

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### Effentora 100 microgrammes, comprimés buccogingivaux

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

### Effentora 200 microgrammes, comprimés buccogingivaux

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

### Effentora 400 microgrammes, comprimés buccogingivaux

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

### Effentora 600 microgrammes, comprimés buccogingivaux

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

### Effentora 800 microgrammes, comprimés buccogingivaux

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé buccogingival.

### Effentora 100 microgrammes, comprimés buccogingivaux

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

### Effentora 200 microgrammes, comprimés buccogingivaux

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

### Effentora 400 microgrammes, comprimés buccogingivaux

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

### Effentora 600 microgrammes, comprimés buccogingivaux

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

### Effentora 800 microgrammes, comprimés buccogingivaux

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

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Effentora est indiqué pour le traitement des accès douloureux paroxystiques chez les adultes ayant un cancer et recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

Un accès douloureux paroxystique est une exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond.

Les patients sous traitement de fond morphinique sont ceux prenant au moins 60 mg de morphine par voie orale par jour, au moins 25 microgrammes de fentanyl transdermique par heure, au moins 30 mg d'oxycodone par jour, au moins 8 mg d'hydromorphone par voie orale par jour ou une dose équianalgésique d'un autre opioïde pendant une durée d'au moins une semaine.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et suivi par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des traitements morphiniques chez les patients atteints de cancer. Les médecins doivent prendre en compte le risque potentiel d'utilisation abusive du fentanyl. Les patients traités pour des accès douloureux paroxystiques doivent être informés de ne pas utiliser simultanément deux formulations différentes de fentanyl et d'éliminer tout autre produit contenant du fentanyl prescrit pour les ADP lors du passage à Effentora. Le nombre de comprimés mis à disposition du patient, à tout moment, doit être réduit au minimum pour éviter les erreurs et un surdosage potentiel.

#### Posologie

##### *Titration de la dose*

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

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

##### Titration chez des patients recevant du fentanyl pour la première fois

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

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

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

#### Méthode de titration

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

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

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

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

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

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

### Traitement d'entretien

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

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

### Réajustement de la dose

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

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

En l'absence de contrôle adéquat de la douleur, la possibilité d'hyperalgésie, de tolérance et de progression de la maladie sous-jacente doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

### Arrêt du traitement

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

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

#### *Insuffisance hépatique ou rénale*

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

#### *Patients présentant une xerostomie*

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

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

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

#### *Population pédiatrique*

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

#### Mode d'administration

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

#### *Ouverture de la plaquette*

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

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

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

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

#### *Administration des comprimés*

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

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

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

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

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

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

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

#### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Patients non traités par un traitement de fond morphinique, en raison d'un risque accru de dépression respiratoire.
- Dépression respiratoire sévère ou obstruction sévère des voies aériennes.
- Traitement de la douleur aiguë autre que les accès douloureux paroxystiques.
- Patients traités avec des médicaments contenant de l'oxybate de sodium.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### Utilisation accidentelle chez les enfants

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

##### Surveillance

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

##### Traitement de fond morphinique

Il est important de s'assurer que le traitement de fond morphinique utilisé pour traiter la douleur chronique du patient a été stabilisé avant d'amorcer un traitement par Effentora et que le patient continue le traitement de fond morphinique tout en prenant Effentora. 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 déprimeurs pouvant être fatale (voir rubrique 4.5).

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

L'utilisation concomitante d'opioïdes, dont Effentora, et de benzodiazépines ou de médicaments apparentés peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma et le décès. Compte tenu de ces risques, la prescription concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines ou de médicaments apparentés ne doit se faire que chez les patients pour lesquels il n'existe pas d'autres options thérapeutiques adéquates.

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

### Augmentation de la pression intracrânienne, troubles de la conscience

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

### Bradycardie

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

### Insuffisance rénale ou hépatique

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

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

### Syndrome sérotoninergique

Il est conseillé de faire preuve de prudence lorsqu'Effentora est administré en association avec des médicaments qui affectent les systèmes de neurotransmission sérotoninergique.

Un syndrome sérotoninergique, susceptible de mettre en jeu le pronostic vital, peut se développer lors de l'utilisation concomitante de médicaments sérotoninergiques tels que des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), ainsi qu'avec des médicaments qui altèrent le métabolisme de la sérotonine (y compris les inhibiteurs de la monoamine oxydase [IMAO]). Cela peut se produire aux doses recommandées.

Le syndrome sérotoninergique peut s'accompagner d'altérations de l'état mental (p. ex. agitation, hallucinations, coma), d'une instabilité du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), de troubles neuromusculaires (p. ex. hyperreflexie, 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.

