

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES
MÉDICAMENTS

^N**ABSTRAL**^{MD}

Comprimés sublinguaux de citrate de fentanyl

100 mcg, 200 mcg, 300 mcg, 400 mcg, 600 mcg et 800 mcg de fentanyl sous forme de citrate de fentanyl

Analgésique opioïde

Laboratoires Paladin inc.
100 boulevard Alexis-Nihon, bureau 600
Saint-Laurent (Québec) H4M 2P2

Date de la préparation :
8 mars 2018

Version 7.0

N° de contrôle de la présentation : 210630

^{MD} Marque déposée de Strakan International Limited

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	18
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	25
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	27
SURDOSAGE.....	33
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	34
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	40
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	40
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	40
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	42
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	42
ESSAIS CLINIQUES	43
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	46
TOXICOLOGIE	48
RÉFÉRENCES	51
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS	54

^NABSTRAL^{MD}

Comprimés sublinguaux de citrate de fentanyl

100 mcg, 200 mcg, 300 mcg, 400 mcg, 600 mcg et 800 mcg de fentanyl sous forme de citrate de fentanyl

Analgésique opioïde

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/concentration	Tous les ingrédients non médicamenteux
Sublingual	Comprimés sublinguaux contenant : 100 microgrammes de fentanyl (sous forme de 157,1 mcg de citrate de fentanyl) 200 microgrammes de fentanyl (sous forme de 314,2 mcg de citrate de fentanyl) 300 microgrammes de fentanyl (sous forme de 471,3 mcg de citrate de fentanyl) 400 microgrammes de fentanyl (sous forme de 628,4 mcg de citrate de fentanyl) 600 microgrammes de fentanyl (sous forme de 942,6 mcg de citrate de fentanyl) 800 microgrammes de fentanyl (sous forme de 1 257 mcg de citrate de fentanyl)	Croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline silicifiée

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

ABSTRAL (comprimés sublinguaux de citrate de fentanyl) est indiqué uniquement pour la prise en charge des accès douloureux transitoires (percées de douleur) chez les patients cancéreux, de

18 ans et plus, qui reçoivent déjà un traitement continu par des opioïdes contre la douleur cancéreuse sous-jacente persistante, et qui tolèrent bien ce traitement.

Les patients considérés comme tolérants aux opioïdes sont ceux qui prennent, de façon continue, au moins 60 mg/jour de morphine ou d'un équivalent, depuis une semaine ou plus.

ABSTRAL ne doit pas être utilisé comme un analgésique à prendre « au besoin » (prn) pour la douleur aiguë autre que des accès douloureux cancéreux transitoires (percées de douleur).

Gériatrie (> 65 ans) :

En général, il convient de faire preuve de prudence lors de l'ajustement posologique de dose chez une personne âgée, pour prendre en compte la fréquence plus élevée de la diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, des maladies concomitantes et d'autres traitements médicamenteux (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Gériatrie**).

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité d'ABSTRAL n'ont pas été étudiées chez les enfants. Par conséquent, l'administration d'ABSTRAL n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

ABSTRAL (comprimés sublinguaux de citrate de fentanyl) est contre-indiqué :

- chez les patients présentant une intolérance ou hypersensibilité connue au principe actif, fentanyl, ou aux autres analgésiques opioïdes, ou à tout autre ingrédient de la formulation ou composants de l'emballage. L'anaphylaxie et l'hypersensibilité ont été signalées en association avec l'utilisation des formulations de fentanyl administrées par voie orale transmuqueuse. Pour obtenir une liste complète, consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie du produit.
- chez les patients non tolérants aux opioïdes, y compris ceux utilisant des opioïdes de façon intermittente, au besoin, puisqu'une hypoventilation grave ou potentiellement mortelle peut se produire.
- pour le traitement de la douleur aiguë autre que des accès douloureux transitoires (percées de douleur) ou de douleur postopératoire, y compris des maux de tête/migraines, douleur dentaire ou pour utilisation en salle d'urgence.
- chez les patients atteints d'occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou soupçonnée (p. ex., une occlusion intestinale ou un rétrécissement) ou de toute maladie ou trouble qui affecte le transit intestinal (p. ex., un iléus de tout type).

- chez les patients atteints d'un syndrome abdominal aigu soupçonné (p. ex., une appendicite ou une pancréatite aiguë).
- chez les patients souffrant de douleurs légères qui peuvent être prises en charge par d'autres analgésiques.
- chez les patients souffrant d'asthme aigu ou d'asthme bronchique grave, de troubles obstructifs des voies aériennes ou d'état de mal asthmatique.
- chez les patients souffrant de dépression respiratoire aiguë, d'une hausse des taux de dioxyde de carbone dans le sang, et de cœur pulmonaire.
- chez les patients atteints d'alcoolisme aigu, de delirium tremens et de troubles convulsifs;
- chez les patients atteints d'une grave dépression du SNC, d'une augmentation de la pression céphalorachidienne ou intracrânienne et d'un traumatisme crânien.
- chez les patients qui prennent des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) (ou qui en ont pris dans les 14 jours précédents).
- chez les femmes qui allaitent, ou au cours du travail et de l'accouchement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS IMPORTANTES

Restrictions concernant l'utilisation

Étant donné du risque de toxicomanie, d'abus et de mésusage associées aux opioïdes, même aux doses recommandées, et compte tenu du risque de surdose et de décès avec des préparations d'opioïdes à libération immédiate, ABSTRAL (comprimés sublinguaux de fentanyl) ne doit être administré que pour la prise en charge des accès de douleur transitoires (percées de douleur) chez les patients cancéreux, de 18 ans et plus, qui reçoivent déjà un traitement continu par des opioïdes contre la douleur cancéreuse sous-jacente persistante, et qui tolèrent bien ce traitement.

Toxicomanie, abus et mésusage

ABSTRAL présente des risques de dépendance, d'abus et de mésusage qui peuvent entraîner une surdose et la mort. Avant de prescrire ABSTRAL, il faut évaluer le risque individuel de chacun des patients, et tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière afin de déceler la survenue de ces comportements ou de ces affections (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). ABSTRAL doit être conservé en lieu sûr

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS IMPORTANTES

pour en éviter le vol ou l'utilisation abusive.

Dépression respiratoire menaçant le pronostic vital : SURDOSE

L'utilisation d'ABSTRAL peut causer une dépression respiratoire grave pouvant mettre la vie en danger ou être mortelle. Les nourrissons exposés *in utero* ou par le lait maternel risquent de subir une dépression respiratoire menaçant le pronostic vital après l'accouchement ou pendant l'allaitement. Au moment d'instaurer ABSTRAL ou après avoir augmenté la dose de ce médicament, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance pour déceler une dépression respiratoire éventuelle. Les patients doivent être informés des dangers associés à la prise d'opioïdes, y compris une surdose fatale.

Administration

On doit permettre aux comprimés sublinguaux d'ABSTRAL de se dissoudre complètement dans la cavité buccale. Couper, mâcher, briser, écraser, sucer, dissoudre à l'extérieur de la cavité sublinguale ou avaler ABSTRAL peut mener à des effets adverses dangereux incluant la mort. (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Les comprimés sublinguaux d'ABSTRAL ne doivent pas être coupés, mâchés, brisés, écrasés, sucés, dissous à l'extérieur de la cavité sublinguale ou avalés; on doit plutôt les laisser se dissoudre complètement dans la cavité sublinguale.

Exposition accidentelle

La prise accidentelle d'une seule dose d'ABSTRAL, surtout par les enfants, peut entraîner une surdose fatale de fentanyl (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Mode de disposition d'ABSTRAL, pour obtenir des directives sur l'élimination appropriée de ce médicament).

Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes

L'utilisation prolongée d'ABSTRAL par la mère durant la grossesse peut entraîner un syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes, ce qui pourrait mettre la vie du nouveau-né en danger (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interaction avec l'alcool

La co-ingestion d'alcool avec ABSTRAL doit être évitée car elle peut entraîner des effets additifs dangereux, causant des blessures graves ou la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS IMPORTANTES

Les risques de l'utilisation concomitante avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC

L'utilisation concomitante d'opioïdes avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC), incluant l'alcool, peut mener à une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma ou même la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles neurologiques, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

- Réservez la prescription concomitante d'ABSTRAL et de benzodiazépines ou autres dépresseurs du SNC aux patients pour qui les options de traitement alternatives sont inadéquates.
- Limitez la posologie et la durée au minimum nécessaire.
- Effectuez un suivi des patients pour tous signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Généralités

Les patients et leurs soignants doivent être informés de ne pas donner ABSTRAL (comprimés sublinguaux de citrate de fentanyl) à toute personne autre que le patient pour qui il a été prescrit; une telle utilisation inappropriée peut avoir des conséquences médicales graves, y compris la mort. ABSTRAL doit être conservé en lieu sûr pour en éviter le vol ou le mésusage.

ABSTRAL ne doit être prescrit que par des personnes qualifiées dans l'administration continue d'opioïdes puissants, dans la gestion des patients recevant des opioïdes puissants pour le traitement de la douleur cancéreuse, et dans la détection et la gestion de la dépression respiratoire, y compris l'utilisation d'antagonistes opioïdes.

En raison des effets indésirables graves potentiels pouvant survenir lors de la prise d'un traitement opioïde comme ABSTRAL, les patients et leurs soignants doivent être pleinement conscients de l'importance de prendre ABSTRAL correctement et des mesures à prendre en cas de surdosage.

Il est important que le traitement opioïde à effet prolongé qui est utilisé pour traiter la douleur persistante du patient soit stabilisé avant de commencer la thérapie avec ABSTRAL. Dans les cas où les patients expérimentent régulièrement plus de 4 épisodes de percées de douleur par jour, l'augmentation de la dose d'entretien d'opioïde doit être considérée avant de commencer le processus d'ajustement posologique.

ABSTRAL n'a pas fait l'objet d'études chez les patients qui présentent des plaies dans la bouche ou une mucosité. Comme il peut y avoir un risque d'exposition systémique accrue au médicament chez ces patients, il est conseillé de redoubler de prudence pendant la période d'ajustement posologique.

Il faut avertir les patients de ne pas boire d'alcool pendant qu'ils prennent ABSTRAL, car cela pourrait augmenter les risques d'apparition d'effets secondaires sérieux, y compris la mort.

Une hyperalgésie ne répondant pas à une nouvelle augmentation de la dose de fentanyl peut se produire à des doses particulièrement élevées. Il peut alors être nécessaire de réduire la dose de fentanyl ou de passer à un autre opioïde.

Abus et mésusage

Comme tous les opioïdes, ABSTRAL comporte des risques de surconsommation et d'utilisation abusive, qui peuvent entraîner des cas de surdose et des décès. Par conséquent, ABSTRAL doit être prescrit et manipulé avec précaution.

Les patients devraient faire l'objet d'une évaluation des risques cliniques d'abus d'opioïdes ou de toxicomanie avant de se faire prescrire des opioïdes. On doit surveiller régulièrement les signes de mésusage ou d'abus chez tous les patients recevant des opioïdes.

Les opioïdes, comme ABSTRAL, doivent être administrés avec une prudence particulière chez les patients qui présentent des antécédents d'abus de drogues illicites, de médicaments d'ordonnance ou d'alcool. Toutefois, les préoccupations relatives à l'abus, à la toxicomanie et au détournement du médicament ne doivent pas empêcher la prise en charge efficace de la douleur.

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir la section **TOXICOLOGIE**.

Cardiovasculaire

L'administration de fentanyl peut produire une hypotension grave chez les patients dont l'aptitude à maintenir une tension artérielle adéquate est compromise par la réduction de la volémie ou par l'administration concomitante de médicaments tels que les phénothiazines et d'autres tranquillisants, hypnotiques, antidépresseurs tricycliques ou anesthésiques généraux. Ces patients doivent être surveillés pour des signes d'hypotension après l'initiation ou la titration de doses d'ABSTRAL.

L'utilisation d'ABSTRAL chez les patients présentant un choc circulatoire doit être évitée car elle peut provoquer une vasodilatation qui peut réduire davantage le débit cardiaque et la tension artérielle.

L'administration de fentanyl peut entraîner une bradycardie. Pour cette raison, ABSTRAL doit être administré avec prudence chez les patients présentant des bradyarythmies ou ayant des antécédents de bradyarythmies.

Dépendance/Tolérance

Comme c'est le cas pour les autres opioïdes, une tolérance et une dépendance physique peuvent se développer avec l'administration répétée d'ABSTRAL; il y a également un risque de développer une dépendance psychologique.

La dépendance physique et la tolérance sont le résultat de la neuroadaptation des récepteurs opioïdes liée à une exposition chronique à un opioïde et, de ce fait, elles sont différentes et distinctes de l'abus et de la toxicomanie. Une tolérance ainsi qu'une dépendance physique peuvent apparaître à la suite de l'administration répétée d'opioïdes; elles ne constituent pas en soi un signe de trouble de toxicomanie ou d'abus.

Guider l'administration d'ABSTRAL selon la réponse du patient. La dépendance physique en soi n'est habituellement pas un sujet de préoccupation lors du traitement d'un patient souffrant de douleurs cancéreuses chroniques, et la crainte des problèmes de tolérance et de dépendance physique ne doit pas empêcher le recours aux doses d'opioïdes qui soulagent adéquatement la douleur.

Pour les patients qui ne requièrent plus de traitement prolongé d'opioïde pour soulager leur douleur cancéreuse sous-jacente, il faut tenir compte de la dose d'ABSTRAL avant que la dose des autres opioïdes ne soit réduite progressivement afin de minimiser les effets éventuels du sevrage. Chez les patients qui continuent à prendre leur traitement opioïde chronique pour soulager la douleur persistante, mais qui ne requièrent plus de traitement pour les percées de douleur, le traitement par ABSTRAL doit être arrêté immédiatement. Le traitement par opioïdes chroniques pour la douleur cancéreuse sous-jacente devrait être gardé tel que prescrit. Si un arrêt du traitement par opioïde est requis, le patient doit être étroitement suivi par son médecin afin d'éviter la possibilité de symptômes soudains de sevrage.

Des symptômes de sevrage peuvent se manifester après l'arrêt brusque du traitement ou lors de l'administration concomitante de médicaments antagonistes des opioïdes, p. ex., naloxone, nalméfène ou la combinaison d'agonistes/antagonistes analgésiques, p. ex., pentazocine, butorphanol, buprénorphine, nalbuphine (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Certains des symptômes qui peuvent être associés à l'arrêt brusque d'un analgésique opioïde comprennent des courbatures, la diarrhée, la chair de poule, la perte d'appétit, les nausées, les vomissements, la nervosité ou l'agitation, l'anxiété, la rhinorrhée, les éternuements, les tremblements ou les frissons, les crampes d'estomac, la tachycardie, les troubles du sommeil, l'augmentation inhabituelle de la transpiration, les palpitations, la fièvre inexplicée, la faiblesse et les bâillements (voir **EFFETS INDÉSIRABLES** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Arrêt du traitement**).

Utilisation en cas de toxicomanie et d'alcoolisme

ABSTRAL est un opioïde dont l'utilisation n'a pas été approuvée pour la prise en charge des troubles de la toxicomanie. Son utilisation appropriée chez les personnes atteintes de dépendance à la drogue ou l'alcool, soit active ou en rémission, est pour la prise en charge des accès de douleur cancéreuse transitoires (percées de douleur). Les patients présentant des antécédents de

toxicomanie ou d'alcoolisme peuvent être à risque de devenir dépendants à ABSTRAL, une extrême prudence et vigilance est nécessaire pour limiter ce risque.

Endocrinien

Insuffisance surrénale : Des cas d'insuffisances surrénales ont été répertoriés lors d'utilisation d'opioïdes, le plus souvent suivant plus d'un mois d'utilisation. La présence de l'insuffisance surrénale peut inclure des signes et symptômes non spécifiques tels : nausée, vomissement, anorexie, fatigue, faiblesse, étourdissement et basse pression sanguine. Si une insuffisance surrénale est suspectée, confirmez le diagnostic par des tests le plus tôt possible. Si l'insuffisance surrénale est diagnostiquée, traitez avec des doses de substitution physiologique de corticostéroïdes. Sevrer le patient des opioïdes pour permettre à la fonction surrénale de récupérer et continuez le traitement aux corticostéroïdes jusqu'au rétablissement de la fonction surrénale. D'autres opioïdes peuvent être essayés puisque certains cas ont rapporté l'usage de différents opioïdes sans récurrence d'insuffisance surrénale. Les données disponibles n'identifient pas un type d'opioïde spécifique pouvant être associé à l'insuffisance surrénale.

Effets gastro-intestinaux

Il est connu que le fentanyl et d'autres opioïdes comme la morphine peuvent diminuer la motilité intestinale. Le fentanyl peut obscurcir le diagnostic ou l'évolution clinique des patients atteints d'affections abdominales aiguës (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Syndrome de sevrage néonatal (SSN) associé aux opioïdes

ABSTRAL n'est pas recommandé chez les femmes enceintes sauf si, selon le jugement du médecin, les bénéfices potentiels surpassent les risques envers le fœtus. Si ABSTRAL a été utilisé au cours de la grossesse, une attention particulière au SSN s'impose.

L'utilisation prolongée d'un opioïde par la mère pendant la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes, contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez l'adulte, peut menacer le pronostic vital du nouveau-né.

Le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes se manifeste par une irritabilité, une hyperactivité et un rythme du sommeil perturbé, des cris perçants, des tremblements, des vomissements, une diarrhée et une absence de prise de poids. L'apparition, la durée et la gravité du syndrome de sevrage néonatal varient en fonction de l'opioïde utilisé, de la durée d'utilisation, de la date et de la quantité de la dernière dose reçue par la mère, et du taux d'élimination du médicament par le nouveau-né.

Troubles neurologiques

Interactions avec des dépresseurs du système nerveux central (SNC) (y compris les benzodiazépines et l'alcool) : On doit administrer le fentanyl avec prudence et à des doses réduites en cas d'administration concomitante avec d'autres analgésiques opioïdes,

d'anesthésiques généraux, de phénothiazines et autres tranquillisants, d'hypnosédatifs, d'antidépresseurs tricycliques, d'antipsychotiques, d'antihistaminiques, de benzodiazépines, d'antiémétiques à action centrale et autres dépresseurs du SNC. Une dépression respiratoire, de l'hypotension et une sédation profonde, le coma ou la mort peuvent en résulter.

