faut informer le patient qu'il doit traiter le prochain accès douloureux paroxystique avec deux comprimés de 100 microgrammes. Il est recommandé de placer un comprimé de chaque côté de la bouche. Si cette dose est considérée comme la dose efficace, le traitement des accès douloureux paroxystiques ultérieurs doit être poursuivi avec un seul comprimé de 200 microgrammes d'Effentora.
- Si l'utilisation d'un seul comprimé de 200 microgrammes d'Effentora (ou de deux comprimés de 100 microgrammes) n'est pas considérée comme étant efficace, il faut indiquer au patient de prendre deux comprimés de 200 microgrammes (ou quatre comprimés de 100 microgrammes) pour traiter l'accès douloureux paroxystique suivant. Il est recommandé de placer deux comprimés de chaque côté de la bouche. Si cette dose est considérée comme la dose efficace, le traitement des accès douloureux paroxystiques ultérieurs doit être poursuivi avec un seul comprimé de 400 microgrammes d'Effentora.
- Il convient d'utiliser des comprimés de 200 microgrammes pour une augmentation posologique à 600 microgrammes ou à 800 microgrammes.

Des doses supérieures à 800 microgrammes n'ont pas été évaluées lors des études cliniques.

Il ne faudra pas utiliser plus de deux comprimés pour traiter un même accès douloureux paroxystique, sauf lors de l'adaptation posologique décrite ci-dessus, utilisant jusqu'à quatre comprimés. Lors de la titration, les patients doivent attendre au moins 4 heures avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique par Effentora.

Traitement d'entretien

Une fois la dose efficace déterminée lors de la phase de titration, les patients doivent continuer d'utiliser un seul comprimé de cette dose. Les accès douloureux paroxystiques peuvent varier en intensité et la dose requise d'Effentora pourrait augmenter avec le temps en raison de la progression de la maladie cancéreuse sous-jacente. Dans ces cas, un second comprimé de la même dose peut être utilisé. Si un second comprimé d'Effentora s'est avéré nécessaire plusieurs fois de suite, la dose d'entretien habituelle devrait être réajustée (voir ci-dessous).

Lors du traitement d'entretien, les patients doivent attendre au moins 4 heures avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique.

Réajustement de la dose

La dose d'entretien d'Effentora doit être augmentée si le traitement de plusieurs accès douloureux paroxystiques consécutifs requiert plus d'un comprimé par accès. Pour la dose de réajustement les mêmes principes que ceux décrits pour la titration s'appliquent (voir ci-dessus).

Si les patients présentent régulièrement plus de quatre accès douloureux paroxystiques par 24 heures, il peut être nécessaire de réajuster le traitement morphinique de fond.

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).

Arrêt du traitement

Le traitement par Effentora doit être immédiatement arrêté si le patient ne présente plus d'accès douloureux paroxystiques. Le traitement des douleurs de fond chroniques doit être poursuivi conformément à la prescription.

Si l'arrêt de tout traitement opioïde est nécessaire, le patient doit être surveillé de près par le médecin afin de gérer le risque d'effets liés à un sevrage brutal.

Insuffisance hépatique ou rénale

Effentora doit être administré avec prudence chez les patients avec une insuffisance hépatique ou rénale modérée ou sévère (voir rubrique 4.4)

Patients présentant une xerostomie

Il est conseillé aux patients présentant une xérostomie de boire de l'eau avant l'administration d'Effentora afin d'humidifier la cavité buccale. Il est conseillé de changer de traitement dans le cas où cette recommandation ne suffirait pas à obtenir une effervescence appropriée du comprimé.

Utilisation chez le sujet âgé (de plus de 65 ans)

Au cours des études cliniques, la dose efficace tendait à être plus faible chez les patients âgés de plus de 65 ans que chez les patients plus jeunes. La plus grande prudence est de rigueur lors de la titration de la dose d'Effentora chez les patients âgés.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Effentora chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

En présence d'humidité, le comprimé d'Effentora utilise une réaction effervescente pour délivrer la substance active. Il est donc recommandé aux patients de ne pas ouvrir la plaquette avant d'être prêts à placer le comprimé dans la cavité buccale.

Ouverture de la plaquette

Les patients doivent être informés de NE PAS essayer de pousser le comprimé à travers la feuille de couverture car cela pourrait endommager le comprimé buccogingival. La méthode appropriée pour l'ouverture de la plaquette est :

Détacher une des alvéoles de la plaquette en découpant selon les perforations. Plier l'alvéole le long de la ligne imprimée sur la feuille de couverture. Retirer la feuille de couverture pour laisser apparaître le comprimé.

Les patients doivent être prévenus qu'il ne faut pas écraser ni couper le comprimé.

Le comprimé ne doit pas être conservé une fois la feuille de couverture retirée car l'intégrité du comprimé ne peut être garantie dans ce cas et il existe un risque d'exposition accidentelle au produit.

Administration des comprimés

Les patients doivent retirer un comprimé de la plaquette et le placer immédiatement dans la cavité buccale (près d'une molaire entre la joue et la gencive).

Le comprimé d'Effentora ne doit pas être sucé, mâché ou avalé, car les concentrations plasmatiques seraient alors inférieures à celles obtenues lors de l'utilisation selon les instructions.

Effentora doit être placé dans la cavité buccale et y rester pendant une période de temps suffisante pour permettre la désintégration du comprimé, ce qui prend généralement 14 à 25 minutes.

