

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACTIQ 200 microgrammes, comprimé avec applicateur buccal

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fentanyl (sous forme de citrate).....200 microgrammes

Pour un comprimé

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé contient des dextrans (équivalent d'environ 2 grammes de glucose), du saccharose (environ 30 mg contenu dans la colle alimentaire liant le comprimé à l'applicateur) et du propylène glycol (qui rentre dans la composition de l'encre servant au marquage des comprimés et de l'arôme artificiel de baies).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé avec applicateur buccal.

ACTIQ se présente sous la forme d'une matrice de poudre comprimée, blanche à blanc cassé, fixée à l'aide de colle alimentaire à un applicateur en plastique radio-opaque incassable. Le dosage est inscrit sur le comprimé et l'applicateur en plastique.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

ACTIQ est indiqué pour le traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients 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 recevant un 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

Posologie

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

ACTIQ n'est pas interchangeable sur la base d'une équivalence de dose avec d'autres fentanyl à action rapide prescrits pour les accès douloureux paroxystiques d'origine cancéreuse, étant donné que les profils pharmacocinétiques et/ou les schémas posologiques de ces produits sont significativement différents. Les patients traités pour des accès douloureux paroxystiques d'origine cancéreuse doivent être informés de ne pas utiliser simultanément plusieurs fentanyl à action rapide, et d'éliminer tout autre produit contenant du fentanyl antérieurement prescrit pour les accès douloureux paroxystiques (ADP) lors du passage à ACTIQ. Le nombre de dosages différents d'ACTIQ mis à disposition du patient, à tout moment, doit être réduit au minimum pour éviter les erreurs et un surdosage potentiel.

Toute unité d'ACTIQ non utilisée et dont le patient n'a plus l'utilité doit être dûment éliminée.

Il faut rappeler aux patients qu'ACTIQ doit impérativement être conservé hors de la portée des enfants.

Chez l'adulte

Adaptation posologique et traitement d'entretien

Il convient de déterminer la posologie optimale d'ACTIQ pour chaque patient, c'est-à-dire la dose produisant l'effet antalgique recherché avec un minimum d'effets indésirables. Lors des études cliniques, il n'a pas été établi de relation entre la dose efficace d'ACTIQ dans les accès douloureux paroxystiques et la dose du traitement morphinique de fond.

a) Titration

Avant de déterminer la posologie d'ACTIQ chez un patient, il est nécessaire de s'assurer que ses douleurs chroniques sont contrôlées par un traitement morphinique de fond et qu'il ne présente pas plus de 4 accès douloureux paroxystiques par jour.

La dose initiale d'ACTIQ doit être de 200 microgrammes, avec augmentation de la posologie, si nécessaire, conformément à la gamme de dosages disponibles (200, 400, 600, 800, 1200 et 1600 microgrammes). Les patients doivent être surveillés avec attention jusqu'à l'obtention de la dose procurant une analgésie efficace et des effets indésirables acceptables, avec une seule unité d'ACTIQ par accès douloureux paroxystique. Cette dose est définie comme étant la dose efficace.

Durant la titration, si une analgésie satisfaisante n'est pas obtenue dans les 30 minutes suivant l'administration d'une première unité d'ACTIQ (c'est-à-dire 15 minutes suivant la fin de la dissolution d'une unité d'ACTIQ), une seconde unité d'ACTIQ du même dosage pourra être utilisée. En aucun cas il ne faudra utiliser plus de deux unités d'ACTIQ pour traiter un même accès douloureux paroxystique. Avec le dosage de 1600 microgrammes, il ne sera vraisemblablement nécessaire d'administrer une seconde dose que chez une minorité de patients.

Si le traitement de plusieurs accès douloureux paroxystiques consécutifs requiert plus d'une unité d'ACTIQ par accès, il convient d'envisager de passer au dosage immédiatement supérieur.