Des études observationnelles ont démontré que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente les risques de décès imputable à la drogue, lorsque comparées à l'usage seul d'analgésiques opioïdes. En raison des propriétés pharmacologiques similaires, il est raisonnable de s'attendre à un risque semblable lors d'une utilisation concomitante avec un autre dépresseur du SNC et un analgésique opioïde (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Si la décision est prise de prescrire une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC en concomitance avec un analgésique opioïde, prescrivez les plus faibles dosages efficaces et la durée minimale d'une utilisation en concomitance. Pour les patients recevant déjà un analgésique opioïde, prescrivez un dosage initial plus bas du benzodiazépine ou autre dépresseur du SNC qu'indiqué lors de l'absence d'opioïde et augmentez la posologie en fonction de la réponse clinique. Effectuez un suivi des patients pour tous signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Avisez à la fois les patients et les soignants à propos des risques de dépression respiratoire et de sédation liés à la prise d'ABSTRAL avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (incluant l'alcool et les drogues illicites). Avisez vos patients de ne pas conduire ou utiliser de machines lourdes avant que les effets de l'usage concomitant avec le benzodiazépine ou autre dépresseur du SNC n'aient été déterminés. Examinez les patients afin de dépister tout risque de trouble de toxicomanie, incluant l'abus et la mauvaise utilisation d'opioïde, afin de le mettre en garde contre le risque d'overdose et de décès associé à l'utilisation d'un dépresseur du SNC additionnel incluant l'alcool et les drogues illicites (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Il ne faut pas consommer d'alcool pendant la prise d'ABSTRAL, car cela peut augmenter le risque de subir des effets secondaires dangereux, y compris la mort (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **REACTIONS INDÉSIRABLES, Sédation, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Une douleur intense antagonise les actions subjectives et respiratoires des analgésiques opioïdes. Si la douleur disparaît soudainement, ces effets peuvent se manifester rapidement.

Traumatisme crânien : Les effets dépresseurs du fentanyl sur la respiration et sa capacité à augmenter la pression du liquide céphalorachidien peuvent grandement augmenter en présence d'une pression intracrânienne élevée préexistante due à un traumatisme. En outre, le fentanyl peut entraîner une confusion mentale, un myosis, des vomissements et d'autres effets secondaires qui masquent l'évolution clinique de l'état du patient présentant un traumatisme crânien. Chez de tels patients, le fentanyl ne doit être utilisée qu'avec une prudence extrême et seulement si son administration est jugée essentielle (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Syndrome sérotoninergique : La prudence s'impose lorsqu'ABSTRAL est co-administré avec des drogues affectant les systèmes des neurotransmetteurs sérotoninergiques. L'administration

concomitante d'ABSTRAL et de drogues sérotoninergiques (p.ex. antidépresseurs, médicaments contre la migraine) pourrait causer un syndrome rare, mais potentiellement mortel. Cela pourrait survenir aux doses recommandées. Si de tels cas (caractérisés par des groupes de symptômes tels que l'hypothermie, la raideur, la myoclonie, l'instabilité neurovégétative possiblement accompagnée de rapides fluctuations des signes vitaux, la modification de l'état mental incluant la confusion, l'irritabilité, une grande agitation conduisant vers le délire ou un coma et/ou des symptômes gastro-intestinaux tels que la nausée, des vomissements ou la diarrhée) se produisaient, le professionnel de la santé devrait déterminer si le traitement avec ABSTRAL et/ou le médicament sérotoninergique devrait être interrompu et un traitement symptomatique de support devrait être initié. ABSTRAL ne devrait pas être utilisé en combinaison avec des inhibiteurs de la MAO ou des précurseurs de sérotonine (tels que L-tryptophane, oxitriptan) et devrait être utilisé avec prudence lorsqu'en combinaison avec d'autres médicaments sérotoninergiques (triptans, certains antidépresseurs tricyclique, lithium, tramadol, millepertuis) à cause du risque de syndrome sérotoninergique (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Pancréatique/Biliaire

Le fentanyl peut provoquer un spasme du sphincter d'Oddi, et ABSTRAL doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une maladie des voies biliaires, y compris la pancréatite aiguë. Les opioïdes peuvent provoquer une augmentation de la concentration de l'amylase sérique.

Altération psychomotrice

ABSTRAL peut altérer les capacités mentales et/ou physiques nécessaires pour exécuter certaines tâches potentiellement dangereuses, comme la conduite d'un véhicule ou l'utilisation d'une machine. Les patients qui prennent ABSTRAL doivent être avertis en conséquence. Il convient également de mettre les patients en garde contre les effets combinés du fentanyl avec d'autres déprimeurs du SNC, y compris les autres opioïdes, les phénothiazines, les hypnotiques et l'alcool.

Respiratoire

Dépression respiratoire : On a signalé des cas de dépression respiratoire grave, menaçant le pronostic vital, voire mortelle, associée à l'utilisation des opioïdes, même aux doses recommandées. La dépression respiratoire causée par l'utilisation des opioïdes, si elle n'est pas détectée et traitée immédiatement, pourrait entraîner un arrêt respiratoire et la mort. La prise en charge d'une dépression respiratoire dépend de l'état clinique du patient et peut comprendre l'observation attentive du patient, des mesures de soutien et l'utilisation d'antagonistes opioïdes. Le fentanyl doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients présentant une diminution substantielle de réserve respiratoire, une dépression respiratoire préexistante, l'hypoxie ou l'hypercapnie (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Bien qu'une dépression respiratoire grave, mettant la vie en danger ou mortelle puisse survenir en tout temps durant l'utilisation d'ABSTRAL, les risques sont maximaux durant l'initiation du

traitement ou à la suite d'une augmentation de la dose ou quand les opioïdes sont donnés conjointement avec d'autres médicaments qui dépriment la respiration. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler une dépression respiratoire lors de l'initiation d'un traitement avec ABSTRAL ainsi qu'à la suite des augmentations de la dose et lorsqu'il est administré en association avec d'autres médicaments qui dépriment la respiration.

Une dépression respiratoire menaçant le pronostic vital est plus susceptible de survenir chez les patients souffrant de troubles respiratoires sous-jacents et chez les personnes âgées, cachectiques, ou débilisés car ils peuvent avoir une pharmacocinétique modifiée ou une clairance modifiée par rapport aux patients plus jeunes ou sains.

Pour réduire le risque de dépression respiratoire, une posologie et ajustement de dose approprié d'ABSTRAL sont essentiels. Lors de la prescription, il ne faut pas convertir les doses sur une base de mcg par mcg lors du remplacement de toute autre préparation orale transmuqueuse de fentanyl par ABSTRAL. La surestimation de la dose d'ABSTRAL lors de la conversion d'un autre produit opioïde peut entraîner une surdose mortelle dès la première dose. Si les patients consomment d'autres produits opioïdes contre les percées de douleur et doivent être transféré à une thérapie avec ABSTRAL, ils doivent toujours commencer la thérapie ABSTRAL à la dose initiale de 100 mcg (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Utilisation chez les patients souffrant d'une maladie pulmonaire chronique : Il faut surveiller les patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique significative ou d'un cœur pulmonaire, ainsi que les patients présentant une diminution substantielle de réserve respiratoire, l'hypoxie, l'hypercapnie ou une dépression respiratoire préexistantes, pour une dépression respiratoire, particulièrement lors de l'initiation d'un traitement et de l'ajustement de la dose d'ABSTRAL, car même les doses thérapeutiques habituelles d'ABSTRAL peuvent réduire davantage la respiration jusqu'au niveau de l'apnée chez ces patient. L'utilisation d'analgésiques non opioïdes alternatifs devrait être envisagée chez ces patient, si possible. L'utilisation d'ABSTRAL est contre-indiquée chez les patients souffrant d'asthme aigu ou d'asthme bronchique grave, de voies respiratoires obstructives chroniques, ou d'état de mal asthmatique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Fonction sexuelle/Reproduction

L'utilisation à long terme d'opioïdes peut être associée à une baisse du niveau d'hormones sexuelles et des symptômes tels qu'une basse libido, une dysfonction érectile ou l'infertilité (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**, **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**).

Populations particulières

Groupes vulnérables : On doit administrer le fentanyl avec prudence chez les patients qui présentent des antécédents de surconsommation d'alcool et de médicaments et à doses réduites aux patients débilisés et chez les patients ayant une fonction pulmonaire sévèrement altérée ou qui sont atteints de la maladie d'Addison, d'hypothyroïdie, de myxoedème, de psychose toxique, d'hypertrophie prostatique ou de rétrécissement de l'urètre.

Femmes enceintes : Aucune étude n'a été menée chez les humains. ABSTRAL traverse la barrière placentaire et ne devrait être administré aux femmes enceintes que si, selon le jugement du médecin, les bénéfices potentiels surpassent les risques.

L'utilisation prolongée d'opioïdes par la mère pendant la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage néonatal (SSN) associé aux opioïdes, contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez l'adulte, peut menacer le pronostic vital du nouveau-né (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES** et **Syndrome de sevrage néonatal (SSN) associé aux opioïdes**).

Les femmes enceintes qui prennent des opioïdes pour leur douleur cancéreuse sous-jacente persistante ne doivent pas interrompre brusquement leur traitement, car cela peut entraîner des complications pendant la grossesse, comme une fausse couche ou l'accouchement d'un enfant mort-né. La réduction de dose de ces opioïdes devrait être lente et effectuée sous surveillance médicale afin d'éviter des événements indésirables graves pour le fœtus. Si ABSTRAL est administré pendant la grossesse, ABSTRAL devrait être arrêté immédiatement si la patiente n'expérimente plus d'épisodes d'accès de douleur transitoires (percées de douleur) (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Arrêt du traitement**).

Une rigidité musculaire néonatale transitoire a été observée chez les nouveau-nés dont les mères ont été traitées avec du fentanyl par voie intraveineuse.

Il a été démontré que le fentanyl altère la fertilité et possède un effet embryotoxique chez le rat à des doses de 30 mcg/kg par voie i.v. ou 160 mcg/kg par administration s.c. Lorsqu'elles sont converties en doses équivalentes pour l'humain, ces doses s'inscrivent dans la fourchette du dosage recommandé d'ABSTRAL pour l'humain.

Le citrate de fentanyl n'a pas montré d'effet tératogène lorsqu'administré à des animaux en gestation. Dans les études publiées, les rates en gestation ont été traitées avec du fentanyl (10, 100 ou 500 mcg/kg/jour) au moyen de mini-pompes micro-osmotiques, implantées à partir du 7^e au 21^e jour de la période de gestation de 21 jours. La dose la plus élevée utilisée lors de ces essais, 500 mcg/kg/jour était d'environ 6 fois la dose humaine de 800 mcg toutes les 6 heures sur une base de mg/m². L'administration intraveineuse de fentanyl (10 ou 30 mcg/kg/jour) à des rates en gestation à partir du 6^e jusqu'au 18^e jour de la gestation a été toxique pour l'embryon ou le fœtus et a causé une augmentation légère du temps moyen d'accouchement dans le groupe ayant reçu 30 mcg/kg/jour, mais n'a pas été tératogène.

Travail, accouchement et femmes qui allaitent : Étant donné que les opioïdes peuvent traverser la barrière placentaire et qu'ils sont excrétés dans le lait maternel, ABSTRAL est contre-indiqué pendant le travail, l'accouchement et chez les femmes qui allaitent. Une dépression respiratoire menaçant le pronostic vital peut survenir chez le nouveau-né si des opioïdes sont administrés à la mère. La naloxone, une drogue qui contrecarre les effets des opioïdes, devrait être facilement disponible, si ABSTRAL est utilisé dans cette population.

L'allaitement ne doit pas être repris avant au moins 5 jours après la dernière administration de fentanyl.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'ABSTRAL n'ont pas été étudiées chez les enfants. Par conséquent, l'administration d'ABSTRAL n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

Gériatrie (> 65 ans) : En général, il convient de faire preuve de prudence lors de l'ajustement posologique de dose chez une personne âgée, en titrant lentement pour refléter la fréquence plus élevée de la diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, des maladies concomitantes et d'autres traitements médicamenteux (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Gériatrie**). Toutefois, tous les patients qui commencent un traitement avec ABSTRAL doivent débiter par un ajustement posologique à partir d'une dose de 100 mcg (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Les patients âgés peuvent être plus sensibles aux effets du fentanyl par rapport à la population plus jeune. Chez les personnes âgées, l'élimination du fentanyl peut être plus lente et la durée de demi-vie de la phase terminale d'élimination peut être plus longue, ce qui peut provoquer une accumulation de la substance active et un risque accru d'effets indésirables.

Patients atteints d'insuffisance hépatique : ABSTRAL doit être administré avec prudence chez les patients ayant un dysfonctionnement hépatique.

L'influence de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique d'ABSTRAL n'a pas été déterminée. Cependant, la clairance du fentanyl administré par voie intraveineuse est diminuée en cas de maladie hépatique à cause des changements au niveau de la clairance métabolique et des protéines plasmatiques (voir les sections **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Patients atteints d'insuffisance rénale : L'influence de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique d'ABSTRAL n'a pas été déterminée. Cependant, la clairance du fentanyl administré par voie intraveineuse est diminuée en cas de maladie rénale à cause des changements au niveau de la clairance métabolique et des protéines plasmatiques (voir les sections **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Renseignements à donner aux patients/soignant

Le médecin doit informer le patient/soignant que la boîte d'ABSTRAL fournie au patient contient un dépliant d'information destiné au consommateur. Le patient/soignant doit lire attentivement cette notice avant de commencer le traitement avec ABSTRAL.

Le médecin doit fournir les consignes suivantes aux patients traités avec ABSTRAL (ou à leur soignant) :

1. Les patients doivent être informés que l'utilisation accidentelle par des individus (y compris les enfants) autres que le patient pour qui le produit était initialement prescrit, peut conduire à des conséquences graves, voire mortelles.
2. Les patients doivent être informés qu'ABSTRAL contient du fentanyl, un analgésique opioïde qui ressemble à la morphine, l'hydromorphone, la méthadone, l'oxycodone et l'oxymorphone.
3. Les patients doivent être informés qu'ABSTRAL doit être pris selon les directives du médecin et la dose d'ABSTRAL ne doit JAMAIS être ajustée sans les instructions du médecin prescripteur.
 - a. La dose d'ABSTRAL sera ajustée jusqu'à ce que le médecin détermine la dose appropriée permettant une analgésie adéquate avec des effets secondaires tolérables pour le patient.
 - b. ABSTRAL ne doit être utilisé qu'une seule fois pour chaque percée de douleur cancéreuse. Les doses d'ABSTRAL doivent être séparées d'au moins 2 heures.
 - c. ABSTRAL ne doit pas être utilisé pour plus de quatre percées de douleur cancéreuse en une seule journée. Si le patient a plus de quatre percées de douleur par jour, il serait peut-être nécessaire de changer sa dose d'analgésiques opioïdes de base utilisés pour la douleur cancéreuse persistante.
 - d. Une fois que la dose appropriée pour le patient a été identifiée, le patient ne devrait pas changer la dose d'ABSTRAL sauf si indiqué par son médecin.
4. ABSTRAL est scellé individuellement dans des plaquettes alvéolées à l'épreuve des enfants. Les patients doivent être avisés de n'ouvrir la plaquette qu'immédiatement avant l'utilisation. Une fois ouvert, tout le comprimé sublingual d'ABSTRAL doit être utilisé immédiatement. Les instructions pour ouvrir la plaquette alvéolée sont incluses dans le dépliant d'information destiné au consommateur.
5. Les patients doivent être avisés de ne pas manger ni boire jusqu'à ce que le comprimé d'ABSTRAL sublingual soit complètement dissous sous leur langue et qu'ils ne puissent plus le sentir dans leur bouche.
6. Les patients doivent être avisés de ne jamais mâcher, sucer ou avaler ce médicament, car cela diminue son activité.
7. Les patients doivent être avisés qu'ABSTRAL peut altérer les capacités mentales et/ou physiques nécessaires à l'exécution de tâches potentiellement dangereuses (p. ex. la conduite automobile ou l'utilisation de machinerie).
8. Les patients doivent être avisés qu'ABSTRAL ne doit pas être utilisé en même temps que de l'alcool ou autres déprimeurs du SNC (p. ex. somnifères, tranquillisants), car des effets additifs dangereux peuvent survenir, entraînant des dommages corporels graves ou la mort.

9. Les patients doivent être informés du besoin de consulter leur médecin ou pharmacien en cas d'utilisation présente ou future de d'autres médicaments en concomitance avec ABSTRAL.
10. Les patients doivent être avisés qu'ABSTRAL contient du fentanyl, un médicament qui présente un risque important d'abus. Le patient, les membres de sa famille et les soignants doivent être avisés du besoin de protéger ABSTRAL contre le vol ou la mauvaise utilisation sur le lieu de travail ou à domicile.
11. Les patients doivent être avisés de garder ABSTRAL dans un endroit sûr, hors de la vue et de la portée des enfants en raison du risque élevé de **dépression respiratoire mortelle**.
12. Dès qu'ABSTRAL n'est plus nécessaire, les comprimés sublinguaux d'ABSTRAL non utilisés devraient être éliminés de façon adéquate pour éviter que d'autres personnes ne soient exposées accidentellement au médicament, y compris les enfants et les animaux de compagnie. **ABSTRAL ne doit jamais être jeté dans les ordures ménagères**. On recommande d'avoir recours au programme de récupération offert par les pharmacies pour l'élimination du médicament. Si, pour une raison quelconque, un comprimé est brisé ou abimé ou est retiré de la bouche avant la désintégration complète, il doit être jeté selon les directives ci-dessus.
13. Les patients doivent être avisés que l'exposition accidentelle ou le mésusage comportent un danger de mort ou de problèmes médicaux graves.
14. Les patients doivent être avisés de signaler les percées de douleurs non contrôlées et les effets indésirables survenus pendant le traitement. L'individualisation de la posologie est essentielle pour une utilisation optimale de ce médicament.
15. Les patients doivent être informés des réactions indésirables les plus fréquentes qui peuvent survenir lors de la prise d'ABSTRAL : nausées, constipation, somnolence et maux de tête.
16. Les patients doivent être informés qu'ABSTRAL ne devrait jamais être donné à quelqu'un d'autre que la personne pour laquelle il a été prescrit.
17. Les femmes en âge de procréer, qui deviennent ou envisagent devenir enceintes, devraient être avisées de consulter un médecin avant d'entreprendre ou de poursuivre le traitement avec ABSTRAL. Les femmes enceintes doivent être avisées des risques pour leur bébé, s'il est exposé à ABSTRAL *in utero*. Les femmes enceintes ne devraient pas utiliser ABSTRAL à moins que, selon le jugement du médecin, les bénéfices potentiels surpassent les risques.
18. Les femmes qui allaitent ne doivent pas utiliser ABSTRAL.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables d'ABSTRAL (comprimés sublinguaux de citrate de fentanyl) sont similaires à ceux d'autres analgésiques opioïdes et représentent un prolongement des effets pharmacologiques de cette classe de produits pharmaceutiques. Les principaux dangers associés aux opioïdes incluent la dépression respiratoire et celle du système nerveux, et plus rarement, la dépression circulatoire, l'arrêt respiratoire, l'état de choc et l'arrêt cardiaque. **Les symptômes de dépression respiratoire doivent être surveillés chez tous les patients.**

Les effets indésirables les plus souvent observés de l'utilisation d'ABSTRAL sont la nausée, la constipation, la somnolence et le mal de tête. Les effets secondaires découlant des opioïdes doivent être prévus et gérés en conséquence.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés selon des conditions très spécifiques, il se peut que les taux des effets indésirables observés dans le cadre de ces essais cliniques ne reflètent pas les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements issus des études cliniques concernant les effets indésirables du médicament sont utiles quant à l'identification des événements indésirables découlant du médicament ainsi que pour la détermination de taux approximatifs.