Le comprimé peut également être placé sous la langue (voir rubrique 5.2).

Après 30 minutes, s'il reste des morceaux de comprimé d'Effentora, il est possible de les avaler avec un verre d'eau.

Le temps de désintégration totale du comprimé après administration par voie buccale transmuqueuse ne semble pas avoir d'influence sur l'exposition systémique précoce au fentanyl.

Lorsqu'un comprimé se trouve dans la cavité buccale, les patients ne doivent ni boire ni manger. En cas d'irritation des muqueuses buccales, il est recommandé de changer l'emplacement du comprimé.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif 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.
- Dépression respiratoire sévère ou obstruction sévère des voies aériennes.
- Traitement de la douleur aiguë autre que les accès douloureux paroxystiques.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Utilisation accidentelle chez les enfants

Il est impératif d'informer les patients et les soignants qu'Effentora contient une substance active à une dose qui peut être mortelle, en particulier pour un enfant. Ils doivent donc tenir tous les comprimés hors de la vue et de la portée des enfants.

Surveillance

Afin de réduire au minimum les risques d'effets indésirables liés aux morphiniques et de déterminer la dose efficace, il est indispensable que les patients soient étroitement surveillés par des professionnels de santé durant la phase de titration.

Traitement de fond morphinique

Il est important de s'assurer que le traitement de fond morphinique utilisé pour traiter la douleur chronique du patient a été stabilisé avant d'amorcer un traitement par Effentora et que le patient continue le traitement de fond morphinique tout en prenant Effentora.

Dépression respiratoire

Comme avec tous les opioïdes, l'utilisation de fentanyl est associée à un risque de dépression respiratoire cliniquement significative. L'utilisation chez un patient sélectionné de façon non adaptée (par exemple, chez les patients sans traitement de fond morphinique) et/ou un dosage non adapté du médicament ont entraîné une issue fatale aussi bien avec Effentora qu'avec d'autres spécialités à base de fentanyl.

Effentora doit être utilisé uniquement selon les conditions décrites dans la rubrique 4.1.

Pathologie pulmonaire chronique obstructive

La prudence est de rigueur lors de la titration d'Effentora chez des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive non sévère ou toute autre pathologie les prédisposant à une dépression respiratoire car même administré aux doses thérapeutiques normales, Effentora peut aggraver les troubles respiratoires jusqu'à provoquer une insuffisance respiratoire.

Alcool

L'utilisation concomitante d'alcool et de fentanyl peut entraîner une augmentation des effets déresseurs pouvant être fatale (voir rubrique 4.5).

Risques en cas d'administration concomitante de benzodiazépines ou de médicaments apparentés

L'utilisation concomitante d'opioïdes, dont Effentora, et de benzodiazépines ou de médicaments apparentés peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma et le décès. Compte tenu de ces risques, la prescription concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines ou de

médicaments apparentés ne doit se faire que chez les patients pour lesquels il n'existe pas d'autres options thérapeutiques adéquates.

Si la décision est prise de prescrire Effentora conjointement à des benzodiazépines ou des médicaments apparentés, il conviendra de choisir la plus faible dose efficace et la durée minimale d'utilisation concomitante. Les patients doivent être étroitement surveillés pour déceler tout signe et symptôme éventuel de dépression respiratoire et de sédation (voir rubrique 4.5).

Augmentation de la pression intracrânienne, troubles de la conscience

Effentora ne doit être administré qu'avec une extrême prudence chez les patients qui pourraient être particulièrement sensibles aux effets cérébraux de l'hypercapnie, par exemple chez les patients présentant des signes d'hypertension intracrânienne ou des troubles de la conscience. Les opioïdes pouvant masquer l'évolution clinique en cas de traumatisme crânien, ils ne doivent être utilisés dans ce cadre qu'en cas de nécessité clinique.

Bradycardie

Le fentanyl peut provoquer une bradycardie. Il doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de bradycardie ou une bradycardie préexistante.

Insuffisance rénale ou hépatique

En outre, Effentora doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. L'influence d'une insuffisance hépatique ou rénale sur la pharmacocinétique du fentanyl 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. Après administration d'Effentora, l'insuffisance hépatique ou rénale peut d'une part augmenter la biodisponibilité du fentanyl absorbé par voie buccale et d'autre part diminuer sa clairance systémique, ce qui pourrait entraîner des effets morphiniques accrus et prolongés. Une prudence particulière est donc de rigueur lors de la phase de titration chez des patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale modérée à sévère.

Le traitement par Effentora doit être envisagé avec prudence en cas d'hypovolémie ou d'hypertension.

Syndrome sérotoninergique

Il est conseillé de faire preuve de prudence lorsqu'Effentora 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 Effentora.

Accoutumance, dépendance

Une accoutumance et une dépendance physique et/ou psychologique sont susceptibles d'apparaître lors de l'administration répétée de morphiniques tels que le fentanyl. Une addiction iatrogène dans le cadre de l'utilisation thérapeutique des opioïdes peut survenir.

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.

Régime hyposodé

Effentora 100 microgrammes, comprimés buccogingivaux, contient 10 mg de sodium par comprimé. Effentora 200, 400, 600 et 800 microgrammes, comprimés buccogingivaux, contiennent 20 mg de sodium par comprimé.

Ceci doit être pris en compte en cas de régime hyposodé.