SCHEMA PRATIQUE DE TITRATION

Commencer par une unité dosée à 200 microgrammes



1. Laisser fondre dans la bouche 1 unité d'ACTIQ jusqu'à dissolution complète (15 minutes)
2. Attendre encore 15 minutes supplémentaires. Si nécessaire, en cas d'analgésie insuffisante, prendre une seconde unité à laisser fondre en 15 minutes
3. Tester la même dose d'ACTIQ lors de plusieurs accès douloureux paroxystiques consécutifs.



Soulagement satisfaisant avec 1 unité ?



OUI

Dose efficace déterminée



NON

utiliser le dosage d'ACTIQ immédiatement supérieur (dosages disponibles : 200, 400, 600, 800, 1200, 1600 microgrammes)

b) Traitement d'entretien

Une fois la dose efficace établie (c'est-à-dire un accès douloureux paroxystique est efficacement traité par une seule unité, en moyenne), les patients doivent utiliser cette dose et limiter leur consommation à un maximum de quatre unités d'ACTIQ par jour.

Les patients doivent être surveillés par un professionnel de santé afin de veiller à ce que la consommation maximale de quatre unités d'ACTIQ par jour ne soit pas dépassée.

Réajustement de la dose

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

Si les patients présentent plus de 4 accès douloureux paroxystiques par jour, il peut être nécessaire de réévaluer la posologie du traitement morphinique de fond. Si celle-ci est augmentée, il peut être nécessaire de réajuster la dose d'ACTIQ utilisée pour traiter les accès douloureux paroxystiques.

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).

Tout réajustement de la posologie du traitement analgésique doit impérativement être surveillé par un professionnel de santé.

Arrêt du traitement

Le traitement par ACTIQ doit être immédiatement arrêté si le patient ne présente plus d'accès douloureux paroxystiques. Le traitement de la douleur chronique de fond doit être poursuivi conformément à la prescription. Si l'arrêt de tout traitement opioïde est nécessaire, le patient doit être étroitement surveillé par le médecin car un protocole d'arrêt progressif des morphiniques est nécessaire afin d'éviter le risque d'apparition de symptômes liés à un sevrage brutal.

Utilisation chez le sujet âgé

Les sujets âgés se sont avérés plus sensibles aux effets du fentanyl administré par voie intraveineuse. Par conséquent, la titration impose des précautions particulières chez ces patients. Le fentanyl est éliminé plus lentement chez le sujet âgé et sa demi-vie terminale d'élimination est plus longue, ce qui peut entraîner une accumulation de la substance active et majorer les risques d'effets indésirables.

Aucune étude clinique spécifique n'a été menée avec ACTIQ chez le sujet âgé. Néanmoins, au cours des études cliniques, les doses d'ACTIQ permettant un soulagement efficace des accès douloureux paroxystiques ont été plus basses chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale

Il convient d'être particulièrement prudent durant la phase de titration chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Chez les adolescents âgés de 16 ans et plus : suivre la posologie adulte.

Chez les enfants et adolescents de moins de 16 ans : la sécurité et l'efficacité chez les enfants et adolescents de moins de 16 ans n'ont pas été établies. L'expérience clinique concernant l'utilisation d'ACTIQ en pédiatrie, chez des patients recevant déjà un traitement morphinique de fond est limitée (voir rubriques 5.1 et 5.2). L'utilisation dans cette population de patients n'est donc pas recommandée.

Mode d'administration

ACTIQ est destiné à l'administration par voie buccale transmuqueuse. Par conséquent, le comprimé doit être placé contre la face interne de la joue. A l'aide de l'applicateur, il faut ensuite déplacer le comprimé contre la muqueuse des joues et tourner l'applicateur, afin d'optimiser le degré d'exposition de la muqueuse au produit. Il faut laisser fondre le comprimé d'ACTIQ au contact de la muqueuse, en le suçant, sans le mâcher, car l'absorption du fentanyl par la muqueuse buccale est plus rapide que l'absorption systémique par voie gastro-intestinale.

Les patients souffrant de sécheresse buccale peuvent humidifier leur muqueuse buccale en buvant un peu d'eau avant la prise du médicament.