L'innocuité d'ABSTRAL a été évaluée chez 311 patients cancéreux présentant des percées de douleur et ayant une tolérance aux opioïdes. Parmi ces patients, deux cent soixante-dix (270) ont été traités dans le cadre d'études de phase III portant sur des doses multiples. La durée moyenne du traitement pour les patients dans les études de doses multiples a été de 131 jours avec 120 personnes traitées pendant une durée ≥ 60 jours, 110 personnes traitées pendant une durée ≥ 90 jours, et 44 patients ont terminé les études après 1 an.

Au cours des études de doses multiples chez des patients cancéreux, un nombre substantiel de patients a été exposé à plus de 100 doses d'ABSTRAL; 36 sujets dans le groupe recevant la dose de 800 mcg ont pris plus de 500 doses d'ABSTRAL.

Effets indésirables communs du médicament au cours des essais cliniques ($\geq 5\%$)

Le tableau 1 présente les effets indésirables qui peuvent être ressentis durant le traitement, sans égard au lien causal, avec une fréquence de $\geq 5\%$, et qui ont eu lieu avec l'une des doses utilisées lors de l'administration à court terme pendant les périodes d'ajustement posologique des études de phase III à doses multiples. Ils sont classés par dose maximale reçue.

Lors de l'administration à court terme, l'effet indésirable du médicament (EIM) le plus fréquent était la nausée chez 8,9 % et la somnolence chez 5,2 % des sujets.

Tableau 1 Résumé des effets indésirables liés au traitement, rapportés pendant la phase d'ajustement posologique en mode ouvert chez au moins 5 % des patients dans chaque catégorie de doses - études de doses multiples chez des patients cancéreux

Classe de systèmes d'organes Terme recommandé	Dose d'ABSTRAL						Total (N = 270) n (%)
	100 mcg (N = 22) n (%)	200 mcg (N = 23) n (%)	300 mcg (N = 55) n (%)	400 mcg (N = 38) n (%)	600 mcg (N = 52) n (%)	800 mcg (N = 80) n (%)	
Troubles gastro-intestinaux							
Nausées	1 (4,5)	4 (17,4)	9 (16,4)	2 (5,3)	2 (3,8)	6 (7,5)	24 (8,9)
Vomissements	1 (4,5)	2 (8,7)	2 (3,6)	1 (2,6)	1 (1,9)	3 (3,8)	10 (3,7)
Diarrhée	0	2 (8,7)	3 (5,5)	0	2 (3,8)	0	7 (2,6)
Troubles du système nerveux							
Somnolence	0	2 (8,7)	4 (7,3)	4 (10,5)	2 (3,8)	2 (2,5)	14 (5,2)
Étourdissements	1 (4,5)	1 (4,3)	3 (5,5)	4 (10,5)	0	1 (1,3)	10 (3,7)
Maux de tête	0	0	1 (1,8)	1 (2,6)	3 (5,8)	1 (1,3)	6 (2,2)
Troubles généraux et affections liées au site d'administration							
Fatigue	1 (4,5)	2 (8,7)	2 (3,6)	0	2 (3,8)	1 (1,3)	8 (3,0)
Asthénie	0	1 (4,3)	0	2 (5,3)	0	0	3 (1,1)
Troubles psychiatriques							
Insomnie	1 (4,5)	2 (8,7)	0	1 (2,6)	2 (3,8)	0	6 (2,2)
Anxiété	2 (9,1)	1 (4,3)	0	0	0	0	3 (1,1)
Troubles sanguins et du système lymphatique							
Anémie	0	0	3 (5,5)	1 (2,6)	0	0	4 (1,5)

Le tableau 2 énumère les effets indésirables liés au traitement, sans égard au lien causal, avec une fréquence globale $\geq 5\%$, survenus au cours de la phase d'entretien en mode ouvert, durant une étude de phase III à doses multiples. Les effets indésirables sont classés par dose reçue.

Au cours de la phase d'entretien en mode ouvert, un total de 28 effets indésirables liés au traitement a été signalé par au moins 5 % des patients en général. Sur ces 28 effets indésirables liés au traitement, la nausée (22,0 % des patients), les vomissements (13,7 %), la fatigue (12,5 %), l'œdème périphérique (10,7 %), et la stomatite, le mal de dos et la déshydratation (10,1 % chacun) sont survenus aux taux les plus élevés.

Tableau 2. Résumé, par catégorie de doses, des effets indésirables liés au traitement signalés pendant la phase d'entretien en mode ouvert chez au moins 5 % de l'ensemble des patients - études à doses multiples chez les patients cancéreux

Classe de systèmes d'organes Terme recommandé	Dose d'ABSTRAL						Total (N = 168) n (%)
	100 mcg (N = 7) n (%)	200 mcg (N = 12) n (%)	300 mcg (N = 22) n (%)	400 mcg (N = 20) n (%)	600 mcg (N = 35) n (%)	800 mcg (N = 72) n (%)	
Troubles gastro-intestinaux							
Nausées	3 (42,9)	1 (8,3)	6 (27,3)	2 (10)	6 (17,1)	19 (26,4)	37 (22)
Vomissements	0	0	4 (18,2)	4 (20)	6 (17,1)	9 (12,5)	23 (13,7)
Stomatite	1 (14,3)	1 (8,3)	2 (9,1)	3 (15)	4 (11,4)	6 (8,3)	17 (10,1)
Constipation	0	0	2 (9,1)	3 (15)	2 (5,7)	7 (9,7)	14 (8,3)
Diarrhée	0	0	2 (9,1)	3 (15)	5 (14,3)	3 (4,2)	13 (7,7)
Douleurs abdominales	0	1 (8,3)	1 (4,5)	1 (5)	3 (8,6)	4 (5,6)	10 (6)
Infections et infestations							
Bronchite	1 (14,3)	0	1 (4,5)	2 (10)	0	6 (8,3)	10 (6)
Infection des voies respiratoires supérieures	0	0	0	0	7 (20)	3 (4,2)	10 (6)
Pneumonie	1 (14,3)	0	1 (4,5)	1 (5)	1 (2,9)	5 (6,9)	9 (5,4)
Infection urinaire	0	1 (8,3)	1 (4,5)	0	4 (11,4)	3 (4,2)	9 (5,4)
Troubles généraux et affections liées au site d'administration							
Fatigue	0	0	3 (13,6)	3 (15)	6 (17,1)	9 (12,5)	21 (12,5)
Œdème périphérique	2 (28,6)	1 (8,3)	1 (4,5)	2 (10)	4 (11,4)	8 (11,1)	18 (10,7)
Asthénie	0	1 (8,3)	1 (4,5)	1 (5)	5 (14,3)	6 (8,3)	14 (8,3)
Troubles du système nerveux							
Maux de tête	0	1 (8,3)	1 (4,5)	2 (10)	1 (2,9)	7 (9,7)	12 (7,1)
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs							
Douleurs lombaires	1 (14,3)	2 (16,7)	2 (9,1)	0	4 (11,4)	8 (11,1)	17 (10,1)
Arthralgie	1 (14,3)	0	1 (4,5)	3 (15)	3 (8,6)	6 (8,3)	14 (8,3)
Douleur aux extrémités	2 (28,6)	0	2 (9,1)	2 (10)	0	4 (5,6)	10 (6)
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (incluant les kystes et les polypes)							
Douleur cancéreuse	1 (14,3)	0	0	1 (5)	4 (11,4)	8 (11,1)	14 (8,3)
Examens							
Perte de poids	0	1 (8,3)	0	7 (35)	2 (5,7)	5 (6,9)	15 (8,9)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux							
Dyspnée	0	1 (8,3)	0	2 (10)	5 (14,3)	2 (2,8)	10 (6)
Troubles du métabolisme et nutritionnels							
Déshydratation	0	1 (8,3)	1 (4,5)	3 (15)	3 (8,6)	9 (12,5)	17 (10,1)
Anorexie	0	0	0	3 (15)	4 (11,4)	6 (8,3)	13 (7,7)
Hypokaliémie	0	0	2 (9,1)	1 (5)	1 (2,9)	6 (8,3)	10 (6)
Troubles liés aux tissus cutanés et sous-cutanés							
Éruption cutanée	0	1 (8,3)	0	1 (5)	3 (8,6)	5 (6,9)	10 (6)

Classe de systèmes d'organes Terme recommandé	Dose d'ABSTRAL						Total (N = 168) n (%)
	100 mcg (N = 7) n (%)	200 mcg (N = 12) n (%)	300 mcg (N = 22) n (%)	400 mcg (N = 20) n (%)	600 mcg (N = 35) n (%)	800 mcg (N = 72) n (%)	
Troubles sanguins et du système lymphatique							
Anémie	0	2 (16,7)	1 (4,5)	2 (10)	6 (17,1)	5 (6,9)	16 (9,5)
Troubles psychiatriques							
Insomnie	1 (14,3)	0	0	0	3 (8,6)	9 (12,5)	13 (7,7)
Anxiété	1 (14,3)	1 (8,3)	0	1 (5)	3 (8,6)	6 (8,3)	12 (7,1)
Troubles vasculaires							
Hypotension	0	1 (8,3)	1 (4,5)	0	3 (8,6)	4 (5,6)	9 (5,4)

Sédation: La sédation est un effet secondaire fréquent des analgésiques opioïdes, en particulier chez les individus naïfs aux opioïdes. La sédation peut également se produire en partie parce que les patients récupèrent souvent d'une fatigue prolongée après le soulagement d'une douleur persistante. La plupart des patients développent une tolérance aux effets sédatifs des opioïdes dans les trois à cinq jours et, si la sédation n'est pas grave, elle ne nécessite pas de traitement sauf du réconfort. Si une sédation excessive persiste au-delà de quelques jours, la dose d'opioïde devrait être réduite et d'autres causes devraient être étudiées. Certains d'entre eux sont: des médicaments concomitants de dépresseur du système nerveux central (SNC), insuffisance hépatique ou rénale, métastases cérébrales, hypercalcémie et une insuffisance respiratoire. S'il est nécessaire de réduire la dose, elle peut être soigneusement augmentée de nouveau après trois ou quatre jours s'il est évident que la douleur n'est pas bien maîtrisée. Les vertiges et le déséquilibre peuvent être causés par une hypotension orthostatique, en particulier chez les patients âgés ou débilisés, et peuvent être soulagés si le patient s'allonge.

Nausées et vomissements: La nausée est un effet secondaire fréquent au début du traitement avec des analgésiques opioïdes et se produit par l'activation de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs, la stimulation de l'appareil vestibulaire et par la vidange gastrique retardée. La prévalence des nausées diminue après un traitement continu avec des analgésiques opioïdes. Quand on instaure un traitement avec un opioïde pour la douleur chronique, la prescription systématique d'un antiémétique devrait être envisagée. Dans le patient atteint de cancer, l'investigation des nausées devrait inclure des causes telles que la constipation, l'occlusion intestinale, l'urémie, l'hypercalcémie, l'hépatomégalie, l'invasion tumorale du plexus coeliaque et l'utilisation concomitante de médicaments ayant des propriétés émétisante. Les nausées persistantes qui ne répond pas à la réduction de la posologie peut être causée par la stase gastrique induite par les opioïdes et peut être accompagnée d'autres symptômes, y compris l'anorexie, la satiété précoce, des vomissements et la plénitude abdominale. Ces symptômes répondent au traitement chronique avec des agents procinétiques gastro-intestinaux.

Constipation: Pratiquement tous les patients deviennent constipés en prenant des opioïdes sur une base prolongée. Chez certains patients, en particulier les personnes âgées ou alités, l'impaction fécale peut en résulter. Il est essentiel de mettre en garde les patients à cet égard et d'instituer un régime approprié pour aider à la gestion du transit intestinal au début du traitement

opioïde prolongé. Des laxatifs stimulants, des émoullients fécaux et autres mesures appropriées doivent être utilisées selon les besoins. Comme l'impaction fécale peut présenter comme une fausse diarrhée, la présence de la constipation doit être exclue chez les patients sous traitement opioïde avant de commencer le traitement de la diarrhée.

Les effets indésirables suivants sont observés moins fréquemment avec les analgésiques opioïdes et comprennent ceux rapportés dans les essais cliniques d'ABSTRAL, qu'ils soient liés ou non au fentanyl.

Effets indésirables du médicament moins fréquents déterminés au cours des essais cliniques (< 5 %)

Les effets indésirables suivants ont été signalés en lien avec l'administration d'ABSTRAL selon une fréquence de < 5 % dans le cadre d'études sur l'innocuité et l'efficacité (deux études de phase III).

Troubles sanguins et du système lymphatique : coagulopathie, neutropénie fébrile, anémie ferriprive, leucopénie, leucocytose, lymphadénopathie, neutropénie, pancytopénie, thrombocytopénie.

Troubles cardiaques : bradycardie, bradycardie sinusale, tachycardie sinusale, tachycardie, tachycardie ventriculaire.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : mal d'oreille, vertige.

Troubles visuels : vision trouble.

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale, distension abdominale, douleur abdominale supérieure, stomatite aphteuse, ascite, chéilite, polype du côlon, caries dentaires, sécheresse buccale, dyspepsie, dysphagie, gêne épigastrique, incontinence fécale, gastrite, reflux gastro-œsophagien, ulcération gingivale, gingivite, hémorroïdes, hyperchlorhydrie, altération de vidange gastrique, occlusion intestinale, ulcération des lèvres, ulcération de la bouche, obstruction de l'intestin grêle, maux d'estomac, trouble de la langue, ulcération de la langue, mal de dents.

Troubles généraux et affections liées au site d'administration : douleur axillaire, frissons, syndrome de sevrage médicamenteux, douleur faciale, trouble de la marche, œdème généralisé, malaise, inflammation des muqueuses, douleur thoracique non cardiaque, douleur, œdème prenant le godet, pyrexie.

Troubles hépatobiliaires : cholécystite, hépatomégalie, ictère.

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité au médicament.

Infections et infestations : candidose, cellulite, infection de ligne centrale, cystite, gastro-entérite virale, zona, orgelet, infection, grippe, pneumonie lobaire, infection des voies

respiratoires, infections pulmonaires, rhinopharyngite, candidose oropharyngée, pharyngite, pharyngite streptococcique, infection des voies respiratoires, sinusite, abcès dentaire, infection dentaire.

Blessures, intoxication et complications découlant des procédures : surdosage accidentel, contusion, excoriation, chute, nausée liée à une intervention, douleur liée à une intervention, fracture des côtes, lacération de la peau, brûlure, fracture dentaire.

Examens : augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, augmentation de la créatinine, diminution du taux de potassium dans le sang, augmentation du taux de potassium dans le sang, diminution de testostérone dans le sang, augmentation du taux d'urée dans le sang, augmentation du taux d'acide urique dans le sang, son anormal du souffle, souffle cardiaque, test de la fonction hépatique anormal, prise de poids.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : cachexie, diminution de l'appétit, hypoglycémie, hypomagnésémie, hyponatrémie.

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : exostose, douleur à l'aîne, protrusion du disque intervertébral, raideur des articulations, gonflement des articulations, spasmes musculaires, douleurs thoraciques musculo-squelettiques, malaises musculo-squelettiques, douleurs musculo-squelettiques, raideur musculo-squelettique, myalgie, douleurs dans le cou, douleurs dans la mâchoire.

Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (incluant les kystes et les polypes) : cancer métastatique du sein, cancer métastatique du côlon, fibroadénome du sein, cancer métastatique du poumon, tumeur pulmonaire, métastases du système nerveux central, métastases du foie, douleur métastatique, cancer métastatique de la prostate.

Troubles du système nerveux : amnésie, convulsions, troubles de la coordination, troubles de l'attention, étourdissements, dysgueusie, hypoesthésie, léthargie, migraine, neuropathie périphérique, paresthésie, parosmie, perte sensorielle, somnolence, compression de la moelle épinière, tremblements.

Troubles psychiatriques : labilité émotionnelle, agitation, état de confusion, dépression, désorientation, dysphorie, euphorie, changement d'état mental, attaque de panique, paranoïa, troubles du sommeil, stress.

Troubles rénaux et urinaires : dysurie, calcul néphritique, pollakiurie, insuffisance rénale aiguë, incontinence urinaire, rétention urinaire.

Troubles du système reproducteur et des seins : dysfonctionnement érectile, douleur pelvienne, hémorragie vaginale.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : atelectasie, maladie pulmonaire obstructive chronique, toux, épistaxis, hypoxie, congestion nasale, douleur oro-pharyngienne, épanchement pleural, embolie pulmonaire, œdème pulmonaire, insuffisance respiratoire,

congestion des voies respiratoires, sensation de gorge serrée, respiration sifflante.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : alopecie, escarre de décubitus, dermatite, toxidermie, ecchymoses, érythème, hyperhidrose, augmentation de la tendance aux ecchymoses, sueurs nocturnes, prurit, prurit allergique, lésion cutanée, ulcère de la peau, gonflement du visage.

Troubles vasculaires : thrombose veineuse profonde, hypertension, bouffées de chaleur, lymphœdème, hypotension orthostatique, pâleur.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les cas spontanés rapportés correspondent au profil d'innocuité observé dans le cadre des essais cliniques.

Les cas signalés depuis la commercialisation du produit concernent des patients ayant présenté des symptômes évocateurs, ou ayant reçu un diagnostic de syndrome sérotoninergique, à la suite de la prise concomitante de fentanyl et d'un médicament sérotoninergique comme un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (voir également la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Dans les rapports de pharmacovigilance sur ABSTRAL et/ou d'autres produits renfermant du fentanyl, les effets indésirables suivants ont été signalés : chute, bouffée vasomotrice et bouffée de chaleur, diarrhée, dépression respiratoire, œdème périphérique, convulsions, hallucinations, œdème de la langue.

Des symptômes de sevrage aux opioïdes tels que les nausées, les vomissements, la diarrhée, l'anxiété, les tremblements, la transpiration et les frissons, ont été observés suite à l'administration de fentanyl transmuqueux et sont possibles si ABSTRAL est arrêté brusquement (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Arrêt du traitement**).