Anaphylaxie et hypersensibilité

Des cas d'anaphylaxie et d'hypersensibilité ont été rapportés avec l'utilisation de médicaments à base de fentanyl administrés par voie buccale transmuqueuse (voir rubrique 4.8).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Agents ayant un effet sur l'activité du CYP3A4

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'Effentora et d'agents ayant un effet sur l'activité du CYP3A4.

Inducteurs du CYP3A4

L'efficacité d'Effentora peut être réduite en cas d'administration concomitante d'agents ayant un effet inducteur sur l'activité du CYP3A4.

Inhibiteurs du CYP3A4

L'administration concomitante d'Effentora et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par ex. ritonavir, kétoconazole, itraconazole, troléandomycine, clarithromycine, et nelfinavir) ou modérés (par ex. amprénavir, aprépitant, diltiazem, érythromycine, fluconazole, fosamprénavir, jus de pamplemousse, 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 Effentora 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.

Agents pouvant augmenter les effets dépresseurs sur le SNC

L'administration concomitante de fentanyl et d'autres dépresseurs du SNC (autres morphiniques, sédatifs ou hypnotiques [dont les benzodiazépines], anesthésiques généraux, phénothiazines, tranquillisants, myorelaxants, antihistaminiques sédatifs ou alcool) peut potentialiser les effets dépresseurs de chaque produit, ce qui peut conduire à une issue fatale (voir rubrique 4.4).

Sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés

L'utilisation concomitante d'opioïdes et de sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'effet dépresseur additif exercé sur le SNC. La dose et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

Antalgiques morphiniques agonistes/antagonistes partiels

L'utilisation concomitante d'antalgiques morphiniques agonistes/antagonistes partiels (exemples : buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) n'est pas recommandée. En effet, ils possèdent une forte affinité pour les récepteurs morphiniques avec une activité intrinsèque relativement faible et donc antagonisent partiellement l'effet analgésique du fentanyl pouvant ainsi induire un syndrome de sevrage chez les patients dépendants aux opioïdes.

Agents sérotoninergiques

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. Sachant qu'une potentialisation sévère et imprévisible a été rapportée lors de l'administration concomitante d'IMAO et d'analgésiques morphiniques, Effentora n'est pas recommandé chez les patients ayant reçu des IMAO dans les 14 jours précédant la prise d'Effentora.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes sur l'utilisation de fentanyl chez la femme enceinte. Les 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. Effentora ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

En cas d'utilisation prolongée de fentanyl pendant la grossesse, il existe un risque de syndrome de sevrage des opioïdes chez le nouveau-né, pouvant engager le pronostic vital s'il n'est pas identifié et traité, et nécessitant une prise en charge conformément aux protocoles développés par les experts en néonatalogie. Si l'utilisation d'opioïdes est nécessaire sur une durée prolongée chez une femme enceinte, la patiente doit être informée du risque de syndrome de sevrage néonatal des opioïdes et un traitement approprié doit être tenu à disposition (voir rubrique 4.8).

Il est recommandé de ne pas utiliser Effentora 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 fœtus. En cas d'administration d'Effentora, un antidote pour l'enfant doit être disponible immédiatement.

Allaitement

Le fentanyl est excrété dans le lait maternel et peut entraîner une sédation et/ou une dépression respiratoire chez le nourrisson. Le fentanyl ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement et celui-ci ne doit pas reprendre moins de 5 jours après la dernière administration du fentanyl.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur la fertilité chez l'être humain. Dans les études animales, la fertilité des mâles était altérée (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 morphiniques altèrent les capacités mentales et/ou physiques nécessaires à la réalisation de tâches potentiellement dangereuses telles que la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines. Il est recommandé aux patients de ne pas conduire ou utiliser de machines s'ils éprouvent de la somnolence, des étourdissements ou un trouble visuel pendant le traitement par Effentora et de ne pas conduire ou utiliser de machines jusqu'à ce qu'ils sachent comment ils réagissent au traitement.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables attendus avec Effentora sont les effets indésirables typiques des morphiniques. Le plus souvent, ces effets cesseront ou diminueront d'intensité avec la poursuite du traitement et l'obtention de la dose appropriée pour le patient. Cependant, les effets indésirables les plus graves étant 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 études cliniques menées avec Effentora ayant eu pour but d'évaluer la sécurité et l'efficacité du produit dans le traitement des accès douloureux paroxystiques, les patients inclus ont reçu en même

temps d'autres morphiniques (morphine à libération prolongée ou fentanyl par voie transdermique) pour traiter leurs douleurs chroniques.
Par conséquent, il n'est pas possible d'isoler avec certitude les effets indésirables dus au seul traitement par Effentora.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec Effentora et/ou d'autres médicaments contenant du fentanyl, durant les essais cliniques ou en post-marketing. Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous selon la classification MedDRA par classe d'organe et par fréquence (les fréquences sont définies comme suit : très fréquent $\geq 1/10$, fréquent $\geq 1/100$, $< 1/10$, peu fréquent $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$, rare $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$, 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 :

