

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Non modifié

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Non modifié

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

Non modifié

##### 4.2. Posologie et mode d'administration

ABSTRAL est réservé aux patients considérés comme tolérants au traitement morphinique de fond de la douleur cancéreuse chronique. Peuvent être considérés comme tolérants aux morphiniques les patients recevant au moins 60 mg de morphine par jour par voie orale, au moins 25 µg de fentanyl par heure par voie transdermique ou une dose équianalgésique d'un autre morphinique depuis une semaine minimum.

Les comprimés sublinguaux d'ABSTRAL doivent être placés directement sous la langue, le plus loin possible. Les comprimés sublinguaux d'ABSTRAL ne doivent pas être avalés, mais fondre complètement sous la langue, sans être mâchés ni sucés. Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas manger ni boire avant dissolution complète du comprimé sublingual.

Les patients souffrant de sécheresse buccale peuvent utiliser de l'eau pour humidifier la muqueuse buccale avant la prise d'ABSTRAL.

##### Titration de la dose :

L'objectif de la titration de la dose est d'identifier une dose d'entretien optimale pour le traitement des accès douloureux paroxystiques. Cette dose optimale doit permettre une analgésie adéquate avec un taux acceptable d'effets indésirables.

La dose optimale d'ABSTRAL doit être déterminée pour chaque patient par titration progressive. Plusieurs dosages sont disponibles et peuvent être utilisés pendant la phase de titration. La dose initiale d'ABSTRAL utilisée doit être de 100 µg, avec augmentation de la posologie si nécessaire, dans la gamme des dosages disponibles.

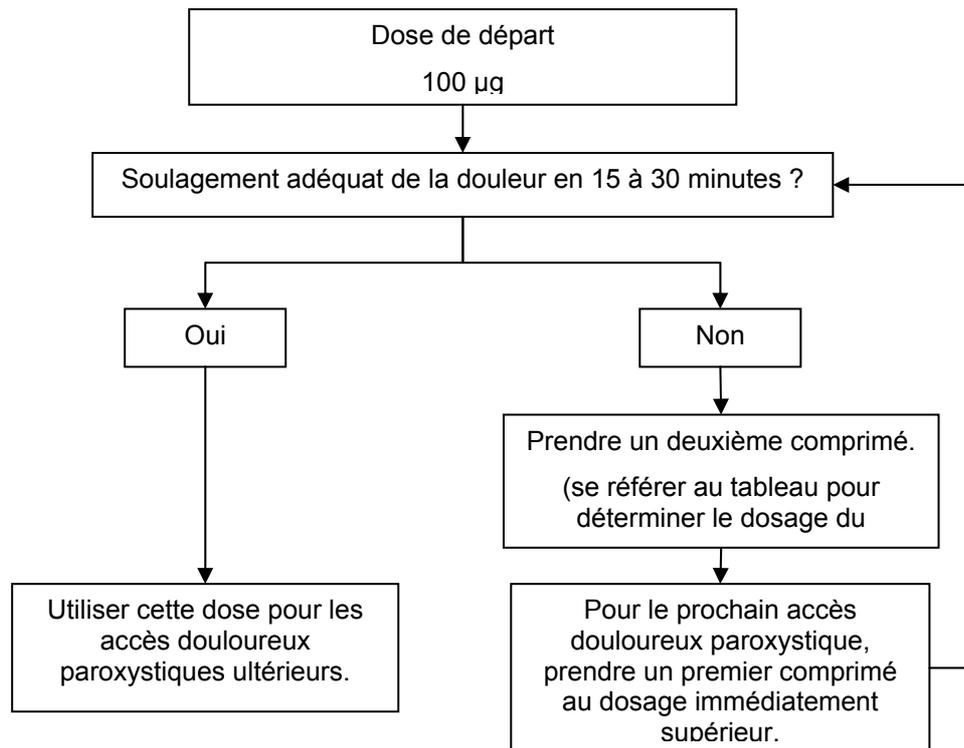
Les patients doivent être surveillés attentivement jusqu'à ce qu'une dose optimale ait été atteinte. La substitution d'ABSTRAL à d'autres produits contenant du fentanyl ne doit pas être effectuée dans un rapport de 1/1 dans la mesure où les différents produits ont des profils d'absorption différents. Tout remplacement d'un autre produit contenant du fentanyl par ABSTRAL doit donner lieu à une nouvelle titration.

Le schéma posologique suivant est recommandé pour la titration. Le médecin doit toutefois toujours prendre en compte les besoins cliniques du patient, son âge et ses maladies concomitantes.