L'unité d'ACTIQ doit être consommée en 15 minutes. Si des effets morphiniques excessifs apparaissent avant que le comprimé d'ACTIQ soit entièrement dissout, celui-ci devra être immédiatement retiré de la bouche et il devra être envisagé de réduire les doses ultérieures.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
 - Patients ne recevant pas de traitement de fond morphinique, en raison d'un risque accru de dépression respiratoire.
 - Traitement de la douleur aiguë autre que les accès douloureux paroxystiques.
 - Administration concomitante ou interrompue depuis moins de 2 semaines, d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (voir rubriques 4.4 et 4.5).
 - Dépression respiratoire sévère ou obstruction sévère des voies aériennes.
-

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Utilisation accidentelle chez les enfants

Il est impératif d'informer les patients et leurs soignants qu'ACTIQ contient une substance active à une dose qui peut être mortelle pour un enfant. Des cas de décès ont été rapportés chez des enfants qui avaient accidentellement ingéré de l'ACTIQ.

Les patients et leurs soignants doivent être informés de la nécessité de conserver toutes les unités hors de la vue et de la portée des enfants et d'éliminer soigneusement toutes les unités, utilisées ou non. Chez tout patient ambulatoire, il est recommandé d'évaluer les éventuels risques d'exposition accidentelle d'enfants au médicament.

Traitement de fond morphinique

ACTIQ ne doit en aucun cas être administré à des patients ne recevant pas un traitement de fond par des morphiniques, en raison d'un risque accru de dépression respiratoire et de décès. Avant de commencer un traitement par ACTIQ, le traitement morphinique de fond doit être stabilisé et le patient doit continuer le traitement par les morphiniques pendant la prise d'ACTIQ.

Tolérance, dépendance et abus

Comme avec tous les morphiniques, une accoutumance, une dépendance physique et/ou psychologique et l'abus de fentanyl sont susceptibles d'apparaître. Cependant, la toxicomanie iatrogène est rare dans le cadre de l'utilisation strictement thérapeutique des morphiniques. Les risques sont considérés comme faibles chez les patients cancéreux souffrant d'accès douloureux paroxystiques, mais peuvent être plus élevés chez les patients ayant des antécédents de toxicomanie ou de dépendance à l'alcool.

Les patients traités par des morphiniques requièrent une surveillance particulière en ce qui concerne les signes d'abus ou d'addiction.

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.

Insuffisance surrénale

Des cas d'insuffisance surrénale ont plus souvent été rapportés avec l'utilisation des opioïdes incluant les comprimés de fentanyl, après plus d'un mois d'utilisation. Le patient doit progressivement arrêter l'opioïde pour permettre la récupération de la fonction surrénale et doit continuer le traitement corticoïde jusqu'à ce que la fonction surrénale soit rétablie (voir rubrique 4.8).

Dépression respiratoire

Comme pour tous les morphiniques, l'utilisation d'ACTIQ expose à un risque de dépression respiratoire cliniquement significative, par conséquent les patients devront être surveillés. Une prudence particulière est recommandée lors de la titration d'ACTIQ chez des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive non sévère ou toute autre pathologie pré-existante les prédisposant à une dépression respiratoire car, même administré aux doses thérapeutiques normales, ACTIQ peut aggraver les troubles respiratoires jusqu'à provoquer une insuffisance respiratoire.

Alcool

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

Risques en cas d'administration concomitante de benzodiazépines

L'utilisation concomitante d'opioïdes, dont ACTIQ, et de benzodiazépines 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 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 ACTIQ conjointement à des benzodiazépines, 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).

Effets cérébraux de l'hypercapnie, troubles de la conscience, traumatisme crânien

ACTIQ doit être administré 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 morphiniques pouvant masquer l'évolution clinique en cas de traumatisme crânien, ils ne doivent être utilisés dans ce cadre qu'en cas de nécessité clinique absolue.

Bradycardies

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

Insuffisance rénale ou hépatique

En outre, ACTIQ doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale, car on ne connaît pas l'influence d'un dysfonctionnement hépatique et rénal sur la pharmacocinétique du fentanyl. Toutefois, en cas d'administration intraveineuse, la clairance du fentanyl est altérée par l'insuffisance hépatique ou rénale, en raison d'une détérioration de la clairance métabolique et des effets sur les protéines plasmatiques. L'insuffisance hépatique ou rénale peut augmenter la biodisponibilité du fentanyl absorbé par voie buccale et diminuer sa clairance systémique, entraînant ainsi 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.