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations		Candidose orale	Pharyngite	Pustule buccale	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie Neutropénie	Thrombocytopénie		
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité*	
Troubles endocriniens				Hypogonadisme	Insuffisance surrénalienne, Hypoandrogénie
Troubles métaboliques et nutritionnels		Anorexie			
Affections psychiatriques		Dépression Anxiété Syndrome confusionnel Insomnie	Humeur euphorique Nervosité Hallucination Hallucination visuelle Changements de l'état mental Désorientation		Pharmacodépendance (addiction)* Utilisation abusive
Affections du système nerveux	Etat vertigineux Maux de tête	Dysgueusie Somnolence Léthargie Tremblement Sédation Hypoesthésie Migraine	Diminution du niveau de conscience Trouble de l'attention Trouble de l'équilibre Dysarthrie	Troubles cognitifs dysfonctionnement moteurs	Perte de la conscience* Convulsions

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminé e
Affections oculaires			Trouble de la vision Hyperémie oculaire Vision trouble Diminution de l'acuité visuelle	Sensations oculaires anormales Photopsie	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertiges Acouphènes Inconfort auditif		
Troubles cardiaques		Tachycardie	Bradycardie		
Affections vasculaires		Hypotension Hypertension	Bouffée vasomotrice Bouffée de chaleur		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée Douleur pharyngolaryngée	Dépression respiratoire Syndrome d'apnée du sommeil		Arrêt respiratoire*
Affections gastro-intestinales	Nausée Vomissement	Constipation Stomatite Sécheresse buccale Diarrhée Douleur abdominale Reflux gastro-oesophagien Inconfort gastrique Dyspepsie Douleur dentaire	Iléus Ulcération buccale Hypoaesthésie orale Inconfort oral Décoloration de la muqueuse buccale Glossodynie Bulles au niveau de la langue Douleur gingivale Ulcération de la langue Trouble au niveau de la langue Œsophagite Lèvres gercées Trouble dentaire	Bulles au niveau de la muqueuse buccale Sécheresse labiale	
Affections hépatobiliaires			Dilatation des voies biliaires		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit Hyperhidrose Eruption cutanée	Sueurs froides Œdème facial Prurit généralisé Alopécie	Onychorrhexis	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie Douleur dorsale	Contractions musculaires Faiblesse musculaire		

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires			Rétention urinaire		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'administration y compris saignements, douleur, ulcère, irritation, paresthésie, anesthésie, érythème, œdème, gonflement et vésicules	Oedème périphérique Fatigue Asthénie Syndrome de sevrage* Frissons	Malaise Sensation de faiblesse Inconfort thoracique Sensation de ne pas être dans un état normal Sensation de nervosité Soif Sensation de froid Frissons Sensation de chaud		Pyrexie Syndrome de sevrage néonatal (voir rubrique 4.6)
Investigations		Perte de poids	Diminution du nombre de plaquettes Augmentation de la fréquence cardiaque Diminution de l'hématocrite Diminution du taux d'hémoglobine		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Chute			
* Voir la rubrique « Description des effets indésirables sélectionnés »					

Description des effets indésirables sélectionnés

L'administration répétée des opioïdes tel que le fentanyl, peut entraîner une tolérance, une dépendance physique et/ou psychologique (voir rubrique 4.4).

Des symptômes de sevrage morphinique tels que nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, tremblements et sudation ont été observés lors de l'utilisation de fentanyl par voie transmuqueuse.

En cas de surdosage, il a été observé une perte de conscience et un arrêt respiratoire (voir rubrique 4.9).

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées après commercialisation, dont des éruptions cutanées, des érythèmes, des gonflements des lèvres et du visage et de l'urticaire (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 symptômes attendus en cas de surdosage par fentanyl sont de même nature que ceux observés après l'administration intraveineuse de fentanyl ou d'autres morphiniques, et résultent de son action pharmacologique. Les effets indésirables les plus graves sont l'altération des facultés mentales, la perte de conscience, l'hypotension, la dépression respiratoire, la détresse respiratoire et l'insuffisance respiratoire pouvant entraîner la mort.

Prise en charge

Les mesures à prendre immédiatement en cas de surdosage morphinique consistent à retirer immédiatement le comprimé buccogingival de la bouche du patient s'il s'y trouve encore, s'assurer de la perméabilité des voies respiratoires, effectuer des stimulations physiques et verbales du patient et déterminer son niveau de conscience ainsi que son état ventilatoire et circulatoire et instaurer si nécessaire une ventilation assistée (assistance respiratoire).

Surdosage (ingestion accidentelle) chez une personne n'ayant jamais reçu de traitement morphinique

Le traitement du surdosage chez une personne qui n'a jamais reçu de traitement morphinique (ingestion accidentelle), nécessite de mettre en place une voie d'abord veineuse et administrer de la naloxone ou un autre antagoniste des morphiniques, selon l'état clinique. La durée de la dépression respiratoire due au surdosage peut être plus longue que les effets de l'antagoniste morphinique (ex. la demi-vie de la naloxone est comprise entre 30 et 81 minutes) et il peut donc être nécessaire de répéter l'administration de l'antidote. Pour plus de détails sur le mode d'emploi de l'antagoniste morphinique utilisé, se référer au résumé des caractéristiques du produit en question.

Surdosage chez les patients recevant un traitement d'entretien morphinique

Chez les patients recevant un traitement morphinique bien toléré, mettre en place une voie d'abord veineuse. Dans certains cas, l'utilisation judicieuse de naloxone ou d'autres antagonistes des morphiniques peut être justifiée, mais elle est associée à un risque de déclenchement d'un syndrome de sevrage aigu.

