

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).

Durée et objectifs du traitement

Avant l'instauration du traitement par Effentora, une stratégie thérapeutique comprenant la durée et les objectifs du traitement doivent être convenus avec le patient, conformément aux lignes directrices relatives à la prise en charge de la douleur. Pendant le traitement, des contacts fréquents doivent avoir

lieu entre le médecin et le patient afin d'évaluer la nécessité de poursuivre le traitement, d'envisager l'arrêt du traitement et d'ajuster les doses si nécessaire. En l'absence d'un contrôle adéquat de la douleur, la possibilité d'hyperalgésie, de tolérance et de progression de la maladie sous-jacente doit être envisagée (voir rubrique 4.4). Effentora ne doit pas être utilisé plus longtemps que nécessaire.

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.
- Patients traités avec des médicaments contenant de l'oxybate de sodium.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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. Le produit ne doit pas être administré à des patients qui n'ont pas de traitement de fond morphinique en raison du risque accru de dépression respiratoire et de décès.

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.

Troubles respiratoires liés au sommeil

Les opioïdes peuvent provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil, notamment une apnée centrale du sommeil (ACS) et une hypoxémie liée au sommeil. L'utilisation d'opioïdes augmente le risque d'ACS de façon dose-dépendante. Chez les patients présentant une ACS, une réduction de la dose totale des opioïdes doit être envisagée.

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.

Bradyarythmie

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

Tolérance et troubles liés à l'usage d'opioïdes (abus et dépendance)

Une accoutumance, une dépendance physique et une dépendance psychologique sont susceptibles d'apparaître lors de l'administration répétée de morphiniques. Le risque d'une utilisation abusive peut apparaître avec fentanyl de la même manière qu'avec d'autres morphiniques, et tous les patients traités par morphiniques doivent faire l'objet d'une surveillance dans le but de mettre en évidence tout signe d'utilisation abusive et d'addiction. Les patients ayant un risque accru d'utilisation abusive des morphiniques peuvent malgré tout être traités par morphiniques, mais l'apparition de tout signe de mésusage, d'utilisation abusive ou d'addiction doit être étroitement surveillé.

L'utilisation répétée d'Effentora peut conduire à un trouble lié à l'usage d'opioïdes (TUO). Une dose plus élevée et une durée plus longue du traitement par opioïdes peuvent augmenter le risque de développer un TUO. Une utilisation abusive ou un mésusage intentionnel d'Effentora peut entraîner un surdosage et/ou le décès. Le risque de survenue d'un TUO est accru chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux (parents ou fratrie) de troubles liés à la consommation de substances (y compris d'alcoolisme), en cas de tabagisme actif ou chez les patients ayant des antécédents personnels d'autres troubles de la santé mentale (dépression caractérisée, troubles anxieux et troubles de la personnalité, par exemple).

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

Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe de comportements de recherche compulsive du produit (demande de renouvellement trop précoce de la prescription, par exemple). Dans ce cadre, les opioïdes et médicaments psychoactifs (tels que les benzodiazépines) utilisés en concomitance devront être passés en revue. Pour les patients présentant des signes et symptômes de TUO, une consultation auprès d'un addictologue devra être envisagée.

Effets endocriniens

Les morphiniques peuvent avoir une action pharmacologique sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. Une augmentation de la prolactine sérique et une diminution du cortisol plasmatique et de la testostérone peuvent être observés. Des signes et des symptômes cliniques peuvent apparaître suite à ces modifications hormonales.

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.

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).

Excipient(s)

Sodium

Effentora 100 microgrammes, comprimés buccogingivaux

Ce médicament contient 10 mg de sodium par comprimé buccogingival, ce qui équivaut à 0,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Effentora 200 microgrammes, comprimés buccogingivaux

Effentora 400 microgrammes, comprimés buccogingivaux

Effentora 600 microgrammes, comprimés buccogingivaux

Effentora 800 microgrammes, comprimés buccogingivaux

Ce médicament contient 20 mg de sodium par comprimé buccogingival, ce qui équivaut à 1 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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, gabapentinoïdes [gabapentine et prégabaline] ou alcool) peut potentialiser les effets dépresseurs de chaque produit, ce qui peut conduire à une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde, un coma ou une issue fatale (voir rubrique 4.4).

Sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés

L'utilisation concomitante d'ipioïdes 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.

Oxybate de sodium

L'administration concomitante de fentanyl avec des médicaments contenant de l'oxybate de sodium est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Le traitement par l'oxybate de sodium doit être arrêté avant de débiter le traitement avec 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	Thrombocytopenie		
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité*	
Troubles endocriniens				Hypogonadisme	Insuffisance surrénalienne, Hypoandrogénie
Troubles métaboliques et nutritionnels		Anorexie			

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections psychiatriques		Dépression Anxiété Syndrome confusionnel Insomnie	Humeur euphorique Nervosité Hallucination Hallucination visuelle Changements de l'état mental Désorientation		Pharmacodépendance (addiction)* Utilisation abusive (voir rubrique 4.4) , Délire
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
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*

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminé e
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		
Affections du rein et des voies urinaires			Rétention urinaire		

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
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) Tolérance au médicament
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

Tolérance

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

Pharmacodépendance

L'utilisation répétée d'Effentora peut entraîner une dépendance aux médicaments (pharmacodépendance), même à des doses thérapeutiques. Le risque de pharmacodépendance aux médicaments peut varier selon les facteurs de risque propres au patient, la posologie et la durée du traitement par opioïdes (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, le coma, l'hypotension, la dépression respiratoire, la détresse respiratoire et l'insuffisance respiratoire pouvant entraîner la mort.

Des cas de respiration de Cheyne Stokes ont été observés en cas de surdosage en fentanyl, en particulier chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque.

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

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 , y 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.