Hypovolémie, hypotension

Le traitement par ACTIQ doit être envisagé avec prudence en présence d'hypovolémie ou d'hypotension.

Patients diabétiques

Les patients diabétiques seront avertis que ce médicament contient des dextrans (les dextrans sont composés de 93 % de glucose monohydraté et de 7 % de maltodextrine. La teneur totale en glucose par unité est d'environ 1,89 gramme).

En raison de la présence de glucose et de saccharose, ce médicament est déconseillé en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.

Caries dentaires

Une hygiène buccale normale est recommandée pour réduire tout effet nocif pour les dents. ACTIQ contenant environ 2 grammes de glucose, une consommation fréquente augmente le risque de caries dentaires. La sécheresse buccale associée au traitement par morphiniques peut augmenter ce risque.

Syndrome sérotoninergique

Il est conseillé de faire preuve de prudence lorsqu'ACTIQ 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 [inhibiteurs MAO]) (voir rubrique 4.3). 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 ACTIQ.

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).

Population pédiatrique

L'utilisation d'ACTIQ chez les enfants et les adolescents de moins de 16 ans n'est pas recommandé en raison d'un manque de données sur la sécurité et l'efficacité (voir rubriques 5.1 et 5.2).

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

Agents ayant un effet sur l'activité du CYP3A4

Inhibiteurs du CYP3A4

Le fentanyl est métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4 dans le foie et la muqueuse intestinale.

Les inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4, comme les macrolides (tels que l'érythromycine), les antifongiques azolés (tels que le kétoconazole, l'itraconazole et le fluconazole) et certains inhibiteurs de protéases (tels que le ritonavir) sont susceptibles d'augmenter la biodisponibilité du fentanyl absorbé par voie buccale et de diminuer également sa clairance systémique, provoquant ainsi des effets morphiniques accrus et prolongés.

Des effets similaires pourraient être observés après ingestion concomitante de jus de pamplemousse, connu pour inhiber le CYP3A4. La prudence est donc de rigueur lors de l'administration concomitante de fentanyl avec des inhibiteurs du CYP3A4.

Inducteurs du CYP3A4

La co-administration d'inducteurs du CYP3A4 peut réduire l'efficacité d'ACTIQ.

Agents pouvant augmenter les effets dépresseurs sur le SNC

La co-administration de fentanyl avec 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 agonistes/antagonistes partiels (p. ex. buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) n'est pas recommandée. En effet, ils possèdent une forte affinité pour les récepteurs opioïdes 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

La co-administration 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 (voir rubrique 4.3).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou des données limitées sur l'utilisation du fentanyl durant la grossesse. Les études animales ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Les analgésiques morphiniques peuvent entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né. 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. ACTIQ ne doit être utilisé chez la femme enceinte que s'il s'avère manifestement nécessaire.

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 ACTIQ 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. Le taux de passage transplacentaire est de 0,44 (rapport fœto-maternel : 1,00/2,27).

Allaitement

Le fentanyl est excrété dans le lait maternel, et peut entraîner une sédation et une dépression respiratoire chez le nourrisson allaité. Le fentanyl ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. L'allaitement ne doit pas être repris avant au moins 5 jours après la dernière administration de 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

Aucune étude n'a évalué les effets d'ACTIQ sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, les analgésiques morphiniques sont susceptibles d'altérer les capacités mentales et/ou physiques requises pour la réalisation de tâches potentiellement dangereuses (comme conduire des véhicules ou utiliser des machines). Il doit être conseillé aux patients de ne pas conduire ou utiliser des machines si le traitement par ACTIQ leur provoque une somnolence, des sensations vertigineuses, ou une vision trouble ou double.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables typiques des morphiniques peuvent être observés lors de la prise d'ACTIQ. Le plus souvent, ils disparaissent ou diminuent d'intensité avec la poursuite du traitement et l'obtention de la posologie adéquate.