Bien qu'il n'ait jamais été décrit de rigidité musculaire associée à la dépression respiratoire après administration d'Effentora, un tel phénomène est possible avec le fentanyl ou d'autres morphiniques. Si une telle rigidité musculaire apparaît, il faudra instaurer une ventilation assistée, administrer un antagoniste des morphiniques et, en dernier recours, un curarisant.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : analgésiques, opioïdes, Code ATC : N02AB03.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Le fentanyl, agoniste morphinomimétique pur, agit essentiellement sur le récepteur morphinique μ . Ses effets thérapeutiques principaux sont l'analgésie et la sédation. Les effets pharmacologiques secondaires sont la dépression respiratoire, la bradycardie, l'hypothermie, la constipation, le myosis, la dépendance physique et l'euphorie.

Les effets analgésiques du fentanyl sont liés à ses concentrations plasmatiques. En règle générale, les concentrations efficace et toxique augmentent parallèlement à l'augmentation de la tolérance aux morphiniques. Il existe une grande variation interindividuelle du taux de développement d'une tolérance morphinique. Par conséquent, la titration de la dose d'Effentora permettant d'obtenir l'effet recherché doit être réalisée pour chaque patient (voir rubrique 4.2).

Tous les agonistes des récepteurs morphiniques μ , γ compris le fentanyl, induisent une dépression respiratoire dose-dépendante. Le risque de dépression respiratoire est moindre chez les patients qui reçoivent un traitement morphinique de fond, car ces patients développent une tolérance à la dépression respiratoire.

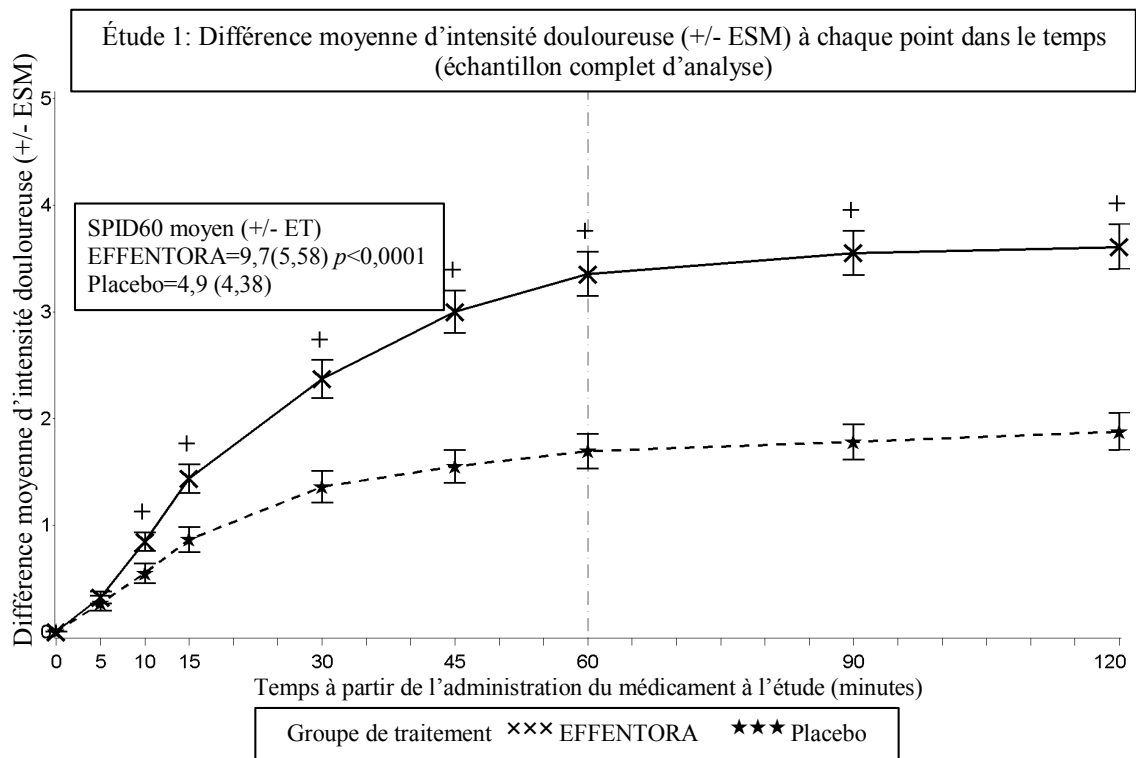
Les opioïdes peuvent influencer sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. Les modifications pouvant être observées comprennent notamment une augmentation de la prolactine sérique et des diminutions du cortisol plasmatique et de la testostérone. Ces modifications hormonales peuvent se manifester par des signes et symptômes cliniques (voir également rubrique 4.8).