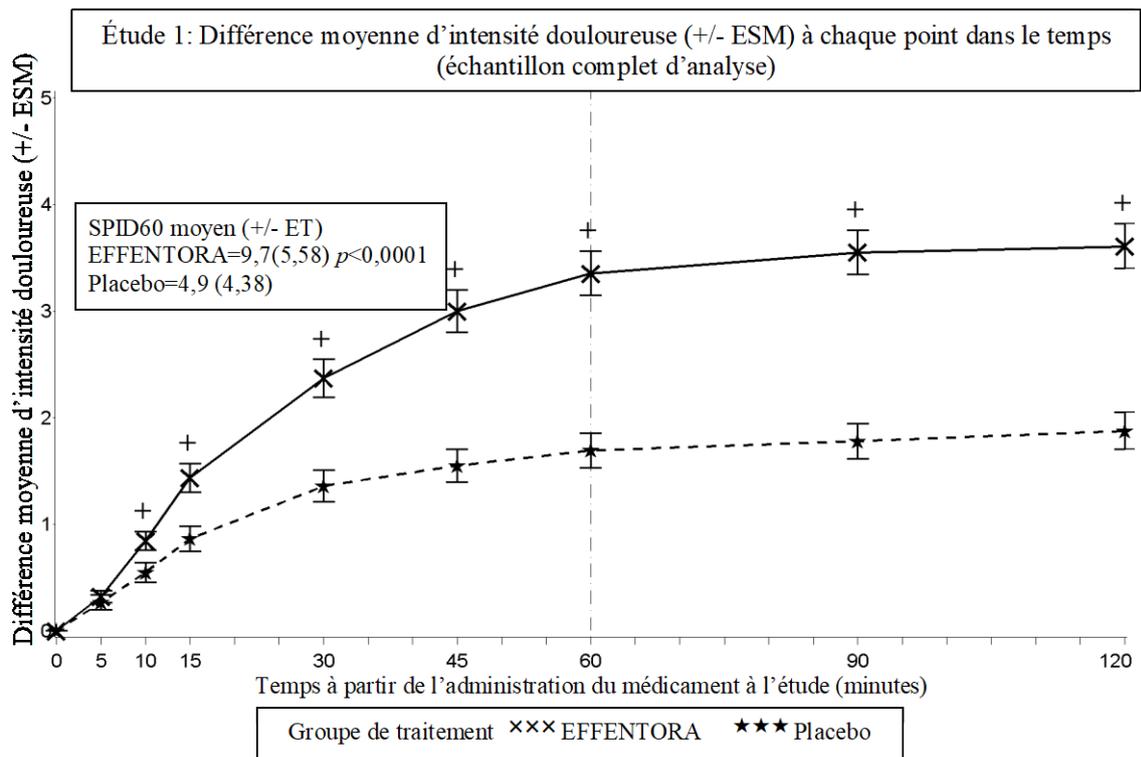
Les opioïdes peuvent influencer sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. Les modifications pouvant être observées comprennent notamment une augmentation de la prolactine sérique et des diminutions du cortisol plasmatique et de la testostérone. Ces modifications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

Efficacité et sécurité cliniques

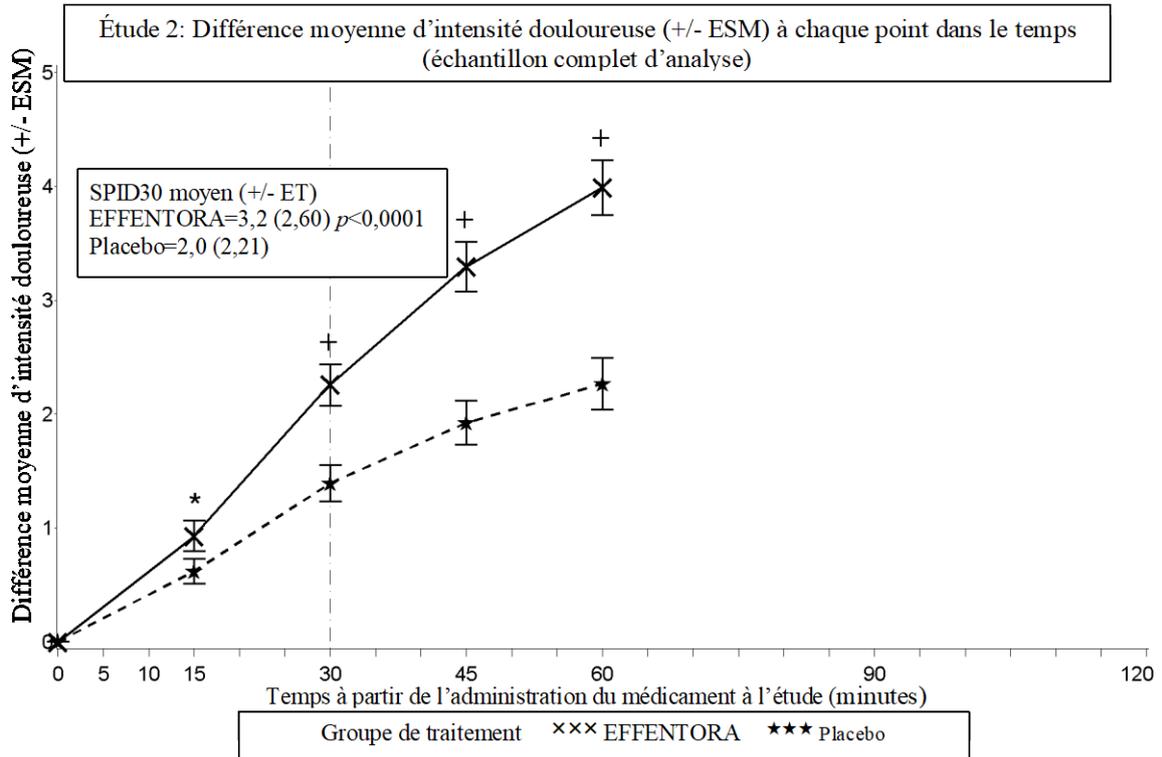
La sécurité et l'efficacité d'Effentora ont été évaluées chez les patients prenant le médicament à l'apparition de l'accès douloureux paroxystique. L'utilisation préventive d'Effentora dans les épisodes douloureux prévisibles n'a pas été étudiée dans les études cliniques. Deux études cliniques croisées, 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

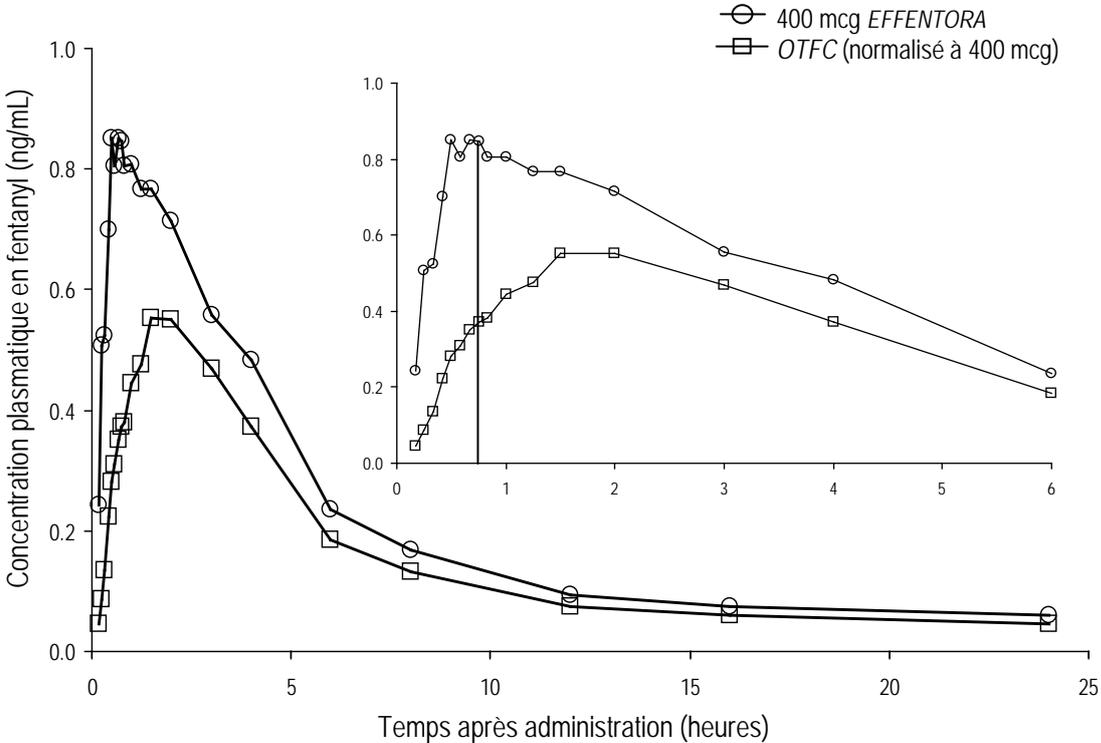
Paramètre pharmacocinétique	Effentora 400 microgrammes
Biodisponibilité absolue	65 % (± 20 %)
Fraction absorbée par voie transmuqueuse	48 % (± 31,8 %)
T_{max} (minute) **	46,8 (20-240)
C_{max} (ng/mL)	1,02 (± 0,42)
ASC_{0-tmax} (ng.hr/mL)	0,40 (± 0,18)