Cependant, les effets indésirables les plus graves sont la dépression respiratoire (pouvant aboutir à l'apnée ou l'arrêt respiratoire), la dépression circulatoire, l'hypotension et le choc, et tous les patients doivent être attentivement suivis afin de détecter ces effets indésirables

Des réactions au niveau du site d'administration telles que des saignements des gencives, des irritations, des douleurs et des ulcères ont été rapportées depuis la commercialisation d'ACTIQ.

Les études cliniques menées avec ACTIQ avaient pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance 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 ACTIQ.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des études cliniques avec ACTIQ et/ou d'autres médicaments contenant du fentanyl, durant les essais cliniques ou au cours de la période post-commercialisation. Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous selon la classification MedDRA par classe de systèmes d'organes et par fréquence (les fréquences sont définies comme suit : très fréquent $\geq 1/10$, fréquent $\geq 1/100$, $< 1/10$, peu fréquent $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$, fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire				réaction anaphylactique, œdème de la langue, œdème des lèvres
Affections endocriniennes				Insuffisance surrénale, déficit

				androgénique
Troubles du métabolisme et de la nutrition		anorexie		
Affections psychiatriques		confusion, anxiété, hallucinations, dépression, labilité émotionnelle	rêves anormaux, dépersonnalisation, troubles de la pensée, euphorie	insomnie
Affections du système nerveux	somnolence, sensations vertigineuses, céphalées	perte de conscience, convulsions, vertiges, myoclonie, sédation, paresthésies (incluant hyperesthésies/paresthésies péribuccales), démarche anormale/incoordination, perversion du goût	coma, dysarthrie	
Affections oculaires		Vision anormale (vision trouble, vision double)		
Affections vasculaires			vasodilatation	bouffée congestive, bouffée de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	dyspnée			œdème pharyngé, dépression respiratoire
Affections gastro-intestinales	nausées, vomissements, constipation, douleurs abdominales	bouche sèche, dyspepsie, stomatite, trouble de la langue (par exemple : sensation de brûlure, ulcères), flatulence, distension abdominale	iléus, ulcérations de la bouche, caries dentaires, saignement gingival	chute de dent, rétraction gingivale, gingivites, diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		prurit, sécrétion de sueur, rash	urticaire	
Affections du rein et des voies urinaires		rétention urinaire		

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	asthénie	réactions au site d'administration y compris irritation, douleur et ulcère, malaise		fatigue, œdème périphérique, fièvre, syndrome de sevrage, syndrome de sevrage néonatal (voir rubrique 4.6)
Investigations		poids diminué		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		blessures accidentelles (par exemple : chutes)		

* des symptômes de sevrage des opioïdes tels que nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, tremblements et sécrétion de sueur ont été observés avec le fentanyl administré par voie transmuqueuse.

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 : Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes

Les symptômes à attendre 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, le coma, l'arrêt cardio-respiratoire, la dépression respiratoire, la détresse respiratoire et l'insuffisance respiratoire ayant entraîné le décès.

Prise en charge

Les mesures à prendre immédiatement en présence d'un surdosage morphinique consistent à retirer immédiatement l'unité d'ACTIQ de la bouche du patient si elle s'y trouve encore, à l'aide de l'applicateur, assurer 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. Instaurer si nécessaire une ventilation assistée.

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 d'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 (par exemple, 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 intraveineuse. Dans certains cas, l'utilisation judicieuse de naloxone ou d'autres antagonistes des morphiniques peut être justifiée, mais elle expose au 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'ACTIQ, 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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Analgésiques, Opioides, Dérivés de la phénylpipéridine, code ATC : N02AB03

Le fentanyl, agoniste morphinomimétique pur, agit essentiellement sur les récepteurs morphiniques μ du cerveau, de la moelle épinière et des muscles lisses. L'effet thérapeutique s'exerce essentiellement au niveau du SNC. L'analgésie représente l'effet pharmacologique clinique le plus utile résultant de l'interaction du fentanyl sur les récepteurs μ . Cet effet est corrélé aux taux sanguins circulants du fentanyl, à condition de tenir compte du délai de pénétration dans le SNC et du délai de disparition du SNC (phénomène dont la demi-vie est de 3 à 5 minutes). Chez les sujets n'ayant jamais reçu de traitement morphinique, l'effet analgésique apparaît à des concentrations sanguines de 1 à 2 ng/mL, alors que l'effet anesthésique chirurgical associé à une profonde dépression respiratoire se produit à des concentrations de 10 à 20 ng/mL.