Déficience en androgènes : L'utilisation chronique d'opioïdes peut influencer l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, conduisant à une déficience en androgènes qui pourrait se manifester par une baisse de libido, l'impotence, la dysfonction érectile, l'aménorrhée ou l'infertilité. Le lien causal des opioïdes au sein du syndrome clinique de l'hypogonadisme demeure inconnu puisque les divers facteurs de stress médicaux, physiques, psychologiques de même que ceux liés au mode de vie pouvant influencer les taux d'hormones gonadiques n'ont pas été adéquatement contrôlés lors des études cliniques conduites à ce jour. Les patients manifestant des symptômes de déficience en androgènes devraient se soumettre à une évaluation en laboratoire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Interactions avec les benzodiazépines et les dépresseurs du système nerveux central (SNC) :

En raison de l'effet pharmacologique additif, l'utilisation concomitante de benzodiazépines et autres dépresseurs du SNC (p.ex. d'autres opioïdes, hypnotiques, antidépresseurs, anxiolytiques, tranquillisants, relaxants musculaires, anesthésiques généraux, antipsychotiques, phénothiazines, neuroleptiques, antihistaminiques, antiémétiques et alcool) et tous bêtabloquants, augmente le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma ou de mort.

Réservez la prescription concomitante de ces médicaments aux patients pour qui les traitements alternatifs sont inadéquats. Limitez la posologie et la durée au minimum requis. Effectuez un suivi attentif des patients pour tous signes de dépression respiratoire et de sédation (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles neurologiques, Interactions avec des dépresseurs du système nerveux central (SNC) (y compris les benzodiazépines et l'alcool) et Altération psychomotrice**). Il ne faut pas consommer d'alcool pendant la prise d'ABSTRAL, car cela peut augmenter le risque de subir des effets secondaires dangereux.

Les patients qui sont sous traitement concomitant avec des dépresseurs du SNC doivent être surveillés de près pour noter tout changement des effets liés aux opioïdes pouvant justifier un ajustement de la dose d'ABSTRAL.

Les préparations de fentanyl conçues pour gérer les percées de douleur, y compris ABSTRAL, ne doivent pas être utilisées chez les patients qui reçoivent des agents causant un certain nombre d'effets liés aux opioïdes, tels que le tramadol, étant donné que l'innocuité de leur utilisation concomitante n'a pas été établie.

Interactions médicament-médicament

Interaction avec les inhibiteurs du CYP 3A4 : Le fentanyl est métabolisé rapidement et largement, essentiellement par le système enzymatique du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4); par conséquent, des interactions sont possibles lorsqu'ABSTRAL est utilisé en association avec des agents qui influencent l'activité du CYP3A4. L'utilisation concomitante d'ABSTRAL avec des **inhibiteurs** du CYP 3A4 (p. ex. indinavir, nelfinavir, ritonavir, clarithromycine, itraconazole, kétoconazole, néfazodone, saquinavir, téli-thromycine, aprépitant, diltiazem, érythromycine, fluconazole, jus de pamplemousse, vérapamil ou cimétidine) peut entraîner une augmentation potentiellement dangereuse de la concentration plasmatique de fentanyl, ce qui peut augmenter ou prolonger les effets indésirables et provoquer une dépression respiratoire potentiellement mortelle. Les patients recevant ABSTRAL et qui commencent un traitement avec des inhibiteurs du CYP 3A4, ou qui en augmentent la dose, doivent être étroitement surveillés sur une période de temps prolongée pour noter tout signe de toxicité dû aux opioïdes. Les augmentations de doses tant d'ABSTRAL que des inhibiteurs de CYP 3A4 devraient être effectuées avec prudence (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

L'utilisation concomitante d'ABSTRAL avec **les inducteurs** de CYP 3A4 (p. ex. barbituriques, carbamazépine, éfavirenz, glucocorticoïdes, modafinil, névirapine, oxcarbazépine, phénobarbital,

phénytoïne, pioglitazone, rifabutine, rifampicine, millepertuis ou troglitazone) peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de fentanyl, ce qui peut diminuer l'efficacité d'ABSTRAL (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Interaction avec les inhibiteurs de la MAO : L'utilisation d'ABSTRAL n'est pas recommandée chez les patients qui ont reçu des inhibiteurs de la MAO pendant les 14 jours précédents puisqu'une potentialisation grave et imprévisible par les inhibiteurs de la MAO a été signalée avec l'utilisation des analgésiques opioïdes.

Interaction avec les médicaments sérotoninergiques : L'administration concomitante de fentanyl et d'un agent sérotoninergique, comme un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS), un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou un inhibiteur de la MAO, peut accroître le risque de syndrome sérotoninergique, une affection qui peut mettre la vie en danger (voir également la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome sérotoninergique et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**).

Interaction avec les analgésiques agonistes/antagonistes mixtes : L'utilisation concomitante d'ABSTRAL avec des analgésiques agonistes/antagonistes mixtes (p. ex. la buprénorphine, le butorphanol, la nalbuphine, la pentazocine) n'est pas recommandée. Ils possèdent une forte affinité pour les récepteurs opioïdes avec une activité intrinsèque relativement faible. Ils antagonisent donc partiellement l'effet analgésique du fentanyl et peuvent entraîner des symptômes de sevrage chez les patients dépendants aux opioïdes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/Tolérance**).

Interactions médicament-aliments

Le pamplemousse et le jus de pamplemousse, qui sont des inhibiteurs du CYP3A4, peuvent entraîner une augmentation potentiellement dangereuse des concentrations plasmatiques de fentanyl.

Interactions médicament-herbes médicinales

Des interactions avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

Des interactions avec les analyses en laboratoire n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur le style de vie

Des interactions avec les produits liés aux habitudes de vie n'ont pas été établies.

L'utilisation concomitante d'alcool doit être évitée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

ABSTRAL ne doit être administré que pour la prise en charge des accès de douleur transitoires (percées de douleur) chez les patients cancéreux, de 18 ans et plus, qui reçoivent déjà un traitement continu par des opioïdes contre la douleur cancéreuse sous-jacente persistante, et qui tolèrent bien ce traitement.

Les patients considérés comme tolérants aux opioïdes sont ceux qui prennent au moins : 60 mg de morphine par voie orale/jour, 25 mcg de fentanyl transdermique/heure, 30 mg d'oxycodone par voie orale/jour, 8 mg d'hydromorphone par voie orale/jour, 25 mg d'oxymorphone par voie orale/jour, ou une dose analgésique équivalente d'un autre opioïde depuis une semaine ou plus.

Les comprimés sublinguaux d'ABSTRAL ne doivent pas être coupés, mâchés, brisés, écrasés, sucés, dissous à l'extérieur de la cavité sublinguale ou avalés; on doit plutôt les laisser se dissoudre complètement dans la cavité sublinguale.

Afin de garantir que la dose complète est administrée, le comprimé sublingual ABSTRAL ne peut être utilisé que lorsqu'il est intact. Si, pour une raison quelconque, un comprimé est brisé ou abîmé, il doit être éliminé de manière appropriée conformément aux directives décrites dans la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Mode de disposition d'ABSTRAL**.

Comme avec tous les opioïdes, la sécurité des patients utilisant ces produits dépend des professionnels de la santé qui les prescrivent en conformité stricte avec l'étiquetage approuvé concernant la sélection des patients, le dosage et les bonnes conditions d'utilisation.

ABSTRAL ne doit être prescrit que par des personnes qualifiées dans la gestion de patients recevant des opioïdes puissants pour le traitement de la douleur cancéreuse.

Considérations posologiques

Lors de la prescription, il ne faut pas convertir les doses sur une base de mcg par mcg lors du remplacement de toute autre préparation orale transmuqueuse de fentanyl par Abstral. Si les patients consomment d'autres produits opioïdes contre les percées de douleur et doivent être transféré à une thérapie avec ABSTRAL, ils doivent toujours commencer la thérapie ABSTRAL à la dose initiale de 100 mcg.

Au moment de l'administration, il est important de ne pas substituer la prescription d'ABSTRAL par une autre préparation de fentanyl puisque des différences notables existent entre le profil pharmacocinétique d'ABSTRAL et celui des autres préparations de fentanyl. Ces différences se traduisent en termes cliniques au niveau du taux d'absorption du fentanyl. La substitution d'ABSTRAL par une autre présentation de fentanyl peut donc entraîner un surdosage fatal. Il est important de noter qu'ABSTRAL n'est PAS une version générique d'un autre produit fentanyl.

Les doses d'ABSTRAL doivent être individualisées en fonction de l'état de chaque patient et

doivent être réévaluées à intervalles réguliers. Le dosage d'ABSTRAL doit être effectué par ajustement posologique individualisé pour obtenir une dose qui assure une analgésie adéquate et un niveau d'effets indésirables acceptable.

L'administration d'ABSTRAL n'est pas indiquée par voie rectale.

Dès leur expulsion de l'alvéole, les comprimés d'ABSTRAL doivent être placés sur la partie inférieure de la bouche, directement sous la langue. Les patients doivent être avisés de ne rien manger ni boire avant que le comprimé ne soit complètement dissous.

De l'eau peut être utilisée pour humecter la muqueuse buccale des patients dont la bouche est sèche **avant** l'administration d'ABSTRAL.

Posologie recommandée et modifications posologiques

Adultes :

Ajustement posologique de la dose :

La dose d'ABSTRAL n'est pas prédite à partir de la dose d'entretien quotidienne des opioïdes utilisés pour gérer la douleur cancéreuse persistante et **DOIT** être déterminée par ajustement posologique de la dose. La dose optimale d'ABSTRAL sera déterminée au moyen d'ajustement posologique individuel chez les patients.

L'ajustement posologique est la clé du succès avec la thérapie analgésique opioïde.

L'optimisation appropriée de la posologie en fonction de la douleur du patient doit viser une administration de la plus faible dose possible permettant d'obtenir un soulagement satisfaisant de la douleur avec des effets secondaires acceptables.

ABSTRAL est offert en plusieurs dosages pouvant être utilisés pour la phase d'ajustement posologique.

Les ajustements posologiques doivent être basés sur la réponse clinique du patient.

Dose initiale :

Tous les patients DOIVENT commencer le traitement avec un comprimé d'ABSTRAL sublingual de 100 mcg.

Les patients doivent être surveillés de près jusqu'à ce qu'une dose optimale soit atteinte pour contrôler les percées de douleur, c.-à-d. une dose qui offre une analgésie adéquate tout en s'assurant que les effets indésirables soient acceptables pendant chaque épisode de percée de douleur.

Une transition directe d'un autre produit contenant du fentanyl à ABSTRAL requiert un nouvel ajustement posologique, étant donné les différences des propriétés pharmacocinétiques, des

profils d'absorption et des variabilités individuelles. Si les patients sont transférés d'un autre produit contenant du fentanyl, il est nécessaire de re-titrer la dose d'ABSTRAL. La dose maximale des patients qui commencent à prendre ABSTRAL **ne doit pas dépasser 100 mcg**.

Les patients qui prennent un autre produit fentanyl ne peuvent pas être transférés à ABSTRAL au moment de la prescription, étant donné qu'ABSTRAL n'est équivalent à aucun autre produit fentanyl en ce qui a trait à la quantité de mcg.

Tous les patients doivent commencer par un seul comprimé de 100 mcg.

- Il faut continuer le traitement des percées de douleur avec cette dose lorsqu'un taux d'analgésie adéquat est atteint dans les 30 minutes suivant l'administration du comprimé de 100 mcg.
- Les patients doivent attendre au moins 2 heures avant de traiter une autre percée de douleur avec ABSTRAL.

Doses et ajustements subséquents

Il est recommandé de déterminer la dose suivante par ajustement posologique (titrage), toutefois le médecin doit toujours tenir compte du besoin clinique de chaque patient, de son âge, de toute autre affection ou état pathologique dont il pourrait être atteint et des médicaments concomitants qu'il pourrait prendre.

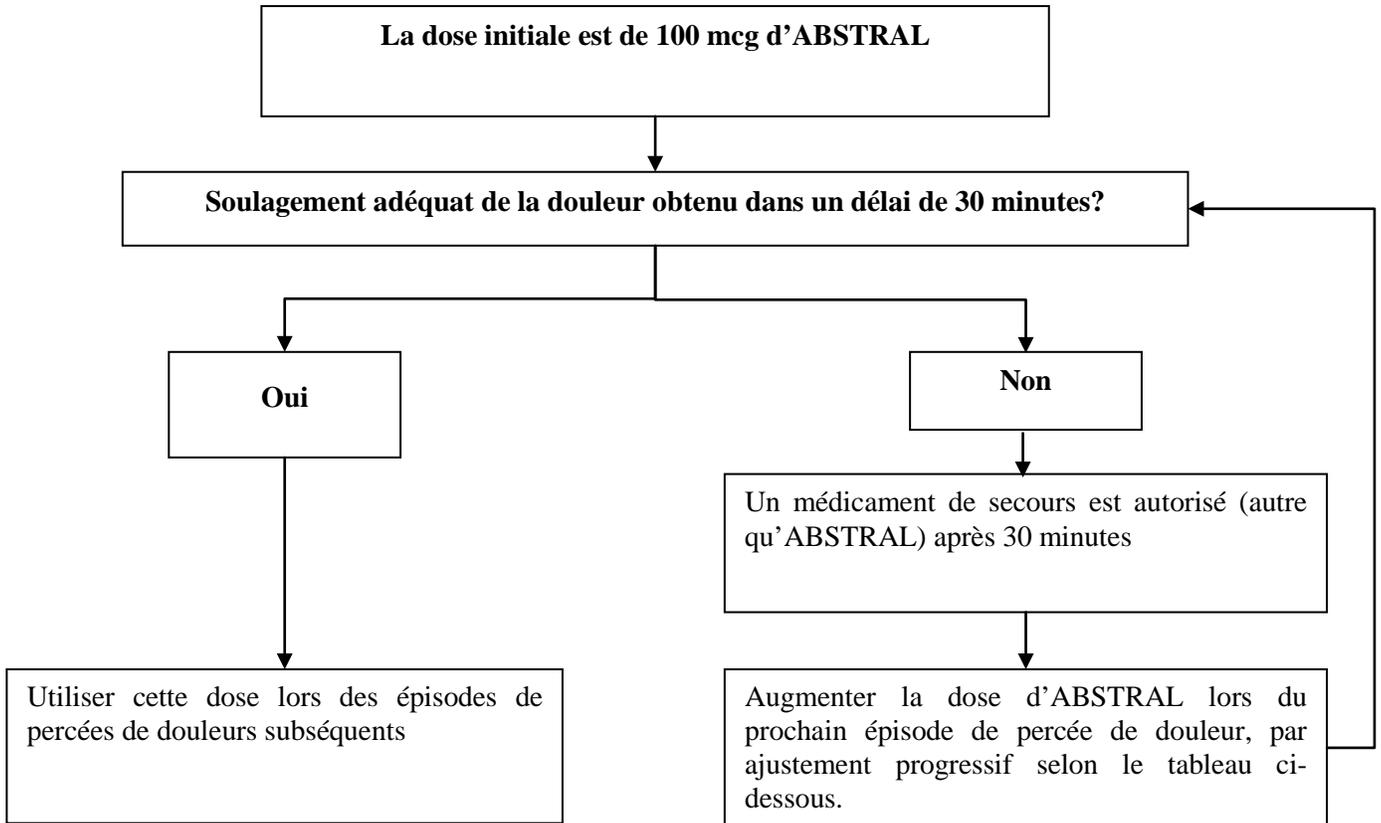
Si l'analgésie adéquate n'a pas été obtenue avec la première dose de 100 mcg, continuer d'augmenter progressivement la dose, dans le cadre des épisodes de percées de douleur subséquents, et ce jusqu'à l'atteinte d'une analgésie adéquate ayant des effets secondaires tolérables. L'augmentation de la dose doit se faire au besoin, par un ajustement selon des multiples de 100 mcg, jusqu'à l'atteinte de 400 mcg. Si l'analgésie adéquate n'est pas obtenue avec une dose de 400 mcg, la prochaine dose recommandée est 600 mcg. Si l'analgésie adéquate n'est pas obtenue avec une dose de 600 mcg, la dose subséquente recommandée est 800 mcg. Pendant l'ajustement posologique, les patients peuvent être avisés d'utiliser plusieurs comprimés dont les doses sont des multiples de 100 et/ou 200 mcg pour la prise d'une seule dose. Il faut demander aux patients de ne pas utiliser plus de 4 comprimés en une seule fois. **Il ne faut pas utiliser de doses supérieures à 800 mcg d'ABSTRAL.**

Après avoir atteint un soulagement adéquat de la douleur grâce à une dose comprise entre 100 et 800 mcg d'ABSTRAL, le patient doit se faire prescrire la dose d'ABSTRAL déterminée par l'ajustement posologique (c.-à-d. 100, 200, 300, 400, 600 ou 800 mcg) pour traiter les percées de douleur subséquentes.

Les doses individuelles doivent être séparées d'au moins 2 heures. ABSTRAL ne doit être utilisé qu'une seule fois par épisode de percée de douleur cancéreuse, c'est-à-dire qu'ABSTRAL ne devrait pas être administré une seconde fois pour un même épisode.

Si ABSTRAL ne permet pas un soulagement adéquat de la douleur, pendant un épisode de percée de douleur, le patient peut avoir recours à un médicament de secours (autre qu'ABSTRAL, après 30 minutes) selon les directives de son professionnel de la santé.

Processus d'ajustement posologique d'ABSTRAL



L'ajustement posologique d'ABSTRAL pour l'épisode de percée de douleur subséquent doit être séparé d'au moins 2 heures

Dose d'ABSTRAL	Utiliser
200 mcg	2 x 1 comprimé de 100 mcg <i>ou</i> 1 x 1 comprimé de 200 mcg
300 mcg	3 x 1 comprimé de 100 mcg <i>ou</i> 1 x 1 comprimé de 300 mcg
400 mcg	4 x 1 comprimé de 100 mcg <i>ou</i> 2 x 1 comprimé de 200 mcg <i>ou</i> 1 x 1 comprimé de 400 mcg
600 mcg	3 x 1 comprimé de 200 mcg <i>ou</i> 1 x 1 comprimé de 600 mcg
800 mcg	4 x 1 comprimé de 200 mcg <i>ou</i> 1 x 1 comprimé de 800 mcg

Afin de minimiser le risque d'effets indésirables relié à l'utilisation d'opioïdes et dans l'optique de déterminer la dose appropriée, il est essentiel que les patients soient placés sous surveillance médicale stricte lors du processus d'ajustement posologique.

Traitement d'entretien :

Une fois qu'une dose appropriée pour la prise en charge de la douleur a été établie, il faut recommander aux patients de n'utiliser qu'un seul comprimé d'ABSTRAL qui correspond au dosage approprié établi. Par la suite, il faut maintenir les patients à cette dose.

Si ABSTRAL ne permet pas une analgésie adéquate, le patient peut avoir recours à un médicament de secours autre qu'ABSTRAL (après 30 minutes) selon les directives de son professionnel de la santé. Le patient ne peut pas prendre plus d'une dose d'ABSTRAL pour traiter un épisode de percée de douleur. Les patients doivent attendre au moins 2 heures avant de traiter un autre épisode de percée de douleur à l'aide d'ABSTRAL.