Efficacité et sécurité cliniques

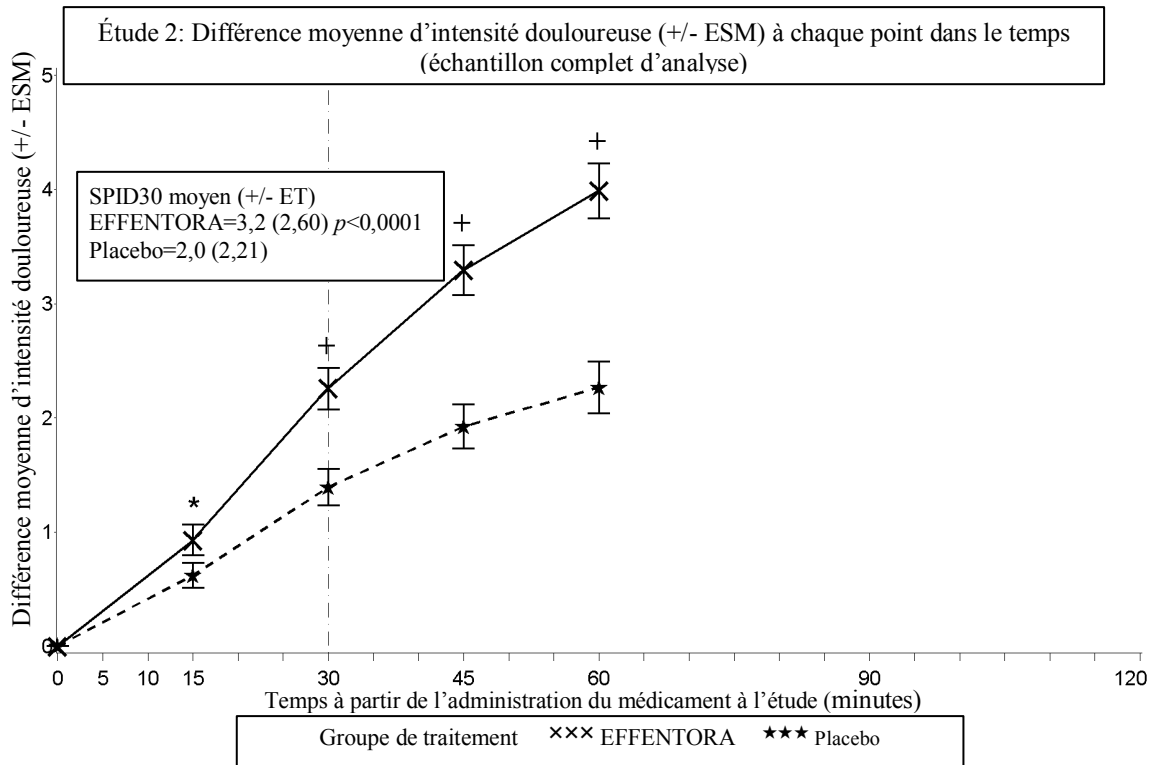
La sécurité et l'efficacité d'Effentora ont été évaluées chez les patients prenant le médicament à l'apparition de l'accès douloureux paroxystique. L'utilisation préventive d'Effentora dans les épisodes douloureux prévisibles n'a pas été étudiée dans les études cliniques. Deux études cliniques croisées, randomisées, en double insu, ont été menées sur un total de 248 patients cancéreux présentant en moyenne 1 à 4 accès douloureux paroxystique(s) quotidien(s) alors qu'ils recevaient un traitement de fond morphinique. La détermination de la dose efficace d'Effentora a été réalisée lors d'une phase initiale de titration en ouvert. Les patients pour lesquels une dose efficace était établie participaient à la phase en double insu de l'étude. Le critère principal d'efficacité était l'évaluation de l'intensité de la douleur par le patient. Les patients ont évalué l'intensité de la douleur selon une échelle de 11 points. À chaque accès douloureux paroxystique, l'intensité de la douleur était évaluée avant et à différents points dans le temps après le traitement.

La titration d'une dose efficace a été possible chez 67 % des patients.

Dans l'étude clinique pivotale (étude 1), le critère principal d'évaluation a été la somme moyenne des différences des scores d'intensité douloureuse évaluée de la prise du traitement jusqu'à 60 minutes compris (SPID60). Cette valeur a été statistiquement significative par rapport au placebo ($p < 0,0001$).



+ $p<0,0001$ EFFENTORA contre placebo, en faveur d'EFFENTORA, par analyse de variance
DID=différence d'intensité douloureuse; ESM=erreur standard de la moyenne



* $p<0,01$ EFFENTORA contre placebo, en faveur d'EFFENTORA, par test des rangs signés de Wilcoxon sur échantillon unique
+ $p<0,0001$ EFFENTORA contre placebo, en faveur d'EFFENTORA, par test des rangs signés de Wilcoxon sur échantillon unique
DID=différence d'intensité douloureuse; ESM=erreur standard de la moyenne

Dans la seconde étude pivotale (étude 2), le critère principal d'évaluation était SPID30. Cette valeur a également été statistiquement significative par rapport au placebo ($p < 0,0001$).

Le soulagement des accès douloureux paroxystiques induit par Effentora a été significativement supérieur à celui du placebo dès 10 minutes dans l'étude 1 et dès 15 minutes (évaluation la plus précoce) dans l'étude 2. Ces différences ont continué à être statistiquement significatives à chaque point dans le temps et dans chacune des deux études.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Généralités

Le fentanyl est une substance très lipophile et peut être absorbé très rapidement par la muqueuse buccale et plus lentement par la voie gastro-intestinale conventionnelle. Il subit un métabolisme par effet de premier passage hépatique et intestinal, mais ses métabolites ne contribuent pas à ses effets thérapeutiques.

Effentora utilise une réaction effervescente pour délivrer la substance active, ce qui permet d'augmenter le taux et la proportion de fentanyl absorbé par la muqueuse buccale. La réaction effervescente est accompagnée de modifications transitoires du pH qui peuvent améliorer la dissolution (à un pH plus bas) ou la perméabilité membranaire (à un pH plus élevé).