Tous les patients doivent initier le traitement par un seul comprimé sublingual de 100 µg. Si une analgésie adéquate n'est pas obtenue dans les 15 à 30 minutes suivant l'administration du comprimé sublingual, un comprimé sublingual supplémentaire (deuxième) de 100 µg peut être administré. Si une analgésie adéquate n'est pas obtenue dans les 15 à 30 minutes suivant la première dose, pour le traitement du prochain accès douloureux paroxystique il faudra envisager d'administrer le dosage supérieur (voir Figure ci-dessous).. L'augmentation posologique doit se poursuivre par étape jusqu'à obtention d'une analgésie adéquate. Pour des doses (comprimés) initiales de 400 µg et plus, le dosage du comprimé sublingual supplémentaire (deuxième) doit être de 200 µg. Cela est illustré par le tableau ci-dessous.

Pendant la phase de titration, le nombre maximal de comprimés sublinguaux administrés pour un seul accès douloureux paroxystique ne doit pas être supérieur à deux (2).

### **PROCEDE DE TITRATION ABSTRAL**



Dosage (en µg) du premier comprimé sublingual par accès douloureux paroxystique	Dosage (en µg) du second comprimé sublingual, à administrer au besoin 15 à 30 minutes après le premier comprimé
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Si la plus forte dose permettant d'obtenir une analgésie efficace provoque des effets indésirables considérés comme inacceptables, une dose intermédiaire peut être administrée (en utilisant selon le cas le comprimé de 100 µg).

Les doses supérieures à 800 µg n'ont pas été évaluées au cours des études cliniques.

Afin de minimiser le risque d'effet indésirable lié aux morphiniques et de déterminer la dose appropriée, les patients doivent être placés sous surveillance médicale stricte pendant le processus de titration.

#### **Traitement d'entretien :**

Lorsque la dose appropriée, qui peut être supérieure à un comprimé, a été déterminée, elle doit continuer à être utilisée ; la consommation doit être limitée à quatre doses d'ABSTRAL par jour.

#### **Réajustement de la dose :**

En cas d'observation d'une modification marquée de la réponse (analgésie ou effets indésirables), une nouvelle adaptation de la dose peut être nécessaire pour assurer le maintien d'une dose optimale.

Si le patient présente plus de quatre accès douloureux paroxystiques par jour pendant plus de quatre jours consécutifs, la dose du morphinique à longue durée d'action utilisé pour traiter la douleur chronique doit être réévaluée. En cas de modification de ce morphinique ou de sa posologie, la dose d'ABSTRAL doit être réévaluée et éventuellement réadaptée pour garantir l'utilisation d'une dose optimale.

Toute nouvelle adaptation de la dose d'un analgésique, quel qu'il soit, doit être impérativement effectuée sous surveillance médicale.

#### **Arrêt du traitement :**

Lorsque le traitement par morphinique n'est plus nécessaire, la dose d'ABSTRAL doit être prise en compte avant toute réduction progressive des morphiniques, afin de minimiser l'éventuel syndrome de sevrage.

Chez les patients poursuivant le traitement morphinique de la douleur chronique chez qui le traitement des accès douloureux paroxystiques n'est plus nécessaire, ABSTRAL peut généralement être arrêté immédiatement.

#### **Utilisation chez l'enfant et l'adolescent :**

Compte-tenu de l'absence de données de sécurité et d'efficacité pour cette population, ABSTRAL **ne doit pas être utilisé** chez les patients de moins de 18 ans.

#### **Utilisation chez le sujet âgé :**

La titration de la dose doit être particulièrement prudente et l'apparition éventuelle de signes de toxicité du fentanyl doit faire l'objet d'une surveillance stricte (voir rubrique 4.4).

#### **Utilisation chez les patients insuffisants hépatiques ou rénaux :**

L'apparition éventuelle de signes de toxicité du fentanyl doit faire l'objet d'une surveillance stricte chez les patients atteints de troubles hépatiques ou rénaux (voir rubrique 4.4).

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

### **4.6. Grossesse et allaitement**

Non modifié

### **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Non modifié

### **4.8. Effets indésirables**

Non modifié

### **4.9. Surdosage**

Non modifié

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : analgésiques, opioïdes, dérivés de la phénylpipéridine, code ATC : N02AB03**