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 embryo-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
Acide citrique
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 RENOUVELLEMENT 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/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
2031 GA HAARLEM
Pays-Bas

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale spéciale et restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

- **Mesures additionnelles de minimisation des risques**

Avant la commercialisation/l'utilisation d'Effentora dans chaque État Membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et l'Autorité nationale compétente devront se mettre d'accord sur le contenu et le format du programme éducatif, y compris les supports de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme.

Le titulaire de l'AMM devra s'assurer que tous les médecins, pharmaciens et patients susceptibles de prescrire/délivrer/utiliser Effentora auront à disposition le matériel éducationnel nécessaire pour une utilisation correcte et sûre du produit.

Le matériel éducationnel destiné aux patients devra contenir les éléments suivants :

- Notice
- Guide du patient/de l'aidant
- Informations en accès numérique renforcé

Guide du patient/de l'aidant

- EFFENTORA devra être utilisé uniquement si les patient/aidants ont reçu les informations appropriées concernant l'utilisation du médicament et les précautions de sécurité.
- Explications sur l'indication.
- Explications sur l'accès douloureux paroxystique, la perception de la douleur par les patients et son traitement.
- Explications sur l'utilisation hors AMM, le mésusage, l'utilisation abusive, les erreurs médicamenteuses, le surdosage, le décès et l'addiction.
- Définition d'un patient à risque de surdosage, d'utilisation abusive, de mésusage, de dépendance et d'addiction afin d'informer les prescripteurs/pharmaciens.
- Mise en garde indiquant qu'EFFENTORA ne doit pas être utilisé pour traiter un autre type de douleur ou d'état douloureux de courte durée et/ou pour le traitement de plus de 4 accès douloureux paroxystiques liés au cancer par jour (rubrique 3 de la notice).
- Les formulations ne sont pas interchangeables.
- Nécessité de s'adresser au prescripteur/pharmacien en cas de question.
- Comment utiliser EFFENTORA

Le matériel éducationnel destiné aux médecins devra contenir les éléments suivants :

- Résumé des caractéristiques du produit et notice
- Guide des médecins
- Liste de contrôle pour la prescription
- Informations en accès numérique renforcé

Guide des médecins

- Le traitement doit être instauré/surveillé par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des traitements opioïdes chez les patients atteints de cancer, en particulier pour la phase de transition entre l'hôpital et le domicile.
- Explications sur les utilisations hors AMM (indication, âge) et les risques graves de mésusage, d'utilisation abusive, d'erreurs médicamenteuses, de surdosage, de décès et d'addiction.
- Nécessité de communiquer avec les patients/aidants concernant :
 - la gestion du traitement et les risques d'utilisation abusive et de dépendance ;

- la nécessité d'une réévaluation régulière par le prescripteur ;
- l'incitation à signaler tout problème de gestion du traitement.
- Identification et surveillance des patients à risque d'utilisation abusive et de mésusage avant et pendant le traitement afin de détecter les caractéristiques clés du trouble lié à l'usage d'opioïdes (TUO) : faire la distinction entre les caractéristiques des effets indésirables liés aux morphiniques et celles du trouble lié à l'usage d'opioïdes.
- Importance du signalement en cas d'utilisation hors AMM, de mésusage, d'utilisation abusive, d'addiction et de surdosage.
- Nécessité d'un ajustement personnalisé du traitement en cas d'identification d'un TUO.

Les prescripteurs d'EFFENTORA doivent sélectionner soigneusement les patients et leur fournir des conseils concernant :

- les instructions d'utilisation d'EFFENTORA
- l'importance de ne jamais partager leur médicament avec d'autres personnes ou en faire un usage détourné
- les informations actualisées concernant notamment l'hyperalgésie, l'utilisation pendant la grossesse, les interactions médicamenteuses (avec les benzodiazépines, par exemple), l'addition iatrogène, le sevrage et la dépendance
- Le prescripteur devra utiliser la liste de contrôle destinée aux prescripteurs.

Liste de contrôle pour la prescription

Mesures requises avant toute prescription d'EFFENTORA. Veuillez vous assurer que tout ce qui suit a été fait avant de prescrire EFFENTORA :

- Vérifier que tous les critères de l'indication approuvée sont remplis.
- Fournir au patient et/ou à l'aidant des instructions concernant l'utilisation d'EFFENTORA.
- Veiller à ce que le patient ait lu la notice fournie dans la boîte d'EFFENTORA.
- Remettre au patient la brochure d'information du patient sur EFFENTORA abordant les sujets suivants :
 - Cancer et douleur.
 - EFFENTORA. Qu'est-ce que c'est ? Comment l'utiliser ?
 - EFFENTORA. Risques de mésusage.
- Expliquer quels sont les risques en cas de dépassement des doses recommandées d'EFFENTORA.
- Expliquer comment utiliser les fiches de surveillance des doses.
- Décrire au patient les signes d'un surdosage en fentanyl et lui indiquer qu'il est nécessaire de consulter immédiatement un médecin.
- Expliquer comment conserver le médicament en toute sécurité et souligner qu'il est impératif de le tenir hors de la vue et de la portée des enfants.
- Rappeler au patient et/ou à l'aidant qu'ils doivent s'adresser à leur médecin s'ils ont la moindre question ou inquiétude concernant la façon d'utiliser EFFENTORA ou les risques de mésusage et d'utilisation abusive associés.

Le matériel éducationnel destiné aux pharmaciens devra contenir les éléments suivants :

- Résumé des caractéristiques du produit et notice
- Guide des pharmaciens
- Liste de contrôle pour la délivrance
- Informations en accès numérique renforcé

Guide des pharmaciens

- Le traitement doit être instauré/surveillé par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des traitements opioïdes chez les patients atteints de cancer, en particulier pour la phase de transition entre l'hôpital et le domicile.
- Explications sur les utilisations hors AMM (indication, âge) et les risques graves de mésusage, d'utilisation abusive, d'erreurs médicamenteuses, de surdosage, de décès et d'addiction.
- Nécessité de communiquer avec les patients/aidants concernant :
 - la gestion du traitement et les risques d'utilisation abusive et de dépendance ;
 - la nécessité d'une réévaluation régulière par le prescripteur ;
 - l'incitation à signaler tout problème de gestion du traitement.
- Surveillance des patients à risque d'utilisation abusive et de mésusage pendant le traitement afin de détecter les caractéristiques clés du trouble lié à l'usage d'opioïdes (TUO) : faire la distinction entre les caractéristiques des effets indésirables liés aux morphiniques et celles du trouble lié à l'usage d'opioïdes.
- Importance du signalement en cas d'utilisation hors AMM, de mésusage, d'utilisation abusive, d'addiction et de surdosage.
- Le médecin doit être contacté si un TUO est identifié.
- Le pharmacien doit se familiariser avec le matériel éducationnel avant de le remettre au patient.
- EFFENTORA n'est pas interchangeable avec les autres produits contenant du fentanyl.