Chez des patients cancéreux dont les douleurs chroniques étaient contrôlées par des administrations régulières de doses stables de morphiniques, le soulagement des accès douloureux paroxystiques induit par ACTIQ a été significativement supérieur à celui d'un placebo, 15, 30, 45 et 60 minutes après le début de l'administration.

Les effets indésirables des morphiniques incluent une augmentation du tonus et une diminution des contractions des muscles lisses du tractus gastro-intestinal. Ces deux phénomènes allongent la durée du transit intestinal et peuvent être responsables de la constipation liée aux morphiniques.

Bien que les morphiniques augmentent généralement le tonus des muscles lisses des voies urinaires, l'effet global est variable : dans certains cas, ils provoquent un besoin impérieux d'uriner et dans d'autres cas une dysurie.

Tous les agonistes des récepteurs μ , γ compris le fentanyl, induisent une dépression respiratoire dose-dépendante. Le risque de dépression respiratoire est moindre chez les patients présentant des douleurs et chez ceux qui reçoivent un traitement morphinique de fond, car il apparaît une tolérance à la dépression respiratoire et aux autres effets morphiniques. Chez les patients non traités par les morphiniques, la dépression respiratoire maximale est généralement observée 15 à 30 minutes après le début de l'administration d'ACTIQ et peut se prolonger plusieurs heures.

Les effets pharmacologiques secondaires supplémentaires incluent le myosis.

Population pédiatrique

L'expérience de l'utilisation d'ACTIQ en pédiatrie, chez des patients âgés de moins de 16 ans, est limitée. Dans une étude clinique, 15 patients (sur 38) âgés de 5 à 15 ans, recevant déjà un traitement morphinique de fond et présentant des accès douloureux paroxystiques ont été traités avec ACTIQ. L'effectif de l'étude était trop faible pour permettre des conclusions sur la sécurité et l'efficacité d'ACTIQ dans cette population de patients.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Généralités

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

Absorption

La pharmacocinétique de l'absorption du fentanyl après l'utilisation d'ACTIQ comprend une absorption initiale rapide à partir de la muqueuse buccale et une absorption plus lente du fentanyl dégluti, à partir du tractus gastro-intestinal.

Environ 25 % de la dose totale d'ACTIQ sont rapidement absorbés par la muqueuse buccale. Le reste de la dose totale (soit 75 %) est dégluti avec la salive et ensuite lentement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal. Environ un tiers de cette fraction (soit 25 % de la dose totale) échappe à

l'élimination lors du premier passage hépatique et intestinal et devient disponible sur le plan systémique.

Autrement dit, la biodisponibilité d'ACTIQ généralement observée (50 %) se répartit en parts égales entre l'absorption transmuqueuse rapide et l'absorption gastro-intestinale plus lente.

La valeur de C_{max} est comprise entre 0,39 et 2,51 ng/mL (200 microgrammes à 1600 microgrammes). La concentration plasmatique maximale est atteinte en médiane en 20 à 40 minutes (T_{max}) (valeurs extrêmes : 20 et 480 minutes) après le début de la consommation d'ACTIQ.

Distribution

Les expérimentations animales montrent que le fentanyl se répartit rapidement dans le cerveau, le cœur, les poumons, les reins et la rate, puis est redistribué de façon plus lente vers les muscles et le tissu adipeux. Le taux de liaison du fentanyl aux protéines plasmatiques est de 80-85 %, cette liaison impliquant essentiellement l'alpha-1 glycoprotéine acide mais également, dans une certaine mesure, l'albumine et les lipoprotéines. L'acidose augmente la fraction libre de fentanyl. Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) est de 4 L/kg.