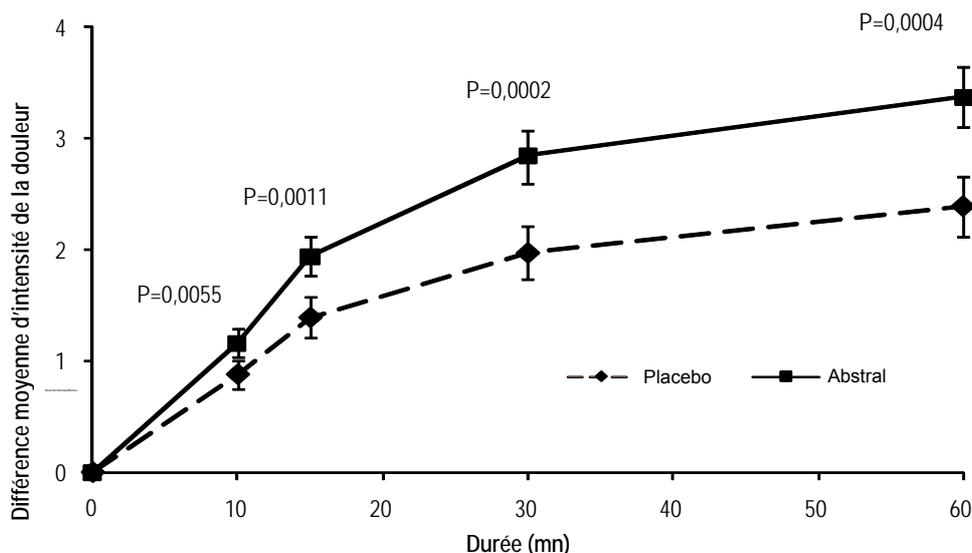
Le fentanyl est un puissant analgésique agissant sur le récepteur morphinique  $\mu$  et présente un effet analgésique rapide et une courte durée d'action. Le fentanyl présente un effet analgésique environ 100 fois plus puissant que celui de la morphine.

Les effets secondaires du fentanyl sur le système nerveux central (SNC) et les fonctions respiratoire et gastro-intestinale sont ceux des analgésiques morphiniques et sont considérés comme des effets de classe.

Les effets analgésiques du fentanyl sont liés aux concentrations plasmatiques en substance active. Chez les sujets n'ayant jamais reçu de traitement morphinique, les concentrations sanguines minimales de fentanyl produisant un effet analgésique efficace sont comprises entre 0,3 et 1,2 ng/ml. Les concentrations comprises entre 10 et 20 ng/ml produisent un effet anesthésique chirurgical et une profonde dépression respiratoire.

Chez des patients cancéreux dont les douleurs chroniques étaient contrôlées par des administrations régulières de doses stables de morphiniques, une amélioration statistiquement significative a été observée sur la différence d'intensité de la douleur avec Abstral comparativement au placebo, dès 10 minutes après l'administration (voir figure 1 ci-dessous). La nécessité de recourir à un traitement analgésique de secours a été significativement réduite.

Figure 1. Différence moyenne d'intensité de la douleur par rapport à la situation initiale ( $\pm$  ET) pour Abstral comparé à un placebo (mesurée sur une échelle de Likert de 0 à 10)



L'innocuité et l'efficacité d'ABSTRAL ont été évaluées chez des patients prenant le médicament dès l'apparition de l'accès douloureux paroxystique. L'utilisation préventive d'ABSTRAL dans les épisodes douloureux prévisibles n'a pas été étudiée dans les essais cliniques.

Comme tous les agonistes des récepteurs morphiniques  $\mu$ , le fentanyl provoque une dépression respiratoire dose-dépendante. Le risque est plus élevé chez les sujets n'ayant jamais reçu de traitement morphinique que chez les patients souffrant de douleurs sévères et recevant un traitement morphinique de fond. Le traitement prolongé par morphiniques entraîne généralement le développement d'une accoutumance à leurs effets secondaires.

Bien que les morphiniques augmentent en général la tonicité du muscle lisse urétral, l'effet global est variable, entraînant dans certains cas des urgences mictionnelles et dans d'autres cas une dysurie.

Les morphiniques augmentent la tonicité et réduisent les contractions péristaltiques du muscle lisse intestinal, prolongeant la durée du transit intestinal, pouvant ainsi être à l'origine de l'effet constipant du fentanyl.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le fentanyl est un médicament très lipophile; il est absorbé très rapidement par la muqueuse buccale et plus lentement par le tractus gastro-intestinal. Administré par voie orale, le fentanyl subit un métabolisme par effets de premier passage hépatique et intestinal prononcés.

ABSTRAL se présente sous la forme de comprimé sublingual à dissolution rapide. Le fentanyl est absorbé rapidement, au cours des 30 minutes suivant l'administration de ABSTRAL. La biodisponibilité de ABSTRAL n'a pas été étudiée mais elle est estimée à environ 70 %. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes de fentanyl sont comprises entre 0,2 et 1,3 ng/ml (après administration de 100 à 800  $\mu$ g de ABSTRAL). Elles sont obtenues respectivement en 22,5 et 240 minutes.