Les pharmaciens délivrant EFFENTORA doivent fournir des conseils aux patients concernant :

- les instructions d'utilisation d'EFFENTORA
- Le pharmacien doit indiquer aux patients que, pour éviter tout vol et mésusage d'EFFENTORA, ils devront le conserver en lieu sûr de façon à éviter son mauvais usage ou son usage détourné.
- Le pharmacien devra utiliser la liste de contrôle destinée aux pharmaciens.

Liste de contrôle pour la délivrance

Mesures requises avant toute délivrance d'EFFENTORA. Veuillez vous assurer que tout ce qui suit a été fait avant de délivrer EFFENTORA :

- Vérifier que tous les critères de l'indication approuvée sont remplis.

- Fournir au patient et/ou à l'aidant des instructions concernant l'utilisation d'EFFENTORA.
- Veiller à ce que le patient ait lu la notice fournie dans la boîte d'EFFENTORA.
- Remettre au patient la brochure d'information du patient sur EFFENTORA abordant les sujets suivants :
 - Cancer et douleur.
 - EFFENTORA. Qu'est-ce que c'est ? Comment l'utiliser ?
 - EFFENTORA. Risques de mésusage.
- Expliquer quels sont les risques en cas de dépassement des doses recommandées d'EFFENTORA.
- Expliquer comment utiliser les fiches de surveillance des doses.
- Décrire au patient les signes d'un surdosage en fentanyl et lui indiquer qu'il est nécessaire de consulter immédiatement un médecin.
- Expliquer comment conserver le médicament en toute sécurité et souligner qu'il est impératif de le tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Accès numérique au matériel éducationnel

L'accès numérique à toutes les actualisations du matériel éducationnel sera renforcé. Le matériel éducationnel destiné au prescripteur (médecin), au pharmacien et au patient sera disponible sur un site internet et pourra être téléchargé. Les modalités détaillées de l'accessibilité numérique renforcée seront discutées avec les Autorités nationales compétentes et l'EMA, selon les besoins.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Effentora 100 microgrammes, comprimés buccogingivaux
Fentanyl

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé buccogingival contient 100 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sodium. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

4 comprimés buccogingivaux.
28 comprimés buccogingivaux.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie buccale.
Placer le comprimé dans la cavité buccale. Ne pas sucer, mâcher ou avaler en entier. Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ce produit ne doit être utilisé que par des patients recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. Consulter la notice ci-jointe pour des avertissements importants et le mode d'emploi.

L'utilisation accidentelle du produit peut entraîner des effets nocifs graves et être fatale.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

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

EU/1/08/441/001
EU/1/08/441/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Effentora 100

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE DE 4 COMPRIMÉS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Effentora 100 microgrammes, comprimés buccogingivaux
Fentanyl

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TEVA B.V.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

1. Déchirer
2. Plier
3. Détacher

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Effentora 200 microgrammes, comprimés buccogingivaux
Fentanyl

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé buccogingival contient 200 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sodium. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

4 comprimés buccogingivaux.
28 comprimés buccogingivaux.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie buccale.
Placer le comprimé dans la cavité buccale. Ne pas sucer, mâcher ou avaler en entier. Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ce produit ne doit être utilisé que par des patients recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. Consulter la notice ci-jointe pour des avertissements importants et le mode d'emploi.

L'utilisation accidentelle du produit peut entraîner des effets nocifs graves et être fatale.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

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

EU/1/08/441/003
EU/1/08/441/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Effentora 200

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE DE 4 COMPRIMÉS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Effentora 200 microgrammes, comprimés buccogingivaux
Fentanyl

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TEVA B.V.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

1. Déchirer
2. Plier
3. Détacher

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Effentora 400 microgrammes, comprimés buccogingivaux
Fentanyl

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé buccogingival contient 400 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sodium. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

4 comprimés buccogingivaux.
28 comprimés buccogingivaux.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie buccale.
Placer le comprimé dans la cavité buccale. Ne pas sucer, mâcher ou avaler en entier. Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ce produit ne doit être utilisé que par des patients recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. Consulter la notice ci-jointe pour des avertissements importants et le mode d'emploi.

L'utilisation accidentelle du produit peut entraîner des effets nocifs graves et être fatale.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

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

EU/1/08/441/005
EU/1/08/441/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Effentora 400

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE DE 4 COMPRIMÉS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Effentora 400 microgrammes, comprimés buccogingivaux
Fentanyl

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TEVA B.V.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

1. Déchirer
2. Plier
3. Détacher

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Effentora 600 microgrammes, comprimés buccogingivaux
Fentanyl

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé buccogingival contient 600 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sodium. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

4 comprimés buccogingivaux.
28 comprimés buccogingivaux.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie buccale.
Placer le comprimé dans la cavité buccale. Ne pas sucer, mâcher ou avaler en entier. Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ce produit ne doit être utilisé que par des patients recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. Consulter la notice ci-jointe pour des avertissements importants et le mode d'emploi.

L'utilisation accidentelle du produit peut entraîner des effets nocifs graves et être fatale.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

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

EU/1/08/441/007

EU/1/08/441/008

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Effentora 600

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :

SN :

NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE DE 4 COMPRIMÉS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Effentora 600 microgrammes, comprimés buccogingivaux
Fentanyl

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TEVA B.V.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

1. Déchirer
2. Plier
3. Détacher

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Effentora 800 microgrammes, comprimés buccogingivaux
Fentanyl

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé buccogingival contient 800 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sodium. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

4 comprimés buccogingivaux.
28 comprimés buccogingivaux.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie buccale.
Placer le comprimé dans la cavité buccale. Ne pas sucer, mâcher ou avaler en entier. Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ce produit ne doit être utilisé que par des patients recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. Consulter la notice ci-jointe pour des avertissements importants et le mode d'emploi.

L'utilisation accidentelle du produit peut entraîner des effets nocifs graves et être fatale.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

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

EU/1/08/441/009
EU/1/08/441/010

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Effentora 800

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE DE 4 COMPRIMÉS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Effentora 800 microgrammes, comprimés buccogingivaux
Fentanyl

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TEVA B.V.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

1. Déchirer
2. Plier
3. Détacher

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

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

Fentanyl

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Effentora et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Effentora
3. Comment utiliser Effentora
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Effentora
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Effentora et dans quel cas est-il utilisé ?

La substance active d'Effentora est le citrate de fentanyl. Effentora est un médicament antalgique, également connu sous le nom de morphinique. Il est utilisé pour traiter l'accès douloureux paroxystique chez les patients adultes atteints d'un cancer et prenant déjà d'autres antalgiques de type morphinique pour le traitement des douleurs persistantes (permanentes) d'origine cancéreuse. L'accès douloureux paroxystique est une douleur supplémentaire qui survient brutalement en dépit de la prise des autres antalgiques habituels de type morphinique.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Effentora ?