Réajustement de la dose :

Si la réponse (analgésie ou effets indésirables) à la dose d'ABSTRAL ajustée change considérablement, un réajustement de la dose pourrait s'avérer nécessaire pour maintenir une dose optimale.

Pendant le traitement d'entretien, si la dose prescrite ne prend plus adéquatement en charge les percées de douleur cancéreuse pendant plusieurs épisodes consécutifs, il faut augmenter la dose d'ABSTRAL selon la procédure décrite sous la section « Ajustement posologique ». Une fois que la dose optimale est déterminée, chaque épisode est traité avec un seul comprimé. L'utilisation d'ABSTRAL devrait être limitée à quatre épisodes de percées de douleur par jour, et deux administrations successives d'ABSTRAL doivent être séparées d'au moins 2 heures.

Si le patient présente plus de quatre épisodes de percées de douleur par jour, la dose de l'opioïde à action prolongée utilisé pour le soulagement de la douleur cancéreuse sous-jacente persistante doit être réévaluée. Si l'opioïde à effet prolongé ou sa dose est modifié, la dose d'ABSTRAL doit être réévaluée et ajustée, s'il y a lieu, afin d'assurer que le patient reçoit une dose optimale.

Il est essentiel que tout réajustement posologique d'une dose d'opioïde analgésique soit effectué sous surveillance médicale stricte.

Arrêt du traitement :

La dépendance physique accompagnée ou non d'une dépendance psychologique suit souvent l'administration chronique d'opioïdes, y compris d'ABSTRAL. Des symptômes de sevrage (abstinence) peuvent survenir à la suite de l'arrêt brusque du traitement. Ces symptômes peuvent inclure : courbatures, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausées, vomissements, nervosité ou agitation, écoulement nasal, éternuements, tremblements ou frissons, crampes d'estomac, tachycardie, troubles du sommeil, sudation plus abondante inhabituelle, palpitations, fièvre inexplicée, faiblesse et bâillements.

Les patients sous traitement prolongé devraient être sevrés progressivement si le médicament pour la douleur cancéreuse sous-jacente persistante n'est plus requis pour la maîtrise de la douleur. Ces symptômes sont généralement légers chez les patients traités de façon appropriée

par des analgésiques opioïdes et dont le sevrage est progressif (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Le sevrage progressif des patients doit se faire de façon personnalisée, sous supervision médicale.

Une fois qu'on a obtenu un soulagement satisfaisant de la douleur modérée à sévère, on tentera de façon régulière de réévaluer les besoins en analgésique opioïde chronique pour le traitement de la douleur cancéreuse sous-jacente persistante. Des doses plus petites ou l'arrêt complet du traitement peuvent être possibles en raison de changement dans l'état physique ou mental du patient. Chez les patients qui continuent à prendre leur traitement opioïde chronique pour soulager la douleur persistante, mais qui ne requièrent plus de traitement pour les percées de douleur, le traitement par ABSTRAL doit être arrêté immédiatement. Le traitement pour la douleur cancéreuse sous-jacente persistante doit être gardé tel que prescrit. Si un arrêt du traitement par opioïde est requis, le patient doit être étroitement suivi par son médecin afin d'éviter la possibilité de symptômes abrupts de sevrage.

Les patients doivent être informés que le fait de réduire ou de cesser la prise d'opioïdes diminue leur tolérance à ces médicaments. Si le traitement doit être rétabli, les patients doivent prendre la dose la plus faible, puis augmenter graduellement la dose afin d'éviter une surdose.

Patients atteints d'insuffisance hépatique :

Des précautions particulières doivent être prises pendant le processus d'ajustement posologique chez les patients atteints de dysfonctionnement hépatique.

Patients atteints d'insuffisance rénale :

Des précautions particulières doivent être prises pendant le processus d'ajustement posologique chez les patients atteints de dysfonctionnement rénal.

Gériatrie :

Les patients âgés pourraient être plus sensibles aux effets du fentanyl par rapport à la population plus jeune. Chez les personnes âgées, l'élimination du fentanyl peut être plus lente et la durée de demi-vie de la phase terminale d'élimination peut être plus longue, ce qui peut provoquer une accumulation de la substance active et un risque accru d'effets indésirables. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lors de l'ajustement posologique d'ABSTRAL chez les patients âgés (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Mode de disposition d'ABSTRAL

ABSTRAL doit être conservé dans un endroit sûr, hors de la vue et de la portée des enfants avant, durant et après l'utilisation. ABSTRAL ne doit pas être utilisé devant les enfants, car ces derniers pourraient imiter vos gestes.

ABSTRAL ne doit jamais être jeté dans les ordures ménagères. On recommande d'avoir recours au programme de récupération offert par les pharmacies pour l'élimination du médicament. Tout comprimé d'ABSTRAL brisé, abimé, inutilisé ou périmé doit être éliminé de manière appropriée dès qu'il n'est plus nécessaire, afin de prévenir l'exposition accidentelle d'autres personnes, y compris les enfants ou les animaux de compagnie. Si l'entreposage temporaire est nécessaire avant l'élimination, un contenant scellé à l'épreuve des enfants, tel qu'un contenant de déchets biologiques dangereux ou une boîte de médicaments verrouillable pourrait être obtenu à une pharmacie.

Dose oubliée

Informez le patient de prendre ABSTRAL quand il en a besoin pour la gestion de leur percée de douleur cancéreuse. Les patients ne doivent pas prendre une autre dose d'ABSTRAL plus tôt que 2 heures après leur dernière dose. Les patients ne devraient pas prendre une double dose pour compenser pour un épisode douloureux non traité précédemment.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose médicamenteuse présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Présentation clinique

Les manifestations de surdosage d'ABSTRAL (comprimés sublinguaux de citrate de fentanyl) sont une extension de son action pharmacologique, dont l'effet le plus grave est la dépression respiratoire.

Prise en charge immédiate du surdosage d'opioïdes

La prise en charge immédiate du surdosage d'opioïdes comprend le retrait du comprimé d'ABSTRAL, s'il est encore présent dans la bouche. Il faut assurer l'ouverture des voies respiratoires, la stimulation physique et verbale du patient, l'évaluation du niveau de conscience, l'état ventilatoire et circulatoire, et la ventilation assistée (assistance respiratoire), si nécessaire.

Traitement du surdosage (ingestion accidentelle) chez une personne NON tolérante aux opioïdes

Pour le traitement de l'ingestion accidentelle par des *personnes non tolérantes aux opioïdes*, il faut fournir une assistance ventilatoire, trouver un accès intraveineux pour administrer la naloxone ou d'autres antagonistes des opioïdes selon l'indication clinique. La durée de la dépression respiratoire, suivant un surdosage, peut être plus longue que les effets de l'antagoniste des opioïdes (p. ex., la demi-vie de la naloxone est de 30 à 81 minutes), donc l'administration répétée de naloxone ou d'autres antagonistes des opioïdes peut s'avérer nécessaire. Consulter la monographie du produit antagoniste spécifique pour obtenir plus de détails sur un tel usage.

Traitement du surdosage des patients tolérants aux opioïdes

Pour le traitement du surdosage chez les *patients tolérants aux opioïdes*, il faut fournir une assistance ventilatoire et trouver un accès intraveineux selon l'indication clinique. L'utilisation judicieuse de la naloxone ou d'un autre antagoniste des opioïdes peut être justifiée dans certains cas, mais elle est associée avec le risque de provocation d'un syndrome de sevrage aigu.

Bien qu'aucune rigidité musculaire pouvant gêner la respiration n'ait été observée suite à l'administration d'ABSTRAL, il est possible que cela survienne en lien avec le fentanyl et d'autres opioïdes. Toutefois, au cas où elle se produirait, il faudrait la gérer par une ventilation assistée, par un antagoniste des opioïdes et, en dernier recours, par un agent de blocage neuromusculaire.

Considérations générales en cas de surdosage

La prise en charge d'un surdosage grave d'ABSTRAL comprend: l'ouverture des voies aériennes, l'assistance à ou le contrôle de la ventilation, l'établissement d'un accès intraveineux et la décontamination de la voie gastro-intestinale par lavement et/ou charbon activé, une fois que les voies aériennes sont dégagées. En présence d'hypoventilation ou d'apnée, il faut assister ou contrôler la ventilation et administrer de l'oxygène comme indiqué.

Les patients qui présentent un surdosage doivent être surveillés attentivement, et leur état clinique doit être géré de manière appropriée jusqu'à ce qu'il soit bien contrôlé.

Bien qu'aucune rigidité musculaire pouvant gêner la respiration n'ait été observée suite à l'administration d'ABSTRAL, il est possible que cela survienne en lien avec le fentanyl et d'autres opioïdes. Toutefois, au cas où elle se produirait, il faudrait la gérer par une ventilation assistée ou contrôlée, par l'administration d'un antagoniste des opioïdes et, en dernier recours, par l'usage d'un agent de blocage neuromusculaire.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Le fentanyl, un agoniste pur des récepteurs aux opioïdes, agit principalement par interaction avec les récepteurs μ -opioïdes situés dans le cerveau, la moelle épinière et les muscles lisses. Le site principal de l'action thérapeutique est le système nerveux central (SNC). L'effet pharmacologique le plus cliniquement utile de l'interaction du fentanyl avec les récepteurs μ -opioïde est l'analgésie.

Pharmacodynamique

Le fentanyl est un agoniste des récepteurs μ -opioïde/analgésique puissant démontrant une action analgésique rapide et de courte durée. En tant qu'analgésique, le fentanyl est environ 100 fois plus puissant que la morphine. Les effets secondaires du fentanyl sur le système nerveux central

(SNC), les fonctions respiratoires et le système gastro-intestinal sont propres aux analgésiques opioïdes et sont considérés comme des effets de classe.

Les effets pharmacologiques des opioïdes agonistes incluent l'analgésie, l'anxiolyse, l'euphorie, un sentiment de relaxation, la dépression respiratoire, la constipation, le myosis et la suppression de la toux. Comme avec tous les analgésiques opioïdes agonistes purs, l'augmentation des doses entraîne une augmentation d'analgésie, contrairement aux agonistes/antagonistes mixtes ou aux analgésiques non opioïdes, qui présentent une limite de l'effet analgésique à des doses croissantes. Avec les analgésiques opioïdes agonistes purs, il n'y a pas de dose maximale définie; le plafond d'efficacité analgésique n'est imposé que par la tolérance des effets secondaires, dont le plus grave peut inclure la somnolence et la dépression respiratoire.

Les effets secondaires incluent l'augmentation de la tonicité et la diminution des contractions des muscles lisses de la voie gastro-intestinale, ce qui entraîne la prolongation des temps de transit gastro-intestinal et peut être responsable de la constipation généralement observée avec les opioïdes.

Analgésie : Les effets analgésiques du fentanyl sont liés à la concentration du médicament dans le sang, considérant un délai approprié entre le temps d'entrée et de sortie du système nerveux central (SNC) (un processus ayant une demi-vie de 3 à 5 minutes). Chez les individus n'ayant pas de tolérance aux opioïdes, l'analgésie se produit à des taux sanguins de 1 à 2 ng/ml, alors que des taux dans le sang de 10-20 ng/ml pourraient produire une anesthésie chirurgicale et une dépression respiratoire profonde.

En général, la concentration efficace et la concentration à laquelle se produit la toxicité augmentent avec une tolérance croissante aux divers opioïdes. Le rythme auquel se développe le seuil de tolérance varie considérablement parmi les individus. En conséquence, la dose d'ABSTRAL (comprimés sublingual de citrate de fentanyl) devrait être titrée individuellement pour obtenir l'effet désiré.

Système nerveux central : Quoique le fentanyl soit connu comme étant un agoniste du récepteur μ -opioïde, le mécanisme précis de son action analgésique est inconnu. Des récepteurs opioïdes spécifiques du SNC pour les composés endogènes ayant une activité de type opioïde ont été identifiés dans le cerveau et la moelle épinière. Ils jouent un rôle dans les effets analgésiques de ce médicament.

Le fentanyl produit une dépression respiratoire en agissant directement sur les centres respiratoires du tronc cérébral. La dépression respiratoire implique à la fois une réduction de la réactivité des centres du tronc cérébral à l'augmentation de la tension de dioxyde de carbone (CO_2) et à la stimulation électrique.

Le fentanyl déprime le réflexe de la toux par effet direct sur le centre de la toux dans la médulla. Les effets antitussifs peuvent se produire avec des doses plus faibles que celles habituellement requises pour l'analgésie.

Le fentanyl cause le myosis même dans l'obscurité totale. Des pupilles en forme de point minuscule sont un signe de surdosage d'opioïdes, mais ne sont pas pathognomoniques (p. ex. des lésions optiques d'origine hémorragique ou ischémique peuvent produire des résultats similaires).

Systèmes urinaire et gastro-intestinal : Le fentanyl provoque une diminution de la motilité associée à une augmentation du tonus des muscles lisses dans l'antre de l'estomac et du duodénum. La digestion des aliments dans l'intestin grêle est retardée et les contractions péristaltiques sont diminuées. Les ondes péristaltiques propulsives dans le côlon sont diminuées, alors que le tonus peut être augmenté au point de spasme résultant de la constipation. Comme les opioïdes peuvent augmenter la pression dans le tractus biliaire, certains patients souffrant de coliques biliaires peuvent présenter une aggravation de la douleur au lieu du soulagement recherché. D'autres effets causés par les opioïdes peuvent inclure une réduction des sécrétions gastriques, biliaires et pancréatiques, le spasme du sphincter d'Oddi et des élévations transitoires de l'amylase sérique.

Bien que, de façon générale, les opioïdes augmentent la tonicité des muscles lisses des voies urinaires, l'effet net a tendance à varier et ces agents peuvent, dans certains cas, entraîner des mictions impérieuses et, dans d'autres, une dysurie.

Système cardiovasculaire : Le fentanyl peut entraîner une libération d'histamine associée ou non à une vasodilatation périphérique. Les manifestations d'une libération d'histamine et/ou d'une vasodilatation périphérique peuvent comprendre le prurit, les bouffées vasomotrices, la rougeur des yeux, l'hyperhidrose et/ou l'hypotension orthostatique.

Système endocrinien : Il est connu que les opioïdes agonistes ont une variété d'effets sur la sécrétion d'hormones. Les opioïdes peuvent influencer les axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou hypothalamo-hypophyso-gonadique. Parmi les changements observés, on constate une augmentation de la concentration sérique de prolactine et une diminution de la concentration plasmatique de cortisol et de testostérone.

Les opioïdes inhibent la sécrétion de l'hormone adrénocorticotrope et de l'hormone lutéinisante (LH) chez les humains. Ils stimulent également la sécrétion de l'hormone de croissance (GH) ainsi que la sécrétion pancréatique d'insuline et de glucagon chez les humains et autres espèces (rats, chiens). Il est connu que la thyroestimuline (TSH) est à la fois stimulée et inhibée par les opioïdes.

Ces changements hormonaux peuvent entraîner l'apparition de signes et symptômes cliniques.

Système immunitaire : Les études *in vitro* et les études expérimentales sur les animaux indiquent que les opioïdes ont divers effets sur les fonctions immunitaires, selon le contexte dans lequel ils sont utilisés. La signification clinique de ces constatations est inconnue.

Système respiratoire : Tous les agonistes des récepteurs μ -opioïdes, y compris le fentanyl, produisent une dépression respiratoire reliée à la dose. Le risque de dépression respiratoire est moindre chez les patients qui reçoivent un traitement aux opioïdes et qui développent une

tolérance à la dépression respiratoire et aux autres effets des opioïdes. Le niveau maximal des effets dépressifs des voies respiratoires peut être observé aussi tôt que dans les 15 à 30 minutes suivant l'administration de citrate de fentanyl par voie orale transmuqueuse, et peut persister pendant plusieurs heures.

Une dépression respiratoire grave ou mortelle peut survenir même aux doses recommandées. Le fentanyl atténue le réflexe de la toux étant donné son effet sur l'activité du SNC. Même si le phénomène n'a pas été observé dans les essais cliniques utilisant les préparations sublinguales de fentanyl, le fentanyl administré rapidement par injection intraveineuse à des doses élevées peut interférer avec la respiration en provoquant une rigidité des muscles impliqués dans la respiration.

Par conséquent, les médecins et les autres professionnels de la santé doivent être conscients de cette complication potentielle.

Pharmacocinétique

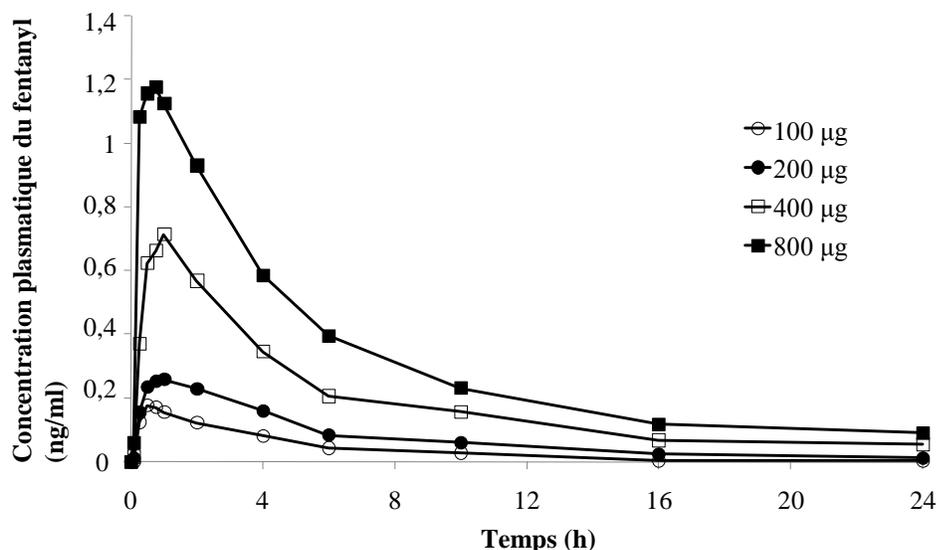
Absorption : Le fentanyl est un médicament hautement lipophile. Il est absorbé très rapidement par la muqueuse buccale et plus lentement par la voie gastro-intestinale. Le fentanyl administré par voie orale subit des effets de premier passage hépatiques et intestinaux marqués.

ABSTRAL (comprimés sublinguaux de citrate de fentanyl) est présenté sous forme de comprimés sublinguaux à désintégration rapide. Son absorption par les muqueuses buccales permet d'éviter le métabolisme de premier passage, résultant en une biodisponibilité beaucoup plus importante que celle résultant de l'administration orale. L'absorption rapide du fentanyl survient pendant environ 30 minutes à la suite de l'administration d'ABSTRAL.

La biodisponibilité d'Abstral est estimée à 54%.