### Dépendance médicamenteuse et risque d'utilisation abusive

Une accoutumance, une dépendance physique et une dépendance psychologique sont susceptibles d'apparaître lors de l'administration répétée de morphiniques. Une addiction iatrogène peut survenir après l'administration 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 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).

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

### Antalgiques morphiniques agonistes/antagonistes partiels

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

### Agents sérotoninergiques

L'administration concomitante de fentanyl et d'un agent sérotoninergique, tel qu'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, une pathologie pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Sachant qu'une potentialisation sévère et imprévisible a été rapportée lors de l'administration concomitante d'IMAO et d'analgésiques morphiniques, Effentora n'est pas recommandé chez les patients ayant reçu des IMAO dans les 14 jours précédant la prise d'Effentora.

### 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 :

	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Rare</b>	<b>Fréquence indéterminée</b>
Infections et infestations		Candidose orale	Pharyngite	Pustule buccale	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie Neutropénie	Thrombocytopénie		
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité*	
Troubles endocriniens				Hypogonadisme	Insuffisance surrénalienne, Hypoandrogénie
Troubles métaboliques et nutritionnels		Anorexie			
Affections psychiatriques		Dépression Anxiété Syndrome confusionnel Insomnie	Humeur euphorique Nervosité Hallucination Hallucination visuelle Changements de l'état mental Désorientation		Pharmacodépendance (addiction)* Utilisation abusive (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	

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

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

#### Description des effets indésirables sélectionnés

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

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

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

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées après commercialisation, dont des éruptions cutanées, des érythèmes, des gonflements des lèvres et du visage et de l'urticaire (voir rubrique 4.4).

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

### Symptômes

Les symptômes attendus en cas de surdosage par fentanyl sont de même nature que ceux observés après l'administration intraveineuse de fentanyl ou d'autres morphiniques, et résultent de son action pharmacologique. Les effets indésirables les plus graves sont l'altération des facultés mentales, la perte de conscience, 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.

### 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  $\mu$ . 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  $\mu$ ,  $\gamma$  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.

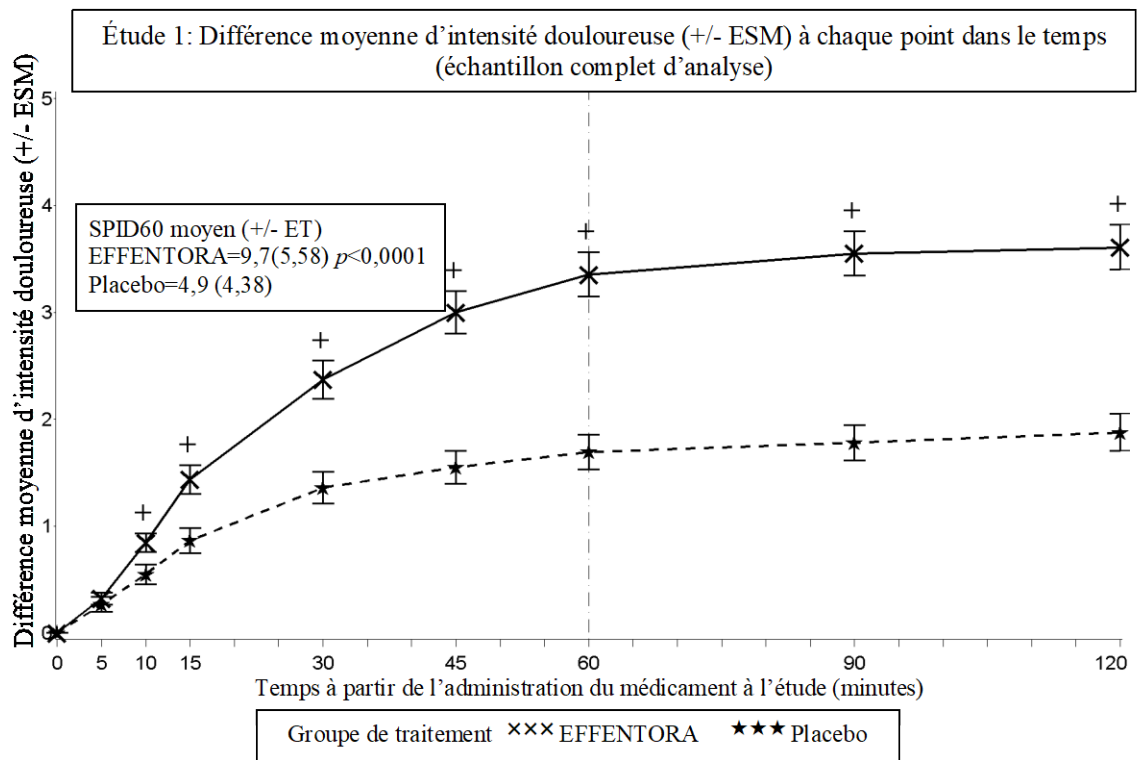
Les opioïdes peuvent influencer sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. Les modifications pouvant être observées comprennent notamment une augmentation de la prolactine sérique et des diminutions du cortisol plasmatique et de la testostérone. Ces modifications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