NE prenez PAS Effentora :

- Si vous ne prenez pas régulièrement des médicaments de type opioïde sous ordonnance (p. ex. codéine, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, péthidine) tous les jours à intervalles réguliers depuis au moins une semaine pour contrôler votre douleur persistante. Si vous ne prenez pas ces médicaments, vous **ne devez pas** utiliser Effentora car cela peut augmenter le risque que votre respiration devienne dangereusement lente et/ou superficielle, voire qu'elle s'arrête.
- Si vous êtes allergique au fentanyl ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous souffrez de graves problèmes respiratoires ou d'un syndrome respiratoire obstructif sévère.
- Si vous souffrez de douleurs de courte durée autres que des accès douloureux paroxystiques, telles que des douleurs liées à des blessures ou une chirurgie, des maux de tête ou migraines.
- Si vous prenez un médicament qui contient de l'oxybate de sodium.

Avertissements et précautions

Au cours de votre traitement par Effentora, continuez à utiliser l'antalgique morphinique que vous prenez pour vos douleurs persistantes (permanentes) dues au cancer.

Pendant votre traitement par Effentora, n'utilisez pas d'autres traitements contenant du fentanyl précédemment prescrits pour soulager vos douleurs paroxystiques. Si vous avez encore certains de ces traitements chez vous, contactez votre pharmacien pour vérifier comment les éliminer.

Conservez ce médicament dans un endroit sûr et sécurisé, où d'autres personnes n'y ont pas accès (voir la rubrique 5. *Comment conserver Effentora* pour plus d'informations).

AVANT d'utiliser Effentora, informez votre médecin ou votre pharmacien si

- La posologie de votre autre antalgique de type morphinique pris pour traiter vos douleurs persistantes (permanentes) d'origine cancéreuse n'est pas encore stabilisée ;
- vous êtes atteint d'une affection ayant un effet sur votre respiration (par ex. asthme, respiration sifflante, ou dyspnée) ;
- vous présentez un traumatisme crânien ;
- votre rythme cardiaque est inhabituellement lent ou vous présentez d'autres problèmes cardiaques ;
- vous avez des problèmes au foie ou aux reins, car ces organes ont un effet sur la manière dont votre organisme dégrade le médicament ;
- vous avez un volume sanguin bas ou une tension artérielle basse ;
- vous êtes âgé(e) de plus de 65 ans – vous pourriez devoir prendre une dose plus faible et toute augmentation de dose serait soigneusement contrôlée par votre médecin ;
- vous avez des problèmes cardiaques, notamment une fréquence cardiaque lente ;
- vous prenez des benzodiazépines (voir rubrique 2 « Autres médicaments et Effentora »). L'utilisation de benzodiazépines peut augmenter le risque d'effets indésirables graves, y compris le décès.
- vous prenez des antidépresseurs ou des neuroleptiques (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [ISRS], inhibiteurs de la monoamine oxydase [IMAO], voir « Ne prenez pas Effentora » et « Autres médicaments et Effentora » dans la rubrique 2). L'utilisation de ces médicaments avec Effentora peut entraîner un **syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle** (voir « Autres médicaments et Effentora » dans la rubrique 2) ;
- vous avez déjà présenté une insuffisance surrénalienne, une affection au cours de laquelle les glandes surrénaliennes ne produisent pas suffisamment d'hormones, ou un manque d'hormones sexuelles (carence en androgènes) lors de l'utilisation d'opioïdes (voir les « Effets indésirables graves » dans la rubrique 4) ;
- vous avez déjà utilisé de manière abusive ou été dépendant(e) d'opioïdes ou de tout autre médicament, alcool ou drogue illicite ;
- vous consommez de l'alcool (veuillez consulter la rubrique Effentora avec des aliments, boissons et de l'alcool).

Consultez votre médecin PENDANT votre traitement par Effentora si :

- vous ressentez une douleur ou une sensibilité accrue à la douleur (hyperalgésie) qui ne répond pas à une augmentation de la dose du médicament prescrite par votre médecin.
- vous présentez une association des symptômes suivants : nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse, sensations vertigineuses et pression artérielle basse. Ensemble, ces symptômes peuvent être le signe d'une maladie pouvant engager le pronostic vital appelée insuffisance surrénalienne, dans laquelle les glandes surrénaliennes ne produisent pas suffisamment d'hormones.
- Troubles respiratoires liés au sommeil : Effentora peut provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil tels que des apnées du sommeil (interruption de la respiration pendant le sommeil) et une hypoxémie liée au sommeil (faible taux d'oxygène dans le sang). Les symptômes associés comprennent des arrêts de la respiration pendant le sommeil, des réveils nocturnes dus à un essoufflement, des difficultés à rester endormi(e) ou d'une somnolence excessive durant la journée. Si vous ou une personne de votre entourage remarquez ces symptômes, contactez votre médecin. Une réduction de la dose pourra être envisagée par votre médecin.

Utilisation au long cours et tolérance

Ce médicament contient du fentanyl, qui est un médicament opioïde. L'utilisation répétée d'analgésiques opioïdes peut entraîner une diminution de l'efficacité du médicament (vous vous y habituez, ce que l'on appelle la tolérance aux médicaments). Vous pouvez également devenir plus sensible à la douleur lors de l'utilisation d'Effentora. C'est ce que l'on appelle l'hyperalgésie. L'augmentation de la dose d'Effentora peut vous aider à réduire davantage vos douleurs pendant un certain temps, mais elle peut également être nocive. Si vous remarquez que votre médicament devient moins efficace, parlez-en à votre médecin. Votre médecin décidera s'il est préférable pour vous d'augmenter la dose ou de diminuer progressivement votre utilisation d'Effentora.

Dépendance et addiction

L'utilisation répétée d'Effentora peut également entraîner une dépendance, un abus et une addiction, qui peuvent aboutir à un surdosage mettant la vie en danger. Le risque de ces effets indésirables peut augmenter avec une dose plus élevée et une durée d'utilisation plus longue. La dépendance ou l'addiction peut vous donner l'impression que vous ne contrôlez plus la quantité de médicament que vous devez utiliser ou la fréquence à laquelle vous devez l'utiliser. Vous pouvez avoir l'impression que vous devez continuer à prendre votre médicament, même s'il ne vous aide pas à soulager votre douleur.

Le risque de développer une dépendance ou une addiction varie d'une personne à l'autre. Vous pouvez présenter un risque plus élevé de développer une dépendance ou une addiction à Effentora si :

- vous ou un membre de votre famille avez déjà consommé de façon abusive ou été dépendant(e) de l'alcool, à des médicaments prescrits sur ordonnance ou à des substances illicites (« addiction ») ;
- vous fumez ;
- vous avez déjà présenté des troubles de l'humeur (dépression, anxiété ou trouble de la personnalité) ou avez été traité(e) par un psychiatre pour d'autres maladies mentales.