La proportionnalité des doses selon l'écart posologique de 100 à 800 microgrammes d'ABSTRAL a été démontrée dans une étude à groupes parallèles de phase I (n = 12 pour chaque dose) suite à des doses uniques et répétées. La figure 1 présente les taux plasmatiques moyens du fentanyl suite à l'une administration de doses uniques d'ABSTRAL.

Figure 1 : Concentration plasmatique moyenne du fentanyl par rapport au temps écoulé après administration de doses uniques de 100, 200, 400 et 800 mcg d'ABSTRAL chez des sujets sains



Les paramètres pharmacocinétiques figurent au tableau 3.

Tableau 3. Paramètres pharmacocinétiques moyens (% CV) du fentanyl après l'administration de doses de 100, 200, 400 et 800 mcg d'ABSTRAL chez des sujets sains (n = 12 par dose)

Paramètre	Unité	Dose d'ABSTRAL			
		100 mcg	200 mcg	400 mcg	800 mcg
C_{max}	(ng/ml)	0,187 (33)	0,302 (31)	0,765 (38)	1,42 (33)
T_{max}^a	(min)	30 [19 - 120]	52 [16 - 240]	60 [30 - 120]	30 [15 - 60]
$T_{initial}^a$	(min)	15 [14 - 25]	15 [6 - 16]	15 [5 - 15]	5 [5-15]
ASC_{0-inf}	(ng.h/ml)	0,974 (34)	1,92 (27)	5,49 (35)	8,95 (33)
$T_{1/2}$	(h)	5,02 (51)	6,67 (30)	13,5 (37)	10,1 (34)

a : médiane (écart)

L'écart global des valeurs individuelles t_{max} et $t_{initial}$ était semblable pour les doses à l'essai. Les valeurs individuelles C_{max} et ASC normalisées en fonction de la dose se trouvaient dans le même écart pour toutes les doses, montrant une proportionnalité posologique dans un écart de doses expérimentales variant de 100 à 800 mcg. La proportionnalité posologique a été démontrée statistiquement suite à l'administration de doses uniques et multiples.

Des profils pharmacocinétiques semblables ont été observés chez les patients cancéreux.

Distribution : Le fentanyl est hautement lipophile. Chez l'animal, les données ont démontré que suite à son absorption, le fentanyl est distribué rapidement vers le foie, le cerveau, le cœur, les poumons, les reins et la rate, suivi d'une redistribution plus lente vers les muscles et les gras. Le taux de liaison du fentanyl aux protéines plasmatiques est de 72 à 84 % chez les humains. La protéine principale de liaison plasmatique est la glycoprotéine acide α -1, mais l'albumine et les lipoprotéines contribuent également dans une certaine mesure. La fraction libre de fentanyl augmente avec l'acidose. Le volume de distribution moyen du fentanyl est de 3 à 5 L/kg.

Métabolisme : L'absorption du fentanyl suite à l'administration d'ABSTRAL se fait principalement par les muqueuses buccales, minimisant l'effet de premier passage hépatique et intestinal. Le fentanyl est métabolisé dans le foie par l'isoenzyme du cytochrome P450 (CYP3A4), par *N*-désalkylation et hydroxylation, en composés qui n'ont pas montré d'activité pharmacologique lors des études portant sur les animaux.

Excrétion : Le fentanyl est principalement excrété sous forme de métabolites dans l'urine et, d'une façon moins considérable, dans les selles. À la suite d'une administration intraveineuse, moins de 8 % de la dose totale est éliminée sous forme inchangée. Environ 75 % d'une dose intraveineuse est excrétée dans l'urine, et 9 % est retrouvée dans les selles. La clairance plasmatique totale du fentanyl était de 0,5 L/h/kg (écart de 0,3 à 0,7 L/h/kg).

Populations et états pathologiques particuliers

Pédiatrie : Les personnes de moins de 18 ans ne devraient pas prendre des comprimés sublinguaux d'ABSTRAL. La pharmacocinétique d'ABSTRAL n'a pas été étudiée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Gériatrie : En général, il convient de faire preuve de prudence lors de l'ajustement posologique de la dose chez une personne âgée, en titrant lentement pour refléter la fréquence plus élevée de la diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, des maladies concomitantes et d'autres traitements médicamenteux (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Gériatrie**). Toutefois, tous les patients qui commencent un traitement avec ABSTRAL doivent débiter par un ajustement posologique à partir d'une dose de 100 mcg (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Aucune étude formelle n'a été menée pour évaluer la pharmacocinétique d'ABSTRAL chez les sujets ou les patients âgés. Chez les personnes âgées, l'élimination du fentanyl peut être plus lente et la demi-vie terminale peut être plus longue, ce qui peut provoquer une accumulation de la substance active et un risque accru d'effets indésirables.

Sexe : Aucun effet en rapport avec le sexe n'a été observé chez les sujets sains après l'administration répétée d'ABSTRAL.

Race : La pharmacocinétique du fentanyl a été comparée à la suite de doses ascendantes de 50, 100, 150 et 200 mcg d'ABSTRAL administrées à des sujets sains de sexe masculin de race blanche (n = 11) et japonaise (n = 10). Aucune différence marquée n'a été observée entre les sujets de race blanche et ceux de race japonaise.

Insuffisance hépatique : L'influence de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique d'ABSTRAL n'a pas été déterminée. Cependant, la clairance du fentanyl administré par voie intraveineuse est diminuée en cas de maladie hépatique à cause des changements de la clairance métabolique et des protéines plasmatiques.

Insuffisance rénale : L'influence de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique d'ABSTRAL n'a pas été déterminée. Cependant, la clairance du fentanyl administré par voie intraveineuse est diminuée en cas de maladie rénale à cause des changements de la clairance métabolique et des protéines plasmatiques.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conservation et manipulation

ABSTRAL (comprimés sublinguaux de citrate de fentanyl) est disponible en format de plaquettes alvéolées individuelles et scellées à l'épreuve des enfants. La quantité de fentanyl contenue dans les comprimés d'ABSTRAL peut être mortelle pour un enfant. Le comprimé doit être utilisé immédiatement après ouverture de l'emballage à l'épreuve des enfants. Les patients et leurs soignants doivent être avisés de garder ABSTRAL hors de la vue et de la portée des enfants.

Entreposer à température ambiante entre 15°C et 30°C.

Conserver dans l'emballage original afin de tenir à l'abri de l'humidité. Ne pas utiliser si la plaquette alvéolée a été ouverte.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Les patients et leurs soignants doivent être avisés qu'ABSTRAL (comprimés sublinguaux de citrate de fentanyl) contient une quantité de médicament qui peut être mortelle chez les enfants, chez les individus pour lesquels il n'est pas prescrit et ceux qui ne sont pas tolérants aux opioïdes. Les patients et leurs soignants doivent être avisés de garder ABSTRAL dans un endroit sûr, hors de la vue et de la portée des enfants avant, pendant et après l'utilisation (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Mode de disposition d'ABSTRAL**, pour obtenir des directives sur l'élimination appropriée de ce médicament).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ABSTRAL (comprimés sublinguaux de citrate de fentanyl) se présente sous forme de comprimés de couleur blanche, offerts en six teneurs qui se distinguent par la forme des comprimés.

Tous les comprimés sont de couleur blanche et possèdent les caractéristiques reconnaissables suivantes :

- Le comprimé de 100 mcg (fentanyl sous forme de citrate de fentanyl) est en forme de cercle.
- Le comprimé de 200 mcg (fentanyl sous forme de citrate de fentanyl) est en forme d'ovale.
- Le comprimé de 300 mcg (fentanyl sous forme de citrate de fentanyl) est en forme de triangle.
- Le comprimé de 400 mcg (fentanyl sous forme de citrate de fentanyl) est en forme de losange.
- Le comprimé de 600 mcg (fentanyl sous forme de citrate de fentanyl) est en forme « D ».
- Le comprimé de 800 mcg (fentanyl sous forme de citrate de fentanyl) est en forme de capsule.

Composition :

Les formulations de comprimés d'ABSTRAL contiennent également les ingrédients non médicinaux suivants: mannitol, cellulose microcristalline silicifiée, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium.

Conditionnement :

ABSTRAL est offert en plaquette alvéolée scellée individuellement et à l'épreuve des enfants dans une cartouche en carton, en format de 10 ou 30 comprimés sublinguaux.

Deux formats d'emballage, de 10 et 30 comprimés, sont disponibles pour les teneurs de 100, 200, 300, 400, 600 et 800 mcg.

Les plaquettes alvéolées sont emballées dans une cartouche en carton. L'emballage est codé par couleur selon chaque teneur des comprimés d'ABSTRAL.

- Comprimé de 100 mcg (fentanyl sous forme de citrate de fentanyl) - BLEU CLAIR
- Comprimé de 200 mcg (fentanyl sous forme de citrate de fentanyl) - ORANGE FONCÉ
- Comprimé de 300 mcg (fentanyl sous forme de citrate de fentanyl) - BRUN
- Comprimé de 400 mcg (fentanyl sous forme de citrate de fentanyl) - VIOLET
- Comprimé de 600 mcg (fentanyl sous forme de citrate de fentanyl) - TURQUOISE
- Comprimé de 800 mcg (fentanyl sous forme de citrate de fentanyl) - INDIGO

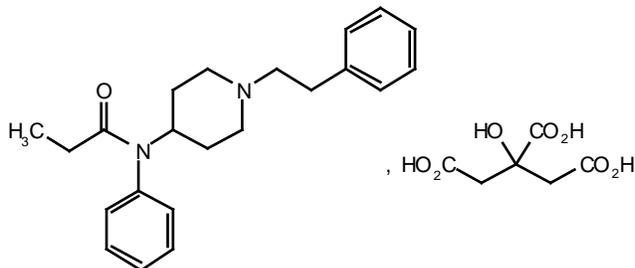
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES :

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Citrate de fentanyl
Nom chimique :	Les noms chimiques du citrate de fentanyl sont N-(1-phénéthyle-4-pipéridyle) citrate propionanilide (1:1) ou N-phényl-N-(1-(2-phényléthyl)-4-pipéridyle) citrate propanamide (1:1)
Formule moléculaire :	$C_{22}H_{28}N_2O \cdot C_6H_8O_7$
Masse moléculaire :	Base libre : 336,5 Sel de citrate : 528,6

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques : Le citrate de fentanyl est une poudre cristalline. Le fentanyl est un composé hautement lipophile (son coefficient de partage octanol-eau à un pH de 7,4 est de 816:1), qui est librement soluble dans les solvants organiques et modérément soluble dans l'eau (1:40). Les pKa des nitrogènes tertiaires sont de 7,3 et 8,4. Il n'existe pas de polymorphes de citrate de fentanyl connus.

Produit pharmaceutique

ABSTRAL (comprimés sublinguaux de citrate de fentanyl) est disponible sous forme de comprimé sublingual à désintégration rapide contenant du citrate de fentanyl conçue pour l'administration par voie orale transmuqueuse. Les caractéristiques du produit pharmaceutique lors d'essais *in vitro* permettent d'obtenir une désintégration complète du comprimé en 30 secondes.

Les teneurs disponibles de comprimés sublinguaux d'ABSTRAL contiennent :

100 microgrammes de fentanyl (soit 157,1 mcg sous forme de citrate de fentanyl)
200 microgrammes de fentanyl (soit 314,2 mcg sous forme de citrate de fentanyl)
300 microgrammes de fentanyl (soit 471,3 mcg sous forme de citrate de fentanyl)
400 microgrammes de fentanyl (soit 628,4 mcg sous forme de citrate de fentanyl)
600 microgrammes de fentanyl (soit 942,6 mcg sous forme de citrate de fentanyl)
800 microgrammes de fentanyl (soit 1 257 mcg sous forme de citrate de fentanyl)

ESSAIS CLINIQUES

Aspect démographique et méthodologie des essais :

L'efficacité d'ABSTRAL a été évaluée dans l'étude EN3267-005, un essai randomisé, à double insu, avec contrôle placebo, multicentrique de phase III mené chez 131 patients cancéreux tolérants aux opioïdes et souffrant d'accès douloureux transitoires (percées de douleur). Au moment de la sélection des patients (N = 131), tous recevaient un régime posologique stable, à horaire fixe équivalent à 60 à 1 000 mg de morphine par voie orale par jour, ou à une administration transdermique de fentanyl équivalente à 50 à 300 mcg/h. Ces patients recevaient une dose stable de médicaments opioïdes pour soulager les percées de douleur, et ils subissaient au moins un, mais pas plus de 4 épisodes de percées de douleur par jour.

Durant une période initiale en mode ouvert, un ajustement posologique fut effectué chez tous les patients afin d'atteindre une dose unique efficace d'ABSTRAL pour le traitement adéquat de leurs percées de douleur. Les patients dont l'augmentation de la posologie fut complétée avec succès ont ensuite été inclus dans la phase clinique à double insu, randomisée et avec contrôle placebo pendant un maximum de 2 semaines, période pendant laquelle un total de 10 épisodes de percées de douleur ont été traités par ABSTRAL (7 doses) ou un placebo (3 doses). Les patients ayant achevé la phase à double insu pouvaient poursuivre leur participation dans le cadre d'une phase de prolongation en mode ouvert, pendant laquelle ABSTRAL était administré pour le traitement des percées de douleur pendant une période de 12 mois.

L'ajustement posologique en mode ouvert a permis l'identification d'une dose efficace d'ABSTRAL, entre 100 à 800 mcg. Une dose « efficace » a été définie comme la dose unique d'ABSTRAL ayant traité avec succès tous les épisodes de percées de douleur pendant 2 jours consécutifs et avec des effets secondaires tolérables. Sur les 131 patients inscrits, 53 (40,5 %) ont abandonné le traitement durant la période d'ajustement posologique.

La dose finale d'ABSTRAL utilisée pour les percées de douleur cancéreuse suite à l'ajustement posologique n'était pas prévisible à partir de la dose d'opioïde administrée en continu et sur laquelle fut basée la période d'ajustement individuel de la dose à partir de 100 mcg.

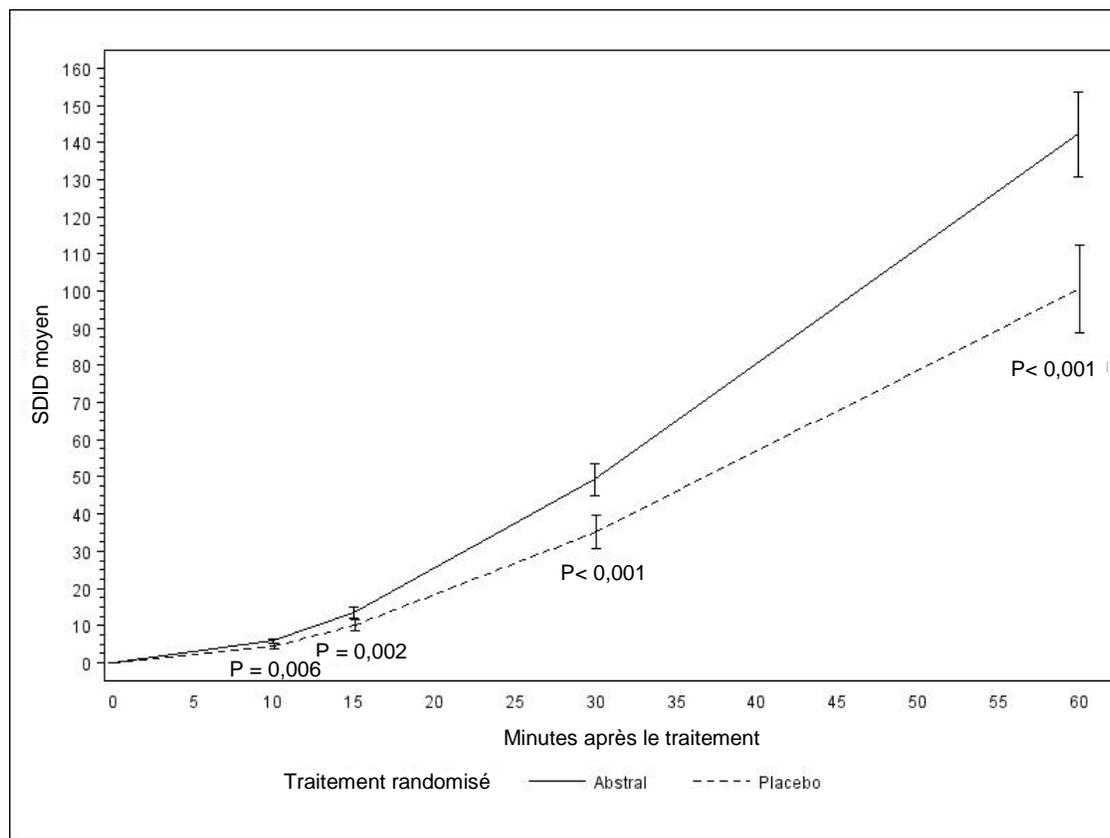
L'âge moyen des sujets retenus au début de l'essai clinique (cohorte d'intention de traiter – ITT) (n = 131) était 55 ans (intervalle 21-80 ans) avec 54,2 % de femmes et 45,8 % d'hommes.

Résultats de l'étude :

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la somme des différences d'intensité de la douleur (SDID) sur une période de 30 minutes après le traitement des épisodes de percée de douleur avec le médicament à l'étude. ABSTRAL s'est avéré supérieur au placebo quant au soulagement des percées de douleur cancéreuse selon la SDID mesurée au cours des 30 premières minutes de l'épisode de percée de douleur (49,3; 35,23 respectivement, $p = 0,0004$). La différence des moyennes des moindres carrés entre les traitements a été de 14,08 (95 % IC : 6,515; 21,637).

La différence de SDID était statistiquement significative ($p = 0,006$) à partir de 10 minutes suivant l'administration de la dose, et cette signification statistique fut maintenue tout au long de la période d'évaluation, soit jusqu'à 60 minutes après la dose (figure 2).

Figure 2 : Différence moyenne de l'intensité de la douleur (SDID) pour ABSTRAL comparativement au placebo



Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité, en plus de la SDID à des moments autres que 30 minutes après le traitement, confirment l'efficacité d'ABSTRAL dans les percées de douleur.

ABSTRAL a également entraîné une meilleure réduction de l'intensité de la douleur (DID) à partir de la première mesure temporelle (10 minutes), qui était statistiquement différente du placebo (1,16 comparativement à 0,88, respectivement; $p = 0,0055$). Cette différence statistiquement significative a été maintenue jusqu'à au moins 60 minutes suivant le traitement.

La distribution des doses efficaces identifiées lors de la phase d'ajustement posologique de cette étude, et lors d'une deuxième étude de phase III en mode ouvert portant sur l'innocuité (EN3267-007) et utilisant un régime posologique identique, figure au tableau 4.