Le temps de présence du comprimé (défini comme étant la période de temps de désintégration totale du comprimé après administration orale) ne semble pas avoir d'influence sur l'exposition systémique précoce au fentanyl. Une étude comparative entre un comprimé d'Effentora à 400 mcg administré soit par voie buccale (par exemple, entre la joue et la gencive) soit par voie sublinguale, a montré la bioéquivalence de ces deux voies d'administration.

L'effet d'une insuffisance rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique d'Effentora n'a pas été étudié.

Absorption

Après administration par voie buccale transmuqueuse d'Effentora, le fentanyl est rapidement absorbé avec une biodisponibilité absolue de 65 %. Le profil d'absorption d'Effentora résulte largement d'une absorption initiale rapide à partir de la muqueuse buccale. Les prélèvements sanguins montrent que les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues dans l'heure qui suit l'administration par voie buccale transmuqueuse. Environ 50 % de la dose totale administrée est rapidement absorbée par la voie transmuqueuse et devient disponible sur le plan systémique. Les 50 % restants de la dose totale sont ingérés et lentement absorbés à partir du tractus gastro-intestinal. Environ 30 % de la fraction ingérée (50 % de la dose totale) échappent à l'élimination lors du premier passage hépatique et intestinal et devient disponible sur le plan systémique.

Le tableau ci-dessous illustre les principaux paramètres pharmacocinétiques.

Paramètres pharmacocinétiques* chez les sujets adultes recevant Effentora

Paramètre pharmacocinétique	Effentora 400 microgrammes
Biodisponibilité absolue	65 % (± 20 %)
Fraction absorbée par voie transmuqueuse	48 % (± 31,8 %)
T_{max} (minute) **	46,8 (20-240)
C_{max} (ng/mL)	1,02 (± 0,42)
ASC_{0-tmax} (ng.hr/mL)	0,40 (± 0,18)

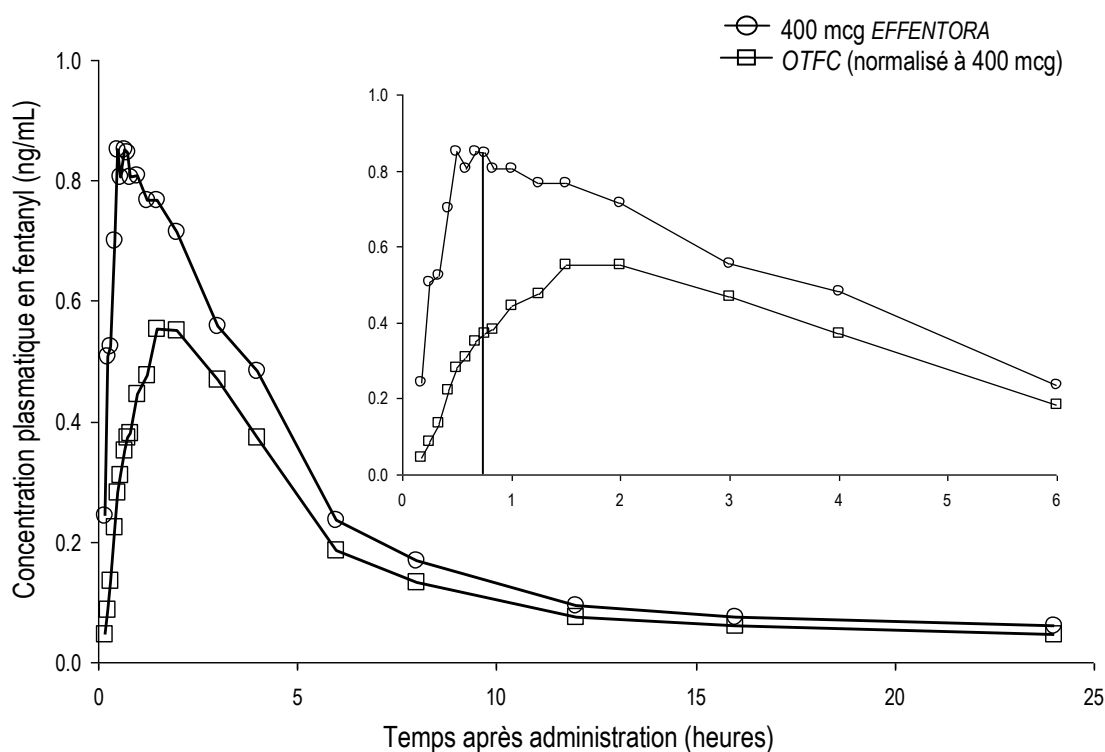
ASC_{0-inf} (ng.hr/mL)	6,48 (± 2,98)
---------------------------------------	----------------------

* sur la base des échantillons sanguins veineux (plasma). Les concentrations du fentanyl obtenues dans le sérum étaient supérieures à celles du plasma. L'ASC et la C_{max} ont été respectivement d'environ 20 % à 30 % supérieures à l'ASC et à la C_{max} du plasma. La raison de cette différence n'est pas connue.