Si vous remarquez l'un des signes suivants lors de l'utilisation d'Effentora, il pourrait s'agir d'un signe que vous avez développé une dépendance ou une addiction :

- vous avez besoin d'utiliser le médicament pendant une durée plus longue que celle indiquée par votre médecin ;
- vous avez besoin d'utiliser une dose supérieure à la dose recommandée ;
- vous utilisez le médicament pour des raisons autres que celles qui vous ont été prescrites, par exemple « pour rester calme » ou « pour vous aider à dormir » ;
- vous avez tenté à plusieurs reprises et sans succès d'arrêter d'utiliser le médicament ou de contrôler son utilisation ;
- lorsque vous arrêtez de prendre le médicament, vous vous sentez mal (par exemple, nausées, vomissements, diarrhées, anxiété, frissons, tremblements et transpiration), et vous vous sentez mieux lorsque vous reprenez le médicament (« effets de sevrage »).

Si vous remarquez l'un de ces signes, parlez-en à votre médecin pour discuter de la meilleure voie de traitement pour vous, y compris le moment opportun pour arrêter et la façon d'arrêter en toute sécurité.

Consultez IMMÉDIATEMENT un médecin si :

- vous présentez des symptômes tels que des difficultés respiratoires ou des étourdissements, un gonflement de la langue, des lèvres ou de la gorge pendant votre traitement par Effentora. Il pourrait s'agir des premiers symptômes d'une grave réaction allergique (anaphylaxie, hypersensibilité ; voir « Effets indésirables graves » dans la rubrique 4).

Que faire en cas d'ingestion accidentelle d'Effentora par une personne

Si vous pensez qu'une personne a accidentellement ingéré un comprimé d'Effentora, contactez immédiatement un médecin. Essayez de garder la personne éveillée jusqu'à l'arrivée des secours.

Si une personne a accidentellement ingéré Effentora, elle peut présenter les mêmes effets indésirables que ceux décrits à la rubrique 3 intitulée « Si vous avez pris plus d'Effentora que vous n'auriez dû ».

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament aux enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Effentora

Avant de débuter un traitement par Effentora, informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre l'un des médicaments suivants :

- L'utilisation concomitante d'Effentora et de sédatifs, tels que des benzodiazépines ou des médicaments apparentés, augmente le risque d'étourdissements, de difficultés respiratoires (dépression respiratoire), de coma et peut menacer le pronostic vital. Compte tenu de ces risques, l'utilisation concomitante ne doit être envisagée que lorsque les autres options de traitement ne sont pas possibles.

Toutefois, si votre médecin vous prescrit Effentora avec des sédatifs, il devra limiter la dose et la durée du traitement concomitant.

Veillez avertir votre médecin de tous les sédatifs que vous prenez (tels que des somnifères, des médicaments contre l'anxiété, certains médicaments pour traiter les réactions allergiques [antihistaminiques] ou des tranquillisants) et respecter scrupuleusement les recommandations de votre médecin. Il pourrait être utile de demander à vos amis et à votre famille d'être attentifs aux signes et symptômes décrits ci-dessus. Contactez votre médecin si vous présentez de tels symptômes.

- Certains relaxants musculaires, tels que le baclofène, le diazépam (voir également la rubrique « Avertissements et précautions »)
- Tout médicament qui pourrait avoir un effet sur la manière dont votre organisme dégrade Effentora, tel que le ritonavir, le nelfinavir, l'amprénavir, et le fosamprénavir (traitement de l'infection au VIH) ou d'autres médicaments appelés inhibiteurs du CYP3A4 tels que le kétoconazole, l'itraconazole ou le fluconazole (traitement des infections fongiques), la troléandomycine, la clarithromycine ou l'érythromycine (traitement des infections bactériennes), l'aprépitant (utilisé en cas de nausées sévères) ainsi que le diltiazem et le vérapamil (traitement de l'hypertension ou de maladies cardiaques).
- Médicaments appelés inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (utilisés dans la dépression sévère) ou prise de ces traitements au cours des 2 dernières semaines.
- Un certain type de médicaments anti-douleur puissants, appelés agonistes/antagonistes partiels, par exemple : buprénorphine, nalbuphine et pentazocine (traitement de la douleur). Vous pourriez ressentir les symptômes d'un syndrome de sevrage (nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, tremblements et transpiration) lors de l'utilisation de ces médicaments.
- Certains médicaments anti-douleur pour les douleurs neuropathiques (gabapentine et prégabaline).
- Le risque d'effets indésirables augmente si vous prenez des médicaments tels que certains antidépresseurs ou neuroleptiques. Effentora peut interagir avec ces médicaments et il est possible que vous développiez des altérations de votre état mental (p. ex. agitation, hallucinations, coma) et d'autres effets tels qu'une température corporelle supérieure à 38 °C, une augmentation de la fréquence cardiaque, une instabilité de la pression artérielle, une exagération des réflexes, une rigidité musculaire, un manque de coordination et/ou des symptômes gastro-intestinaux (p. ex. nausées, vomissements, diarrhée). Votre médecin vous dira si Effentora est approprié pour vous.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament..

Effentora avec des aliments, boissons et de l'alcool

- Effentora peut être utilisé avant ou après les repas, et non pas pendant. Vous pouvez boire un peu d'eau avant d'utiliser Effentora afin d'humidifier votre bouche, mais vous ne devez ni boire ni manger pendant la prise du médicament.
- Vous ne devez pas boire de jus de pamplemousse lorsque vous prenez Effentora car ceci peut influencer la manière dont votre organisme dégrade Effentora.
- Ne buvez pas d'alcool lorsque vous prenez Effentora. L'alcool peut augmenter le risque d'apparition d'effets indésirables graves pouvant être fatals.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser ce médicament.

Grossesse

Effentora ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'en avoir parlé avec votre médecin. Si Effentora est utilisé de façon prolongée pendant la grossesse, il existe également un risque de survenue de symptômes de sevrage chez le nouveau-né pouvant engager le pronostic vital s'ils ne sont pas identifiés et traités par un médecin.

Vous ne devez pas utiliser Effentora lors de l'accouchement car le fentanyl peut entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né.

Allaitement

Le fentanyl peut passer dans le lait maternel et entraîner des effets indésirables chez le nourrisson. N'utilisez pas Effentora si vous allaitez. Vous ne devriez pas commencer l'allaitement moins de 5 jours après la dernière dose d'Effentora.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Discutez avec votre médecin afin de savoir s'il est sans danger pour vous de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines après avoir pris Effentora. Ne conduisez pas de véhicule ou n'utilisez pas de machines si vous présentez l'un des symptômes suivants : somnolence, étourdissement, vision trouble ou double, difficulté à se concentrer. Il est important de savoir comment vous réagissez à Effentora avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

Effentora contient du sodium

Effentora 100 microgrammes

Ce médicament contient 10 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par comprimé buccogingival. Cela équivaut à 0,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

Effentora 200 microgrammes, Effentora 400 microgrammes, Effentora 600 microgrammes et Effentora 800 microgrammes

Ce médicament contient 20 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par comprimé buccogingival. Cela équivaut à 1 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment prendre Effentora ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Avant de commencer le traitement et régulièrement pendant le traitement, votre médecin discutera également avec vous de ce que vous pouvez attendre de l'utilisation d'Effentora, quand vous devez l'utiliser et pendant combien de temps, quand vous devez contacter votre médecin et quand vous devez l'arrêter (voir également rubrique 2).