Biotransformation

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

Moins de 7 % de la dose sont excrétés sous forme inchangée dans les urines et seul environ 1 % est excrété sous forme inchangée dans les selles. Les métabolites sont essentiellement excrétés par voie urinaire, l'excrétion fécale étant moins importante. La clairance plasmatique totale du fentanyl est de 0,5 l/h/kg (extrêmes : 0,3 - 0,7 l/h/kg). Après administration d'ACTIQ, la demi-vie d'élimination terminale est d'environ 7 heures.

Linéarité/non linéarité

Pour la gamme de dosages disponibles (200 à 1600 microgrammes), les paramètres pharmacocinétiques d'ACTIQ sont dose-dépendants.

Population pédiatrique

Dans une étude clinique, 15 patients âgés de 5 à 15 ans, recevant déjà un traitement morphinique de fond et présentant des accès douloureux paroxystiques ont été traités avec ACTIQ à des doses de 200 microgrammes à 600 microgrammes. Les valeurs de l'aire sous la courbe basées sur les concentrations observées étaient 2 fois plus élevées chez les jeunes enfants que chez les adolescents (respectivement, 5,25 *versus* 2,65 ng.h/mL) et 4 fois plus élevées chez les jeunes enfants par rapport aux adultes (5,25 *versus* 1,20 ng.h/mL). Sur une base ajustée au poids, les valeurs de la clairance et du volume de distribution étaient similaires dans la tranche d'âge.

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 lors de l'administration 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 µg/kg/jour, voie sous-cutanée), concordant avec les effets sédatifs du fentanyl.

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 cancérogénicité (test alternatif par voie cutanée chez la souris transgénique Tg AC durant 26 semaines, étude de cancérogénèse par voie sous-cutanée chez le rat durant deux ans)

avec le fentanyl ne montrent pas 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Comprimé :

Dextrates hydratés (contenant du glucose), acide citrique, phosphate disodique, arôme artificiel de baies (maltodextrine, propylèneglycol, arômes artificiels, citrate de triéthyle), stéarate de magnésium.

Colle alimentaire liant le comprimé à l'applicateur :

Amidon de maïs modifié (E 1450), saccharose, amidon de maïs, eau purifiée.

Encre pour le marquage des comprimés :

Eau désionisée, gomme laque décolorée blanche, propylèneglycol, colorant bleu synthétique à base de goudron (E 133) et hydroxyde d'ammonium (E 527) pour ajustement du pH.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

A conserver dans le blister protecteur jusqu'à utilisation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimé avec applicateur buccal sous plaquettes (Papier/Aluminium/PVC/ACLAR). Boîtes de 3, 6, 15 ou 30.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Toutes les unités, utilisées ou non, doivent être conservées hors de portée des enfants et éliminées soigneusement, comme indiqué ci-dessous. Les unités partiellement utilisées sont particulièrement dangereuses pour les enfants.

Après la consommation totale d'ACTIQ, l'applicateur doit être immédiatement stocké dans le container prévu à cet effet qui sera placé hors de portée des enfants.

Si le médicament n'a été que partiellement consommé, le reste du comprimé doit être dissous sous un robinet d'eau chaude, puis l'applicateur doit être immédiatement stocké dans le container prévu à cet effet qui sera placé hors de portée des enfants.

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

TEVA PHARMA B.V.

SWENSWEG 5

2031 GA HAARLEM

PAYS-BAS

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

- 34009 358 063 0 7 : 3 comprimés avec applicateur buccal sous plaquettes (Papier/Aluminium/PVC/ACLAR)
 - 34009 358 064 7 5 : 6 comprimés avec applicateur buccal sous plaquettes (Papier/Aluminium/PVC/ACLAR)
-

- 34009 358 065 3 6 : 15 comprimés avec applicateur buccal sous plaquettes (Papier/Aluminium/PVC/ACLAR)
- 34009 358 067 6 5 : 30 comprimés avec applicateur buccal sous plaquettes (Papier/Aluminium/PVC/ACLAR)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

22/08/2018

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Stupéfiant :

- Prescription limitée à 28 jours.
- Délivrance limitée à 7 jours.

Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.