#### Efficacité et sécurité cliniques

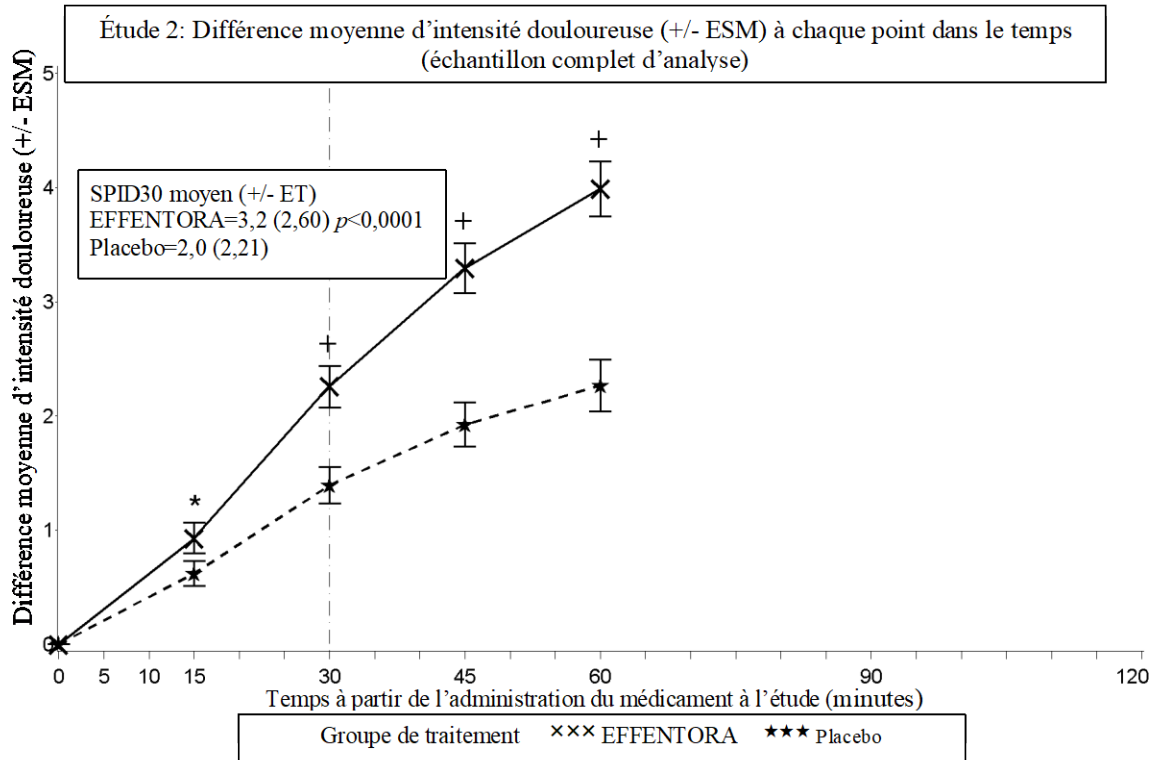
La sécurité et l'efficacité d'Effentora ont été évaluées chez les patients prenant le médicament à l'apparition de l'accès douloureux paroxystique. L'utilisation préventive d'Effentora dans les épisodes douloureux prévisibles n'a pas été étudiée dans les études cliniques. Deux études cliniques croisées,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

<b>Paramètre pharmacocinétique</b>	<b>Effentora 400 microgrammes</b>
<b>Biodisponibilité absolue</b>	<b>65 % (± 20 %)</b>
<b>Fraction absorbée par voie transmuqueuse</b>	<b>48 % (± 31,8 %)</b>
<b>T<sub>max</sub> (minute) **</b>	<b>46,8 (20-240)</b>
<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>	<b>1,02 (± 0,42)</b>
<b>ASC<sub>0-tmax</sub> (ng.hr/mL)</b>	<b>0,40 (± 0,18)</b>