Dose et fréquence

Lorsque vous commencerez à prendre Effentora pour la première fois, votre médecin s'emploiera à trouver, avec vous, la dose qui vous soulagera de vos accès douloureux paroxystiques. Il est très important que vous preniez Effentora tel qu'indiqué par votre médecin. La dose initiale est de 100 microgrammes. Pendant la détermination de la dose adéquate, votre médecin peut vous permettre de prendre plus d'un comprimé par épisode. Si votre accès douloureux paroxystique n'est pas soulagé après 30 minutes, prenez 1 seul comprimé de plus d'Effentora pendant la période de titration.

Une fois que la dose adéquate a été déterminée avec votre médecin, prenez en règle générale 1 comprimé pour un épisode d'accès douloureux paroxystique. Dans la suite du traitement, votre besoin pour traiter la douleur peut changer. De plus fortes doses pourraient être nécessaires. Si la douleur persiste après 30 minutes, prenez uniquement 1 comprimé de plus d'Effentora pendant la période de réajustement de la dose.

Contactez votre médecin si votre dose adéquate d'Effentora ne soulage pas votre accès douloureux paroxystique. Votre médecin décidera si votre dose a besoin d'être modifiée.

Attendez au moins 4 heures avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique avec Effentora.

Vous devez signaler immédiatement à votre médecin si vous prenez Effentora plus de quatre fois par jour car un changement de votre schéma thérapeutique peut être nécessaire. Votre médecin pourrait modifier votre traitement pour les douleurs persistantes ; lorsque vos douleurs persistantes seront contrôlées, il sera peut-être nécessaire que votre médecin modifie la dose d'Effentora que vous prenez. Si votre médecin pense que vous présentez une sensibilité à la douleur due à Effentora (une hyperalgésie), une réduction de votre dose d'Effentora sera peut-être envisagée (voir « Avertissements et précautions » dans la rubrique 2). Pour bénéficier d'un soulagement efficace, parlez avec votre médecin de votre douleur et de l'efficacité d'Effentora, de sorte que la dose puisse être modifiée si nécessaire.

Vous ne devez pas changer les doses d'Effentora ou de vos autres antalgiques par vous-même. Tout changement de dose doit être prescrit et contrôlé par votre médecin.

Si vous n'êtes pas sûr de la dose adéquate ou si vous avez des questions au sujet de la prise de ce médicament, vous devez contacter votre médecin.

Mode d'administration

Les comprimés buccogingivaux d'Effentora se prennent par voie buccale transmuqueuse. Quand vous placez un comprimé dans votre bouche, il se dissout et le médicament est absorbé au travers de la muqueuse de la bouche, dans la circulation sanguine. Prendre le médicament de cette façon lui permet d'être absorbé rapidement pour soulager votre accès douloureux paroxystique.

Prise du médicament

- N'ouvrez la plaquette que lorsque vous êtes prêt à prendre le comprimé. Le comprimé doit être pris immédiatement après avoir été retiré de la plaquette.
- Détachez une des alvéoles de la plaquette en tirant selon les perforations.
- Pliez l'alvéole le long de la ligne indiquée sur la feuille de couverture.
- Détachez la feuille de couverture pour laisser apparaître le comprimé. NE PAS tenter de pousser le comprimé à travers la feuille de couverture car cela pourrait l'endommager.



- Retirer le comprimé de l'alvéole et placer **immédiatement** le comprimé entier près d'une molaire entre la gencive et la joue (voir illustration). Parfois, le médecin peut vous dire de placer le comprimé sous la langue à la place.
- Ne pas tenter d'écraser ou de couper le comprimé.



- Ne pas croquer, sucer, mâcher ou avaler le comprimé car cela entraînerait un soulagement moindre de la douleur par rapport à la méthode préconisée.
- Le comprimé doit être laissé en place entre la gencive et la joue jusqu'à dissolution complète, ce qui prend généralement environ 14 à 25 minutes.
- Vous ressentirez peut-être une légère effervescence entre votre joue et votre gencive à mesure que le comprimé se dissout.
- En cas d'irritation, vous pouvez changer l'emplacement du comprimé sur la gencive.
- S'il reste des morceaux de comprimé après 30 minutes, ils peuvent être avalés avec un verre d'eau.

Si vous avez pris plus d'Effentora que vous n'auriez dû

- Les effets indésirables les plus fréquents sont la somnolence, la nausée ou les étourdissements. Si vous commencez à ressentir une forte sensation de vertige ou de somnolence avant la dissolution complète du comprimé, vous devez immédiatement rincer votre bouche avec de l'eau et recracher les morceaux restants du comprimé au lavabo ou aux toilettes.
- L'un des effets indésirables graves d'Effentora est une respiration lente et/ou superficielle. Cet effet peut se produire si votre dose d'Effentora est trop élevée ou si vous prenez trop d'Effentora. Dans les cas sévères, la prise d'une quantité trop importante d'Effentora peut également conduire à un coma. Si vous ressentez une forte sensation de vertige, une grande somnolence ou si votre respiration est lente ou superficielle, contactez immédiatement un médecin.
- Un surdosage peut également entraîner une affection du cerveau connue sous le nom de leucoencéphalopathie toxique.

Si vous oubliez de prendre Effentora

Si l'accès douloureux paroxystique est encore présent, vous pouvez prendre Effentora tel que prescrit par votre médecin. Si l'accès douloureux paroxystique est terminé, ne prenez pas Effentora avant le prochain accès douloureux paroxystique.

Si vous arrêtez de prendre Effentora

Vous devez arrêter la prise d'Effentora une fois que vous n'avez plus d'accès douloureux paroxystiques. Vous devez toutefois continuer de prendre votre antalgique morphinique habituel pour traiter vos douleurs cancéreuses persistantes comme indiqué par votre médecin. À l'arrêt du traitement par Effentora, vous pourriez ressentir des symptômes de sevrage similaires aux effets indésirables éventuels d'Effentora. Si vous ressentez des symptômes de sevrage ou si vous avez des inquiétudes concernant le soulagement de vos douleurs, vous devez contacter votre médecin. Votre médecin déterminera si vous avez besoin de médicaments pour atténuer ou éliminer les symptômes de sevrage.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Si vous remarquez l'un de ces effets, contactez votre médecin.

Effets indésirables graves

- **Les effets indésirables les plus graves sont : respiration superficielle, tension artérielle basse et état de choc. Effentora, comme les autres médicaments contenant du fentanyl, peut provoquer de très graves problèmes respiratoires pouvant entraîner la mort. Si vous ressentez une somnolence importante ou que votre respiration est lente et/ou superficielle, vous ou votre soignant, devez contacter votre médecin et appeler les services médicaux d'urgence.**
- **Contactez immédiatement votre médecin si vous ressentez plusieurs des symptômes suivants :**
 - nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse, sensations vertigineuses et tension artérielle basseLa présence conjointe de ces symptômes peut être le signe d'une affection pouvant engager le pronostic vital, appelée insuffisance surrénalienne, qui correspond à une incapacité des glandes surrénales à produire suffisamment d'hormones.