** Valeurs médianes de T_{max} (valeurs extrêmes).

Lors d'études de pharmacocinétique comparant la biodisponibilité absolue et relative d'Effentora à celle du citrate de fentanyl par voie buccale transmuqueuse (OTFC), le taux et la fraction d'absorption du fentanyl d'Effentora se sont avérés avoir une exposition 30 % à 50 % supérieure à celle du citrate de fentanyl par voie buccale transmuqueuse. Chez les patients passant d'une autre forme orale de citrate de fentanyl à Effentora, la titration de la dose d'Effentora doit être réalisée indépendamment étant donné que la biodisponibilité entre les produits diffère significativement. Néanmoins, chez ces patients, une dose initiale supérieure à 100 microgrammes peut être envisagée.

Concentrations plasmatiques moyennes dans le temps
 Profils après dose unique d'EFFENTORA et OTFC* chez les sujets sains



Les données d'OTFC ont été ajustées (800 mcg à 400 mcg)

*OTFC = citrate de fentanyl par voie buccale transmuqueuse

Des différences d'exposition à Effentora ont été observées au cours d'une étude clinique chez des patients atteints de mucite de grade 1. La C_{max} et l'ASC₀₋₈ ont été respectivement 1 % et 25 % plus élevées chez les patients atteints de mucite par rapport à ceux qui n'étaient pas atteints. Les différences observées n'étaient pas cliniquement significatives.

Distribution

Le fentanyl est une substance fortement lipophile qui présente une bonne distribution extravasculaire et un volume apparent de distribution élevé. Après administration buccale d'Effentora, le fentanyl subit une distribution initiale rapide qui représente une équilibration du fentanyl entre le plasma et les tissus fortement vascularisés (cerveau, cœur et poumons). Par la suite, le fentanyl est redistribué entre le compartiment tissulaire profond (tissus musculaires et adipeux) et le plasma.

Le taux de liaison du fentanyl aux protéines plasmatiques est de 80 à 85 %. La principale protéine de liaison est l'alpha-1 glycoprotéine acide mais l'albumine et les lipoprotéines sont également impliquées, dans une certaine mesure. L'acidose augmente la fraction libre de fentanyl.

Métabolisme

Les voies métaboliques empruntées par Effentora après administration buccale n'ont pas été déterminées lors des études cliniques. Le fentanyl est métabolisé en norfentanyl dans le foie et la muqueuse intestinale sous l'effet de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Lors des expérimentations animales, le norfentanyl n'a pas montré d'effet pharmacologique. Plus de 90 % de la dose de fentanyl administrée sont éliminés par biotransformation en métabolites N-désalkylés et hydroxylés inactifs.

Élimination

Après administration intraveineuse de fentanyl, moins de 7 % de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée dans les urines et seul 1 % environ est excrété sous forme inchangée dans les selles. Les métabolites sont essentiellement excrétés par voie urinaire, l'excrétion fécale étant moins importante.

Après administration d'Effentora, la phase terminale d'élimination du fentanyl résulte de la redistribution entre le plasma et un compartiment tissulaire profond. Cette phase d'élimination est lente et résulte en une demi-vie d'élimination terminale médiane $t_{1/2}$ d'environ 22 heures après administration buccale de la forme effervescente et d'environ 18 heures après administration intraveineuse. La clairance plasmatique totale de fentanyl après administration intraveineuse est d'environ 42 L/h.

Linéarité/non-linéarité

Pour la gamme de dosages disponibles (100 à 1 000 microgrammes), les paramètres pharmacocinétiques du fentanyl sont dose-proportionnels.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité et de cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études de toxicité sur le développement embryon-fœtal conduites chez le rat et le lapin n'ont révélé aucune malformation ou modification du développement lorsqu'Effentora était administré pendant la période d'organogenèse.

Dans une étude de fertilité et de développement embryonnaire précoce chez le rat, un effet médié par les mâles a été observé à forte dose (300 mcg/kg/jour, voie sous-cutanée) qui est considéré comme secondaire aux effets sédatifs du fentanyl dans les études animales.

Dans les études de développement pré et post-natal chez le rat, le taux de survie de la descendance était significativement réduit à des doses entraînant une toxicité maternelle sévère. Les effets des doses toxiques maternelles sur la première génération sont : un retard du développement physique, des fonctions sensorielles, du réflexe et du comportement. Ces effets peuvent être des effets indirects de négligence maternelle et/ ou de diminution de l'allaitement ou un effet direct du fentanyl.

Les études de cancérogénèse (test alternatif par voie cutanée chez la souris transgéniques Tg.AC durant 26 semaines, étude de cancérogénèse 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 cancérogénèse 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. DONNÉS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Carbonate d'hydrogène de sodium
Carbonate de sodium anhydre
Acide citrique anhydre
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette laminée d'aluminium [PVC/aluminium/polyamide/PVC] avec une feuille de couverture [papier/polyester].

Les plaquettes sont disponibles en étuis de 4 ou 28 comprimés individuels. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Il est impératif d'informer les patients et le personnel soignant d'éliminer, dès qu'ils ne sont plus nécessaires, tous les comprimés non utilisés au terme du traitement.

Tout médicament utilisé ou non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

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

Effentora 100 microgrammes, comprimés buccogingivaux
EU/1/08/441/001-002

Effentora 200 microgrammes, comprimés buccogingivaux
EU/1/08/441/003-004

Effentora 400 microgrammes, comprimés buccogingivaux
EU/1/08/441/005-006

Effentora 600 microgrammes, comprimés buccogingivaux
EU/1/08/441/007-008

Effentora 800 microgrammes, comprimés buccogingivaux
EU/1/08/441/009-010

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 4 avril 2008
Date de dernier renouvellement : 20 février 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.