Tableau 4 : Dose efficace d'ABSTRAL suite à la phase d'ajustement posologique dans les études de phase III

Dose d'ABSTRAL (mcg)	n (%) N = 174
100	11 (6,3)
200	15 (8,6)
300	35 (20,1)
400	25 (14,4)
600	40 (23,0)
800	48 (27,6)

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamique primaire : Il est bien établi que le fentanyl est un agoniste à action rapide du récepteur μ -opioïde, puissant et pur, d'origine synthétique et dont l'effet analgésique est l'activité pharmacologique principale. La puissance analgésique du fentanyl est environ 100 fois supérieure à celle de la morphine. Le fentanyl produit une analgésie efficace sans la présence de dépression respiratoire significative à des concentrations plasmatiques allant de 0,6 à 2 ng/ml. Une dépression respiratoire significative peut survenir à des concentrations plasmatiques plus élevées (> 2 ng/ml). Les effets secondaires importants non respiratoires associés au fentanyl sont la rigidité musculaire, la bradycardie, l'hypotension, la nausée et les vomissements, le prurit et la rétention urinaire. Comme avec d'autres analgésiques narcotiques, les sujets peuvent devenir tolérants aux effets du fentanyl suite à une administration répétée.

Dépendance : On a récemment évalué les effets du retrait de fentanyl sur le système de récompense du cerveau et les symptômes de sevrage somatiques chez des rats mâles Wistar. Les rats ont subi un apprentissage à l'aide d'une méthode modifiée d'essai distinct d'auto-stimulation intracrânienne et ont ensuite subi l'implantation de mini-pompes contenant une solution saline ou du citrate de fentanyl (1,2 mg/kg/jour) pour une période de 14 jours. L'arrêt brusque de l'administration de fentanyl a entraîné une élévation des seuils du système de récompense du cerveau ainsi que des signes de sevrage somatique en fonction du temps d'administration, suggérant un déficit sévère du système de récompense du cerveau. La naloxone a entraîné une élévation des seuils du système de récompense du cerveau et des signes de sevrage somatiques en fonction de la dose administrée chez les rats traités par fentanyl sans toutefois modifier la latence des réponses.

Système nerveux central : Les changements comportementaux observés chez les rongeurs et les chiens suite à l'administration du fentanyl sont typiques des analgésiques opioïdes (c.-à-d., effets de classe). Chez les rongeurs, ces changements comprennent une augmentation de l'activité spontanée, le tournis, une rigidité de la queue (Straub tail) et l'augmentation du tonus musculaire. Les convulsions surviennent à des doses élevées qui entraînent également la mort. Chez les chiens, on observe une diminution de l'activité motrice, l'ataxie, une diminution de la réactivité, la bradycardie, la dépression respiratoire, la salivation et la défécation. Les signes de dépression centrale sont renversés immédiatement suite à l'administration de nalorphine.

Effets cardiovasculaires :

Études in vitro

On a étudié l'activité du fentanyl sur les canaux potassiques du gène cardiaque humain apparenté au gène ether-à-go-go (hERG). Il fut déterminé que le fentanyl inhibe le hERG avec une valeur CI_{50} de 1,8 μ M. Cette concentration est environ 400 fois plus élevée que la concentration obtenue suite à l'administration des doses les plus élevées d'ABSTRAL [environ 4,4 nM (1,5 mcg/ml)].

On a également étudié l'effet du fentanyl sur la durée du potentiel d'action (DPA) des fibres cardiaques de Purkinje chez le chien à des concentrations de 0,095; 0,19 et 0,95 μ M. Toutes les concentrations de fentanyl ont entraîné une prolongation significative de la durée du potentiel d'action. Les effets du fentanyl à 0,19 μ M n'ont pas été renversés par l'ajout de naloxone à une concentration de 5,5 μ M, suggérant que ces effets ne sont pas médiés par les récepteurs opioïdes.

Études in vivo

À des doses anesthésiques (0,02 mg/kg et plus, par voie i.v.), le fentanyl produit une bradycardie, due au moins en partie à des changements du tonus vagal qui sont médiés centralement. Cet effet est évitable ou réversible par l'administration d'antagonistes muscariniques. Chez des singes non anesthésiés, aucun effet significatif quant à la fonction cardiovasculaire n'a été observé à des doses inférieures à celles ayant produit une apnée (0,064 mg/kg).

Une étude a été menée chez le chien pour évaluer les effets du fentanyl administré par voie intraveineuse sur les fonctions cardiovasculaire et respiratoire. Aucune des doses de fentanyl utilisées (0,003; 0,01 et 0,03 mg/kg) n'a affecté la tension artérielle. Aucun effet sur la fréquence cardiaque ainsi que sur les intervalles de l'onde QT et QTc n'a été détecté en lien avec des doses de 0,003 et 0,01 mg/kg. La fréquence cardiaque a diminué de façon statistiquement significative à 0,5 et 1 heure après l'administration d'une dose de 0,03 mg/kg; les moyennes étant 60,8 % et 79,0 % plus faibles que les valeurs de contrôle respectives. Une légère augmentation transitoire de l'intervalle de l'onde QTc de 0,5 à 2 heures après l'administration de ces mêmes doses a été considérée comme n'ayant pas une importance physiologique significative.

Effets respiratoires : Tous les agonistes μ -opioïdes d'usage courant produisent une dépression respiratoire. Chez les modèles animaux, la dépression respiratoire survient habituellement rapidement après l'administration du fentanyl et se résorbe rapidement, en parallèle à une absorption rapide, l'atteinte de l'équilibre cerveau:plasma et la phase d'élimination du fentanyl. Cependant, la dépression respiratoire pourrait, dans certains cas, être prolongée ou retardée en raison de la redistribution au niveau des tissus.

Chez le singe rhésus non anesthésié, des effets respiratoires significatifs ont été observés à des doses intraveineuses de 0,002 mg/kg alors que des effets analgésiques ont été identifiés au double de cette dose. Chez le chien, les effets respiratoires et analgésiques sont survenus à des doses cumulatives semblables. Aucun effet de plafonnement quant à la dépression respiratoire n'a été observé chez les rats ou les humains.

Chez les chiens recevant 0,003 mg/kg de fentanyl par voie intraveineuse, on n'a observé aucun effet sur le système respiratoire. Aucun effet sur la fréquence respiratoire, la pression partielle exercée par l'O₂ (PaO₂) ou la saturation en oxygène de l'hémoglobine n'a été observé suite à l'administration de doses entre 0,003; 0,01 et 0,03 mg/kg. Une diminution du pH sanguin artériel et une augmentation de la PaCO₂ ont été observées une heure après l'administration des doses de 0,01 et 0,03 mg/kg.

Effets gastro-intestinaux : À peu près tous les opioïdes d'usage courant ont des effets gastro-intestinaux bien connus qui se manifestent par une combinaison d'actions centrales et périphériques. La motilité gastrique et intestinale est généralement réduite. Une vidange gastrique prolongée peut mener à une augmentation du risque de reflux œsophagien. La diminution des sécrétions intestinales, en combinaison avec un temps de transit prolongé ainsi qu'une augmentation de l'absorption de l'eau, peuvent souvent mener à la constipation. On a signalé que le fentanyl administré par voie transdermique produit beaucoup moins d'effets secondaires intestinaux que la morphine orale. Dans le cadre d'études chez les rats, la marge de sécurité entre les effets intestinaux et l'efficacité du fentanyl est beaucoup plus élevée que celle de la morphine.

Le fentanyl, comme d'autres opioïdes, peut entraîner une contraction des muscles lisses de l'arbre biliaire et des spasmes du sphincter d'Oddi, menant à une augmentation de la pression des fluides dans la vésicule biliaire.

Chez les chiens ayant reçu du fentanyl par injection intramusculaire, aucune activité émétique n'a été observée aux doses de 1 ou 2,5 mg/kg, alors que des doses semblables de morphine ont produit des vomissements chez 60 à 90 % des animaux.

TOXICOLOGIE

Toxicité découlant d'une dose unique et répétée

À la suite d'une administration aiguë, le fentanyl présente un index thérapeutique élevé (DL50/DE50); supérieur à celui de la morphine. Les signes cliniques observés chez les animaux à la suite d'une administration aiguë du fentanyl sont typiques des analgésiques opioïdes. Ils comprennent une augmentation de l'activité motrice, une augmentation du tonus musculaire, le tournis, une rigidité de la queue (Straub tail) et une mydriase chez le rongeur; et une diminution de l'activité motrice et de la réponse aux stimuli de la douleur, l'ataxie, la bradycardie, la dépression respiratoire, la salivation et la défécation chez le chien. Des convulsions surviennent chez les rongeurs et les chiens à des doses élevées.

Lors d'une étude de la toxicité aiguë suivant l'administration orale aiguë de citrate de fentanyl à une dose de 35 mg/kg chez le chien, on a observé une bradypnée, un tonus musculaire flasque, des anomalies posturales, une pâleur des muqueuses orales et des conjonctives ainsi qu'une perte de la réponse au son et au toucher. Un animal a également éprouvé des convulsions toniques, des secousses musculaires, une mydriase, un coma et une perte du réflexe à la lumière alors qu'un

autre a également éprouvé une myose et de la somnolence. Ces symptômes se sont résorbés 4 jours après l'administration.

Des études de toxicité suite à l'administration de doses répétées de fentanyl ont été menées chez le rat (intramusculaire, intraveineuse), le lapin (topique) et le chien (intramusculaire, intraveineuse). Aucun signe de toxicité des organes cibles n'a été observé chez les espèces étudiées. Chez les chiens ayant reçu du fentanyl par voie intraveineuse pendant 4 semaines, une cholestase légère a été observée en lien avec une dose de 1 mg/kg/jour, ce qui correspond aux effets biliaires connus des opioïdes.

Génotoxicité

Le fentanyl n'a démontré aucun signe de génotoxicité dans le cadre du test d'AMES, du test de synthèse non programmé d'ADN (hépatocyte primaire du rat), du test de transformation du BALB/c 3T3 ou dans les épreuves *in vitro* d'aberration chromosomique des lymphocytes humains et des cellules ovariennes du hamster de Chine (CHO).

Dans le cadre des tests de génotoxicité, le fentanyl n'a démontré aucune activité mutagène lors des épreuves de la mutation inverse bactérienne (*Salmonella* et *E.Coli*), lors de l'épreuve *in vitro* de mutagenèse du lymphome murin ou dans l'épreuve *in vivo* des micronoyaux chez la souris.

Comme les autres opioïdes, le fentanyl a montré des effets mutagènes lors d'épreuves *in vitro* sur les cellules de mammifères. Un risque de mutagenèse lié à l'usage thérapeutique semble peu probable étant donné que les effets ont été observés uniquement à des concentrations très élevées.

Cancérogénicité

Les études de cancérogénicité sur le fentanyl (bioessai alternatif par voie cutanée chez la souris transgénique Tg.AC durant 26 semaines, étude de cancérogénicité par voie sous-cutanée chez le rat durant deux ans) ne révèlent pas de résultats suggérant un potentiel oncogène. L'analyse de coupes de cerveau provenant de l'étude de cancérogénicité 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 chez l'humain n'est pas connue.

Toxicité pour la reproduction

Aucune altération de la fertilité n'a été observée chez les rats auxquels on a administré du fentanyl par voie sous-cutanée en doses maximales de 0,5 mg/kg/jour. La littérature présente des cas sur les effets possibles du fentanyl sur le développement embryonnaire et fœtal chez les souris, les rats, les lapins et les moutons. On n'a observé aucun signe de tératogénicité chez la souris. L'administration du fentanyl chez les rates Sprague-Dawley gestantes (0, 10, 100 ou 500 mcg/kg/jour) à partir du jour 14 avant la gestation et pendant toute la période de gestation n'a produit aucun signe de tératogénicité. La dose la plus levée, selon une base de mg/m², était environ 6 fois supérieure à la dose humaine de 800 mcg administrée toutes les 6 heures

Les effets tératologiques du fentanyl chez les rats ayant reçu des doses quotidiennes de 0,04; 0,08; 0,16 et 0,31 mg/rat par voie sous-cutanée ont montré une toxicité reliée à la dose chez la femelle gestante, mais aucune anomalie congénitale.

L'administration par injection épidurale du fentanyl chez le mouton en doses de 50 à 100 mcg/kg à partir des jours 124 à 238 de la gestation n'a entraîné aucun effet sur le tonus et la circulation sanguine de l'utérus. En outre, il n'y a eu aucun effet cardiovasculaire ou acido-basique chez la brebis ou le fœtus pendant un maximum de 2 heures après l'administration épidurale.

Tolérance locale

Aucune irritation n'a été observée lors d'une évaluation du potentiel d'irritation de préparations représentatives d'ABSTRAL sur les muqueuses orales des cochons d'Inde. Afin d'évaluer le potentiel d'irritation des excipients de la préparation d'ABSTRAL, on a administré de façon répétée une préparation représentative placebo dans la bajoue des hamsters de Syrie. Aucun signe d'irritation des tissus ne fut observé lors de l'examen histologique.

RÉFÉRENCES

Arndt JO, Mikat M, Parasher C. Fentanyl's analgesic, respiratory, and cardiovascular actions in relation to dose and plasma concentration in unanesthetized dogs. *Anesthesiology* 1984; 61:355-361.

Blair JR, Pruett JK, Introna RP, *et al.* Cardiac electrophysiologic effects of fentanyl and sufentanil in cardiac Purkinje fibers. *Anesthesiology* 1989; 71:565-70.

Craft JB Jr, Robichaux AG, Kim HS, *et al.* The maternal and fetal cardiovascular effects of epidural fentanyl in the sheep model. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148:1098-1104.

Dahan A, Yassen A, Bijl H, *et al.* Comparison of the respiratory effects of intravenous buprenorphine and fentanyl in humans and rats. *Br J Anaesth* 2005;94:825-34.

Fujinaga M, Stevenson JB, Mazze RI. Reproductive and teratogenic effects of fentanyl in Sprague-Dawley rats. *Teratology* 1986; 34:51-57.

Gardocki JF, Yelnosky J. A Study of some of the pharmacologic actions of fentanyl citrate. *Toxicol Appl Pharmacol* 1964; 19:48-62.

Goromaru T, Matsuura H, Yoshimura N *et al.* Identification and quantitative determination of fentanyl metabolites in patients by gas chromatography-mass spectrometry. *Anesthesiology* 1984; 61:73-77.

Gutstein HB, Akil H. Opioid Analgesics. In, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth edition. McGraw-Hill, New York. pp 569-620.

Hendrix PK, Robinson EP, Raffe MR. Methoctramine, a cardioselective muscarinic cholinergic antagonist, prevents fentanyl-induced bradycardia in the dog. *J Vet Pharmacol Ther* 1995; 18:87-93.

Hug CC Jr, Murphy MR. Fentanyl disposition in cerebrospinal fluid and plasma and its relationship to ventilatory depression in the dog. *Anesthesiology* 1979; 50:342-349.

Hug C, Murphy R. Fentanyl Disposition in Cerebrospinal Fluid and Plasma and its Relationship to Ventilatory Depression in the Dog. *Anesthesiology* 1979; 50: 342-349.

Ibrahim AE, Feldman J, Karim A, Kharasch ED. Simultaneous assessment of drug interactions with low- and high-extraction opioids: application to parecoxib effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil. *Anesthesiology* 2003;98(4):853-61.

Katchman AN, McGroary KA, Kilborn MJ, *et al.* Influence of opioid agonists on cardiac human ether-a-go-go-related gene K⁺ currents. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303:688-694.

Labroo RB, Paine MF, Thummel KE, Kharasch ED. Fentanyl metabolism by human hepatic and intestinal cytochrome P450 3A4: implications for interindividual variability in disposition, efficacy, and drug interactions. *Drug Metab Dispos.* 1997;25(9):1072-1080.

Lehmann KA, Schmitz KF, Daub D. Disposition of fentanyl in human blood. *Anaesthetist* 1983; 32:329-34.

Lennernäs B, Frank-Lissbrant I, Lennernäs H, Kälkner KM, Derrick R, Howell J. Sublingual administration of fentanyl to cancer patients in an effective treatment of breakthrough pain: results from a randomized phase II study. *Palliat Med* 2010; 24(3): 286-293.

Martin LVH, Jurand A. The absence of teratogenic effects of some analgesics used in anaesthesia. Additional evidence from a mouse model. *Anaesthesia* 1992; 47:473-476.

Mather, 1983, Clinical Pharmacokinetics of Fentanyl and its Newer Derivatives. *Clin Pharmacokinetics* 1983; 8:422-446

McClain D, Hug C. Intravenous Fentanyl Kinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1980; 28 (1):106-114.

Murkin J, Moldenhaeur C, Hug C, Epstein C. Absence of Seizures during Induction of Anesthesia with High-Dose Fentanyl. 1984; 63: 489-494

Nussmeier NA, Benthuyssen JL, Steffey EP, *et al.* Cardiovascular, respiratory, and analgesic effects of fentanyl in unanesthetized rhesus monkeys. *Anesth Anal* 1991; 72:221-226.

Peng PW, Sandler AN. A review of the use of fentanyl analgesia in the management of acute pain in adults. *Anesthesiology* 1999; 90(2):576-599.

Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: Definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990; 41:273-281.

Rauck RL, Tark M, Reyes E, Hayes TG, Bartkowiak AJ, Hassman D, Nalamachu S, Derrick R, Howell J. Efficacy and long-term tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in the treatment of breakthrough cancer pain. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25(12):2877-2885.

Rospond RM. A new transmucosal fentanyl for breakthrough cancer pain. *Cancer Pract.* 1999;7(6):317-20.

Streisand JB, Varvel JR, Stanski DR, *et al.* Absorption and bioavailability of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology.* 1991;75(2):223-229.

Tateishi T, Krivoruk Y, Ueng YF *et al.* Identification of human liver cytochrome P-450 3A4 as the enzyme responsible for fentanyl and sufentanil N-dealkylation. *Anesth Analg* 1996; 82(1):167-72

Tegeder I, Lotsch J, Geisslinger G. Pharmacokinetics of opioids in liver disease. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37(1):17-40.

Villiger JW, Ray LJ, Taylor KM. Characteristics of [3H] fentanyl binding to the opiate receptor. *Neuropharmacology* 1983; 22:447-52.

Yuge O, Kitahata LM, Collins JG, *et al.* Fentanyl and alfentanil suppress brain stem pain transmission. *Anesth Analg* 1985; 64:597-600.

Darwish M, Kirby M, Robertson P, *et al.* Absolute and relative bioavailability of fentanyl buccal tablet and oral transmucosal fentanyl citrate. *J Clin Pharmacol* 2007;47(3):343-50.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

^NABSTRAL^{MD}

Comprimés sublinguaux de citrate de fentanyl

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ABSTRAL et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'ABSTRAL.