Autres effets indésirables

Très fréquents : pouvant toucher plus d'1 personne sur 10

- étourdissement, maux de tête
- sensations nauséuses, vomissements
- au site d'application du comprimé : douleur, ulcère, irritation, saignements, engourdissement, perte de sensation, rougeur, gonflement ou taches

Fréquents : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- sentiments d'anxiété ou de confusion, dépression, insomnie
- goût anormal, perte de poids
- somnolence, sédation, fatigue excessive, faiblesse, migraine, engourdissement, oedème des bras ou des jambes, syndrome de sevrage (pouvant se manifester par l'apparition d'effets indésirables tels que des nausées, des vomissements, une diarrhée, une anxiété, des frissons, des tremblements et une transpiration), tremblement, chutes, frissons
- constipation, inflammation de la bouche, sécheresse buccale, diarrhée, brûlures d'estomac, perte d'appétit, maux d'estomac, inconfort gastrique, indigestion, douleurs dentaires, mycose buccale
- démangeaison, transpiration excessive, éruption cutanée
- essoufflement, maux de gorge
- diminution des globules blancs dans le sang, diminution des globules rouges, diminution ou augmentation de la pression artérielle, fréquence cardiaque anormalement rapide
- douleurs musculaires, douleurs dorsales
- fatigue

Peu fréquents : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- gorge douloureuse,
- diminution de la quantité de cellules contribuant à la coagulation du sang,
- sensations d'excitation, nervosité, état anormal, agitation ou lenteur ; voir ou entendre quelque chose qui n'existe pas (hallucinations), diminution de la conscience, changement dans l'état mental, désorientation, manque de concentration, perte d'équilibre, vertige, problème d'élocution, acouphène, inconfort auditif
- perturbation de la vision ou vision trouble, œil rouge,
- rythme cardiaque inhabituellement lent, sensation d'avoir très chaud (bouffées de chaleur),
- problèmes respiratoires importants, difficulté à respirer pendant le sommeil
- un ou plusieurs des problèmes suivants au niveau de la bouche : ulcère, perte de sensation, inconfort, couleur inhabituelle, trouble des tissus mous, trouble de la langue, langue douloureuse ou présentant des cloques ou des ulcérations, douleur gingivale, lèvres gercées, trouble dentaire, inflammation de l'œsophage, paralysie de l'intestin, troubles de la vésicule biliaire

- sueurs froides, œdème facial, démangeaisons généralisées, alopecie, contractions musculaires, faiblesse musculaire, sensation de malaise, inconfort thoracique, soif, sensation de froid, sensation de chaud, difficulté à uriner
- malaise
- rougeur du visage et du cou

Rares : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000

- perturbation de la pensée, troubles moteurs
- cloques dans la bouche, lèvres sèches, collection de pus sous la peau dans la bouche
- manque de testostérone, sensation de gêne oculaire, observation d'éclairs de lumière, ongles cassants
- réactions allergiques telles que des éruptions cutanées, des rougeurs, des gonflements des lèvres et du visage et de l'urticaire

Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles

- perte de conscience, arrêt respiratoire, convulsions (crises d'épilepsie)
- manque d'hormones sexuelles (carence en androgènes)
- pharmacodépendance (addiction) (voir rubrique 2)
- utilisation abusive (voir rubrique 2)
- tolérance au médicament (voir rubrique 2)
- délire (combinaison de symptômes pouvant inclure une agitation, une nervosité, une désorientation, une confusion, un sentiment de peur, voir ou entendre quelque chose qui n'existe pas, des troubles du sommeil, des cauchemars)
- un traitement de longue durée par le fentanyl pendant la grossesse peut provoquer des symptômes de sevrage chez le nouveau-né pouvant engager le pronostic vital (voir rubrique 2)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Effentora

Conservez ce médicament dans un endroit sûr et sécurisé, où d'autres personnes ne peuvent pas y accéder. Il peut causer des dommages graves et être fatal pour les personnes qui peuvent prendre ce médicament par accident, ou intentionnellement alors qu'il ne leur a pas été prescrit.

L'antalgique contenu dans Effentora est très puissant et pourrait mettre en danger la vie d'un enfant en cas d'ingestion accidentelle. Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

- N'utilisez pas ce médicament après la date d'expiration ou de péremption indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Effentora

La substance active est le fentanyl. Chaque comprimé contient soit :

- 100 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate)
- 200 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate)

- 400 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate)
- 600 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate)
- 800 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate)

Les autres composants sont : mannitol, glycolate d'amidon sodique (type A), carbonate d'hydrogène de sodium, carbonate de sodium, acide citrique, stéarate de magnésium.

Qu'est-ce qu'Effentora et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés buccogingivaux plats, ronds, à bords biseautés, portant l'inscription « C » d'un côté et de l'autre côté : « 1 » pour Effentora 100 microgrammes, « 2 » pour Effentora 200 microgrammes, « 4 » pour Effentora 400 microgrammes, « 6 » pour Effentora 600 microgrammes ou « 8 » pour Effentora 800 microgrammes.

Chaque plaquette contient 4 comprimés buccogingivaux présentés dans des étuis de 4 ou 28 comprimés buccogingivaux.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
2031 GA HAARLEM
Pays-Bas

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou appeler le numéro suivant :

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 2 489 95 85

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG.
Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: (+ 36) 1 288 6400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 (0) 207 540 7117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228 400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: + 372 661 0801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: + 34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 (0) 207 540 7117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 197007 0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +4021 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 (0)42 12 11 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 (0) 207 540 7117

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

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

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES
DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant fentanyl (voie transmuqueuse), les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes :

Au vu des cas rapportés dans la littérature, des cas rapportés spontanés et des mesures préalablement adoptées pour d'autres produits opioïdes (p. ex., fentanyl en patch transdermiques, solution injectable), le PRAC considère que davantage d'informations concernant le trouble lié à l'utilisation d'opioïdes (TUO) doivent être communiquées aux prescripteurs et aux patients. Le PRAC a conclu que les informations relatives aux produits contenant du fentanyl (voie transmuqueuse) doivent être modifiées en conséquence.

Au vu des cas rapportés dans la littérature, des cas rapportés spontanés et des mesures préalablement adoptées pour d'autres produits opioïdes (p. ex., fentanyl en patch transdermiques, solution injectable), le PRAC considère que davantage d'informations concernant la conservation dans un endroit sûr et sécurisé doivent être fournies dans les informations relatives au produit. Le PRAC a conclu que les informations relatives aux produits contenant du fentanyl (voie transmuqueuse) doivent être modifiées en conséquence.

Au vu des données disponibles sur la leucoencéphalopathie toxique dans un contexte de surdosage provenant des cas rapportés dans la littérature et spontanés, y compris les cas avec au moins une possibilité raisonnable de lien de causalité avec le surdosage par fentanyl, le Rapporteur du PRAC a conclu que les informations relatives aux produits contenant du fentanyl (voie transmuqueuse) doivent être modifiées en conséquence.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales et les motifs des recommandations formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au fentanyl (voie transmuqueuse), le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant fentanyl (voie transmuqueuse) demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.