Environ 80 à 85 % du fentanyl se lie aux protéines plasmatiques, essentiellement à l' $\alpha$ -1 glycoprotéine et dans une moindre mesure à l'albumine et aux lipoprotéines. Le volume de distribution du fentanyl à l'état d'équilibre est d'environ 3 à 6 l/kg.

Le fentanyl est métabolisé en plusieurs métabolites pharmacologiquement inactifs, notamment en norfentanyl essentiellement sous l'effet du CYP3A4. Après administration intraveineuse de fentanyl, environ 75 % de la dose administrée est excrétée dans les urines dans les 72 heures, essentiellement sous forme de métabolites. Seuls 10 % sont excrétés sous forme inchangée. Environ 9 % de la dose est excrétée dans les selles, essentiellement sous forme de métabolites. La clairance plasmatique totale du fentanyl est d'environ 0,5 l/h/kg. Après administration de ABSTRAL, la demi-vie d'élimination principale du fentanyl est d'environ 7 heures (3 à 12,5 heures) et sa demi-vie d'élimination terminale d'environ 20 heures (11,5 à 25 heures).

Les paramètres pharmacocinétiques de ABSTRAL sont dose-proportionnels pour la gamme de dosages disponibles (100 à 800  $\mu$ g).

### **Insuffisance hépatique ou rénale**

L'insuffisance hépatique ou rénale risque d'entraîner une augmentation des concentrations sériques. La clairance du fentanyl pourrait être réduite chez les patients âgés, cachectiques ou affaiblis, ce qui pourrait entraîner la prolongation de la demi-vie terminale du produit ([voir rubriques 4.2](#) et [4.4](#)).

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Non modifié

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Non modifié

### **6.2. Incompatibilités**

Non modifié

### **6.3. Durée de conservation**

Non modifié

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Non modifié

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Non modifié

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Non modifié

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Non modifié

## **11. DOSIMETRIE**

Non modifié

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Non modifié

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Non modifié

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Non modifié

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Non modifié

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Non modifié

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Non modifié

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

Non modifié

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Non modifié

**8. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

Non modifié

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Non modifié

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

**Titulaire**

Non modifié

**Exploitant**

Non modifié

**Fabricant**

Non modifié

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

Non modifié

**13. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Non modifié

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Non modifié

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Non modifié

**PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Non modifié

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUEDES**

**NATURE/TYPE Plaquettes / Films**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Non modifié

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

**Titulaire**

Non modifié

**Exploitant**

Non modifié

**3. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**4. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**5. AUTRES**

Non modifié

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**3. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**4. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

Non modifié

**6. AUTRES**

Non modifié

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### *Dénomination du médicament*

Non modifié

#### *Encadré*

Non modifié

#### *Sommaire notice*

Non modifié

### **1. QU'EST-CE QUE ABSTRAL 400 microgrammes, comprimé sublingual ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?**

#### *Classe pharmacothérapeutique*

Non modifié

#### *Indications thérapeutiques*

Non modifié

### **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ABSTRAL 400 microgrammes, comprimé sublingual ?**

#### *Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament*

Non modifié

#### *Contre-indications*

Non modifié

#### *Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales*

Non modifié

#### *Interactions avec d'autres médicaments*

Non modifié

#### *Interactions avec les aliments et les boissons*

Non modifié

#### *Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives*

Non modifié

#### *Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement*

Non modifié

#### *Sportifs*

Non modifié

*Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines*

Non modifié

*Liste des excipients à effet notoire*

Non modifié

### **3. COMMENT PRENDRE ABSTRAL 400 microgrammes, comprimé sublingual ?**

*Instructions pour un bon usage*

Non modifié

*Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement*

Non modifié

*Symptômes et instructions en cas de surdosage*

Non modifié

*Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses*

Non modifié

*Risque de syndrome de sevrage*

Non modifié

### **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?**

*Description des effets indésirables*

Non modifié

### **5. COMMENT CONSERVER ABSTRAL 400 microgrammes, comprimé sublingual ?**

Non modifié

*Date de péremption*

Non modifié

*Conditions de conservation*

Non modifié

*Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration*

Non modifié

### **6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES**

*Liste complète des substances actives et des excipients*

Non modifié

*Forme pharmaceutique et contenu*

Non modifié

*Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent*

**Titulaire**

Non modifié

**Exploitant**

Non modifié

**Fabricant**

Non modifié

*Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen*

Non modifié

*Date d'approbation de la notice*

Non modifié

*AMM sous circonstances exceptionnelles*

Non modifié

*Informations Internet*

Non modifié

*Informations réservées aux professionnels de santé*

Non modifié

*Autres*

Non modifié