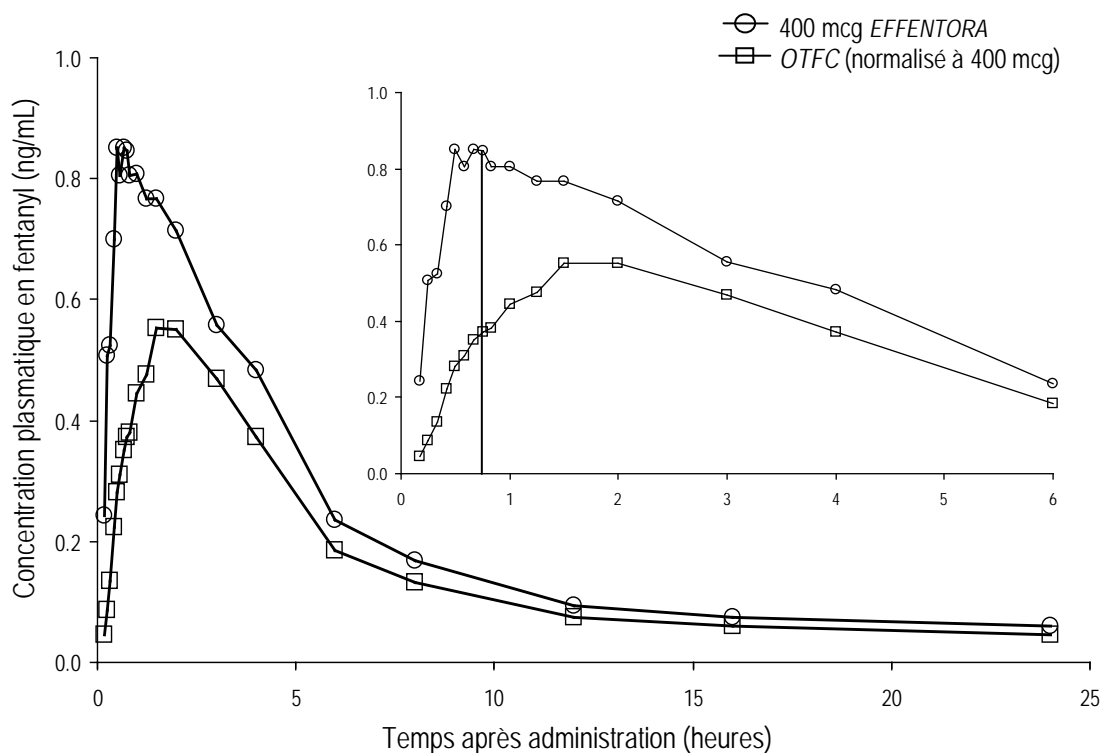
<b>ASC<sub>0-inf</sub> (ng.hr/mL)</b>	<b>6,48 (± 2,98)</b>
---------------------------------------	----------------------

\* 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<sub>max</sub> ont été respectivement d'environ 20 % à 30 % supérieures à l'ASC et à la C<sub>max</sub> du plasma. La raison de cette différence n'est pas connue.

\*\* Valeurs médianes de T<sub>max</sub> (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<sub>max</sub> et l'ASC<sub>0-8</sub> 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.

L'utilisation répétée du produit peut réduire son efficacité (vous pourriez vous y habituer) ou engendrer une dépendance.

### **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).

Votre médecin devra peut-être vous surveiller plus étroitement si :

- Vous ou une personne de votre famille avez déjà fait un usage abusif ou présenté une dépendance à l'alcool, à des médicaments prescrits ou à des drogues illicites (« addiction »).
- Vous fumez.
- Vous avez déjà présenté des troubles liés à l'humeur (dépression, troubles anxieux ou trouble de la personnalité) ou avez été suivi(e) par un psychiatre pour d'autres troubles de la santé mentale.

### **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.
- L'utilisation répétée d'Effentora peut entraîner une dépendance et un usage abusif, ce qui peut entraîner un surdosage potentiellement mortel. Si vous avez l'impression de devenir dépendant à Effentora, il est important que vous consultiez votre médecin.

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 fosamprenavir (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.

#### **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.

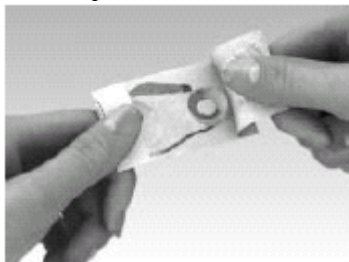
#### **Mode d'administration**

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.

#### **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, dépendance (dépendance au médicament, toxicomanie), 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)
- utilisation abusive
- 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**

**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

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**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/>