Mises en garde et précautions importantes

- **Des réactions indésirables graves, y compris la mort, peuvent se produire si vous prenez ABSTRAL sans être tolérant aux opioïdes, c.-à-d. si vous n'avez pas encore utilisé de manière régulière d'autres médicaments opioïdes contre la douleur liée au cancer avant de prendre ABSTRAL pour vos percées soudaines de douleur. ABSTRAL n'est pas indiqué si vous n'utilisez des opioïdes qu'au besoin, d'une manière non continue.**
- **Lorsque vous prenez des comprimés sublinguaux d'ABSTRAL, vous devez les garder sous la langue pour qu'ils se dissolvent complètement. Ne pas couper, briser, écraser, mâcher, sucer, avaler ou dissoudre les comprimés ailleurs que sous la langue. Cela peut être dangereux et peut mener à la mort ou gravement vous faire du mal.**
- **Même si vous prenez ABSTRAL comme il vous a été prescrit, vous courez un risque de toxicomanie, d'abus et de mésusage des opioïdes qui pourrait entraîner une surdose et la mort.**
- **Vous pouvez avoir des problèmes respiratoires mettant la vie en danger lorsque vous prenez ABSTRAL. Ceci est moins susceptible de se produire si vous le prenez comme il a été prescrit par votre médecin. Les nourrissons risquent de présenter des problèmes respiratoires mettant leur vie en danger si leur mère prend des opioïdes lorsqu'elle est enceinte ou qu'elle allaite.**
- **Ne donnez jamais ABSTRAL à une autre personne, même si elle présente les mêmes symptômes que vous. Il pourrait lui porter atteinte, voire causer la mort. Même une dose unique d'ABSTRAL, prise par une personne à qui il n'a pas été prescrit, peut entraîner une surdose mortelle, ce qui est particulièrement vrai chez les enfants.**

Mises en garde et précautions importantes

- **Les mères qui ont pris ABSTRAL durant la grossesse (pendant une période courte ou longue, à des doses faibles ou élevées) font courir le risque à leur bébé de présenter des symptômes de sevrage mettant la vie en danger. Ces symptômes peuvent apparaître dans les jours qui suivent la naissance du bébé et pendant une période allant jusqu'à 4 semaines après l'accouchement. Si votre bébé :**
 - ne respire pas normalement (respiration faible, difficile ou rapide)
 - s'il est particulièrement difficile à calmer
 - s'il présente des tremblements (agitation)
 - ou s'il présente des selles abondantes, des éternuements, des bâillements, des vomissements, ou s'il a de la fièvre**Obtenez immédiatement une aide médicale pour votre bébé.**
- **L'utilisation d'ABSTRAL avec d'autres médicaments opioïdes, benzodiazépines, alcool ou autres déprimeurs du système nerveux central (incluant les stupéfiants) pourrait causer de sévères effets de somnolence, une baisse de l'attention, des problèmes respiratoires, un coma ou même la mort.**

Important: ABSTRAL peut causer de graves problèmes respiratoires, qui peuvent évoluer vers la mort. Lisez attentivement ces informations avant de prendre ABSTRAL et chaque fois que vous obtenez une nouvelle prescription.

Pourquoi ABSTRAL est-il utilisé?

ABSTRAL est un médicament puissant contre la douleur obtenu sur ordonnance, qui est utilisé pour soulager les percées de douleur, qui peuvent survenir de façon inattendue, pendant la prise de doses régulières d'analgésiques opioïdes contre les douleurs constantes du cancer.

Ces accès soudains de douleur sont décrits comme étant des « percées de douleur » parce qu'ils surviennent ou se pointent à travers votre douleur de fond liée au cancer et qu'ils durent généralement peu de temps.

Comment ABSTRAL agit-il?

ABSTRAL est un médicament sur ordonnance, qui contient du « fentanyl » un médicament antidouleur appartenant à la classe de médicaments appelés « opioïdes ». Il soulage la douleur en agissant sur des cellules nerveuses spécifiques de la moelle épinière et du cerveau.

ABSTRAL est un comprimé qui doit être placé sur la partie inférieure de la bouche, sous la langue, où il se dissout rapidement pour diffuser le fentanyl de façon rapide dans votre système sanguin. Cette manière pratique soulage la douleur aussi tôt que 10 min après l'administration.

Quels sont les ingrédients d'ABSTRAL?

Ingrédient médicamenteux : fentanyl

Ingrédients non médicamenteux : croscarmellose sodique, mannitol, cellulose microcristalline silicifiée et stéarate de magnésium

ABSTRAL est offert sous les formes posologiques suivantes:

ABSTRAL se présente comme un petit comprimé qui peut facilement être placé sous la langue. Il est présenté en plaquettes alvéolées, divisées en alvéoles contenant des comprimés individuels.

Les comprimés d'ABSTRAL sont offerts en différentes teneurs, formes et couleurs d'emballage. Votre médecin vous prescrira la teneur (forme) et le nombre de comprimés qui vous conviennent. Les différentes teneurs et formes sont décrites plus bas.

Teneur du comprimé (fentanyl sous forme de citrate de fentanyl)	Forme du comprimé	Couleur de l'emballage
100 microgrammes	 Ronde	Bleu pâle
200 microgrammes	 Ovale	Orange foncé
300 microgrammes	 Triangulaire	Brun
400 microgrammes	 Losange	Violet
600 microgrammes	 « D »	Turquoise
800 microgrammes	 En forme de capsule	Indigo (bleu foncé)

Ne prenez pas ABSTRAL:

- à moins que vous ne preniez régulièrement (24 heures sur 24) un autre médicament opioïde contre la douleur liée au cancer pour au moins une semaine et que votre corps soit habitué à ce médicament (tolérance aux opioïdes). Si vous n'avez pas eu recours à ce type de médicaments, vous **ne devez pas** utiliser ABSTRAL, car cela peut

augmenter le risque que votre respiration devienne dangereusement lente et/ou superficielle, voire qu'elle s'arrête;

- si vous souffrez de douleurs de courte durée autres que des percées de douleur;
- pour une condition pour laquelle il n'a pas été prescrit;
- si votre médecin ne vous l'a pas prescrit
- si vous êtes allergique au fentanyl, à l'un des ingrédients des comprimés d'ABSTRAL (voir **Quels sont les ingrédients d'ABSTRAL?**) ou à un autre analgésique opioïde;
- si votre douleur peut être maîtrisée par l'utilisation occasionnelle de tout autre analgésique, y compris ceux vendus sans ordonnance;
- si vous souffrez d'asthme grave, de troubles respiratoires ou d'autres problèmes respiratoires;
- si vous souffrez de problèmes cardiaques;
- si on vous a diagnostiqué un blocage ou un rétrécissement de l'estomac ou des intestins;
- si vous éprouvez une douleur intense à l'abdomen;
- si vous souffrez d'un traumatisme crânien;
- si vous êtes sujet à des crises épileptiques;
- si vous êtes alcoolique;
- si vous prenez des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou si vous en avez pris dans les deux semaines précédentes (p. ex. le sulfate de phénelzine, le sulfate de tranylcypromine, le moclobémide ou le sélégiline);
- si vous allez subir une intervention chirurgicale prévue;
- si vous êtes en train d'accoucher;
- si vous allaitez.

Pédiatrie: ABSTRAL n'est pas indiqué et ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans parce que l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients en dessous de cet âge.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ABSTRAL, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si:

- vous avez (ou si un membre de votre famille a) des antécédents d'abus de drogues illicites, de médicaments d'ordonnance ou d'alcool;
- vous êtes atteint d'une maladie rénale, hépatique ou pulmonaire grave;
- vous avez des problèmes de cœur ou le cœur qui bat au ralenti;
- votre tension artérielle est basse;
- vous souffrez actuellement ou avez souffert de dépression;
- vous souffrez de constipation chronique ou grave;
- vous avez de la difficulté à respirer ou d'autres troubles pulmonaires tels l'asthme, les sifflements ou l'essoufflement;
- vous avez une blessure à la tête ou un problème au cerveau;
- vous souffrez actuellement ou avez des convulsions;
- vous avez des plaies dans la bouche ou une mucosité (enflure et rougeurs à l'intérieur de la bouche);

- vous avez des problèmes au niveau de la thyroïde, des glandes surrénales ou de la prostate;
- vous souffrez ou avez souffert d'hallucinations (entendre ou voir des choses qui ne sont pas là) ou d'autres problèmes mentaux graves;
- vous souffrez de migraines;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.

Autres mises en garde à connaître:

Dépendance aux opioïdes et toxicomanie : Il y a d'importantes différences entre la dépendance physique et la toxicomanie. Il est important que vous consultiez votre médecin si vous avez des questions ou des préoccupations à propos de l'abus, de la toxicomanie ou de la dépendance physique.

Grossesse, allaitement, travail et accouchement : N'utilisez pas ABSTRAL pendant l'allaitement, le travail et l'accouchement. Les opioïdes peuvent être transmis à votre nourrisson par le lait maternel, ou même avant la naissance, alors qu'il se trouve toujours dans l'utérus. ABSTRAL pourrait provoquer des problèmes respiratoires menaçant la vie de votre bébé à naître ou de votre nourrisson.

Votre médecin déterminera si les bénéfices potentiels de l'utilisation d'ABSTRAL pendant votre grossesse surpassent les risques envers le fœtus.

Si vous êtes enceinte et prenez ABSTRAL, il est important que vous n'arrêtiez pas brusquement de prendre votre médicament pour votre douleur cancéreuse sous-jacente. Si vous le faites, cela peut causer une fausse couche ou vous pourriez donner naissance à un bébé mort-né. Votre médecin vous surveillera et vous guidera sur la façon de cesser lentement de prendre votre traitement par opioïde pour votre douleur cancéreuse sous-jacente. Cela peut aider à éviter un préjudice grave à votre fœtus. Si vous n'expérimentez plus d'épisodes de percées de douleur, votre médecin vous cessera immédiatement l'administration d'ABSTRAL.

Conduite de véhicules et utilisation de machines: Abstenez-vous d'exécuter des tâches exigeant une attention particulière, jusqu'à ce que vous connaissiez les effets d'ABSTRAL sur vous. ABSTRAL peut causer:

- de la somnolence
- des étourdissements
- ou une sensation de tête légère

Cela peut généralement se produire après que vous ayez pris votre première dose et quand votre dose est augmentée.

Atteinte des glandes surrénales : Vous pourriez présenter une atteinte des glandes surrénales que l'on appelle « insuffisance surrénalienne ». Cela signifierait que vos glandes surrénales produiraient des quantités insuffisantes de certaines hormones. Vous pourriez alors présenter des symptômes tels que les suivants :

- nausées, vomissements;
- fatigue, faiblesse ou étourdissements;
- diminution de l'appétit.

Une atteinte des glandes surrénales est plus probable si vous prenez des opioïdes depuis plus d'un mois. Votre médecin peut vous faire subir des examens, vous prescrire un autre médicament et cesser l'administration d'ABSTRAL si vous n'expérimentez plus de percées de douleur.

Syndrome sérotoninergique : ABSTRAL peut causer un syndrome sérotoninergique, une réaction rare mais potentiellement mortelle. Ce syndrome peut modifier de façon importante le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Un syndrome sérotoninergique pourrait se manifester si vous prenez ABSTRAL en association avec certains antidépresseurs ou antimigraineux.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique sont les suivants :

- fièvre, transpiration, tremblements, diarrhée, nausée, vomissement;
- secousses musculaires, tremblements ou raideurs, réflexes exagérés, perte de la coordination;
- accélération du rythme cardiaque, modification de la pression sanguine;
- confusion, agitation, nervosité, hallucinations, irrégularités de l'humeur, inconscience et coma.

Fonction sexuelle/reproduction : L'utilisation prolongée d'opioïdes peut être associée à une diminution du taux des hormones sexuelles. Elle peut également être associée à une baisse de la libido (désir sexuel), à une dysfonction érectile ou à une infertilité.

Si vous avez déjà eu (ou si un membre de votre famille a déjà eu) des problèmes d'abus d'alcool, de médicaments d'ordonnance ou de drogues illicites, ou de dépendance à ces substances, dites-le à votre médecin.

Dites à votre médecin si vous:

- **êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir.** ABSTRAL peut porter une atteinte grave à l'enfant à naître.
- **allaitez.** Le fentanyl peut passer de votre organisme au lait maternel et pourrait porter une atteinte grave à votre bébé. **N'utilisez pas ABSTRAL si vous allaitez. Vous ne devriez pas commencer l'allaitement avant au moins 5 jours après la dernière dose d'ABSTRAL.**

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez: médicaments; vitamines; minéraux; suppléments naturels; produits alternatifs; etc.

Ne commencez pas à prendre un quelconque autre médicament pendant que vous utilisez ABSTRAL jusqu'à ce que vous ayez parlé avec votre professionnel de la santé. Votre professionnel de la santé vous dira quels médicaments vous pouvez prendre en toute sécurité pendant que vous utilisez ABSTRAL.

D'autres médicaments que vous pouvez être en train d'utiliser peuvent affecter le niveau de concentration d'ABSTRAL dans votre corps et peuvent causer des problèmes respiratoires et la mort.

Il peut arriver que les doses de certains médicaments et d'ABSTRAL nécessitent d'être modifiées s'ils sont utilisés ensemble.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ABSTRAL:

- l'alcool, y compris les médicaments vendus avec ou sans ordonnance qui contiennent de l'alcool. Vous **ne devez pas** consommer d'alcool pendant que vous prenez ABSTRAL, car cela peut entraîner :
 - une somnolence,
 - une respiration anormalement lente ou faible,
 - des effets secondaires graves ou,
 - une surdose mortelle;
- d'autres sédatifs qui peuvent accentuer la somnolence provoquée par ABSTRAL;
- autres analgésiques opioïdes (contre la douleur);
- certains types d'analgésiques puissants appelés agonistes/antagonistes mixtes (p. ex. buprénorphine, nalbuphine, butorphanol et pentazocine);
- les anesthésiques généraux (utilisés pendant une intervention chirurgicale);
- les benzodiazépines (médicaments qui aident à dormir ou à réduire l'anxiété);
- les antidépresseurs (contre la dépression et les troubles de l'humeur) comprenant les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). **Ne prenez pas** ABSTRAL si vous prenez actuellement un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) ou si vous avez pris des inhibiteurs de la MAO dans les 14 jours précédant la prise de votre traitement par ABSTRAL;
- les médicaments utilisés pour le traitement des migraines (p.ex. triptans);
- les médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux ou affectifs (comme la schizophrénie);
- les antihistaminiques (contre les allergies);
- les antiémétiques (pour prévenir les vomissements);
- les médicaments utilisés pour traiter les spasmes musculaires et les maux de dos;
- les antirétroviraux (contre les infections virales);
- les antifongiques azolés (contre les infections fongiques);
- les antibiotiques (contre les infections bactériennes);
- certains médicaments pour le cœur (p. ex. les bêtabloquants);
- le millepertuis.
- le jus de pamplemousse.

Sachez quels médicaments vous prenez. Dressez une liste de vos médicaments à montrer à votre médecin et à votre pharmacien.

Comment prendre ABSTRAL:

Lorsque vous prenez ABSTRAL, placez-le sur la partie inférieure de votre bouche, sous votre langue, le plus loin possible et laissez-le se dissoudre complètement. Vous ne devez pas sucer, couper, briser, écraser, mâcher et/ou dissoudre les comprimés à l'extérieur de votre bouche, ni les avaler.

Ne prenez pas ABSTRAL si le comprimé est cassé ou abimé.

Prenez ABSTRAL exactement comme il vous a été prescrit. Ne prenez pas ABSTRAL plus souvent que prescrit.

Vous devez déjà prendre un autre médicament opioïde avant de commencer à utiliser ABSTRAL.

N'utilisez pas ABSTRAL devant des enfants.

Important:

- Suivez soigneusement les instructions de votre médecin, parce qu'il ajustera votre dose graduellement jusqu'à ce que vous ayez un soulagement satisfaisant de la douleur.
- Ne sautez pas d'étape pour aller à une dose supérieure.
- Vous ne devez pas prendre plus d'une dose d'ABSTRAL pour chaque épisode de percée de douleur liée au cancer.
- Vous devez attendre au moins deux heures avant de traiter un autre épisode de percée de douleur liée au cancer à l'aide d'ABSTRAL.
- N'utilisez pas ABSTRAL pour plus de quatre épisodes de percée de douleur liée au cancer en une seule journée.
- N'arrêtez pas de prendre ABSTRAL sans d'abord en discuter avec votre médecin. Vous pourriez présenter des symptômes de sevrage gênants (tels que des nausées, des vomissements, de la diarrhée, de l'anxiété, des tremblements, des sueurs et des frissons).

Dose initiale habituelle chez l'adulte:

Tous les patients DOIVENT commencer le traitement avec un comprimé d'ABSTRAL de 100 mcg.

La posologie est personnalisée juste pour vous. Assurez-vous de suivre à la lettre les directives de votre médecin quant à la posologie. N'augmentez pas la dose et ne la diminuez pas sans avoir consulté votre médecin.

Votre médecin vous prescrira la dose la plus faible qui permettra de contrôler votre douleur et déterminera la dose qui vous convient le mieux pour réduire le risque d'effets indésirables et de surdose. Des doses plus élevées peuvent augmenter les effets secondaires et un plus grand risque de surdose.

Réexaminez votre douleur régulièrement avec votre médecin pour déterminer si vous avez toujours besoin d'ABSTRAL. Assurez-vous de n'utiliser ABSTRAL que pour le problème médical pour lequel il a été prescrit.

Si votre douleur augmente, ou si d'autres problèmes se manifestent parce que vous prenez ABSTRAL, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Doses suivantes:

Pour trouver la dose qui vous convient, votre médecin vous indiquera comment augmenter en toute sécurité votre dose jusqu'à ce que vous atteigniez une dose qui assurera le soulagement adéquat de votre douleur dans les 30 minutes et, s'il y a des effets secondaires, il s'assurera que cela reste dans les limites du tolérable.

Voici un guide étape par étape que votre médecin vous expliquera pour augmenter votre dose d'ABSTRAL en toute sécurité:

- Votre médecin changera la dose jusqu'à ce que vous et votre médecin arriviez à trouver la dose qui vous convient.
- Vous ne devez pas utiliser plus d'une dose d'ABSTRAL pour chaque épisode de percée de douleur liée au cancer :
 - Prenez 1 dose pour un épisode de percée de douleur liée au cancer.
 - Si la douleur ne diminue pas 30 minutes après la première dose d'ABSTRAL, vous pouvez prendre un autre médicament de secours (mais pas ABSTRAL), tel que convenu avec votre médecin.
- Vous devez attendre au moins 2 heures avant de traiter un autre épisode de percée de douleur liée au cancer à l'aide d'ABSTRAL.
- N'oubliez pas de continuer à prendre en continu votre analgésique opioïde régulier pour la douleur de fond pendant que vous prenez ABSTRAL.

Votre médecin surveillera votre réaction à l'augmentation de la dose d'ABSTRAL ainsi que les effets secondaires que vous pourriez ressentir.

Votre médecin vous fera une prescription pour traiter jusqu'à quatre épisodes de percée de douleur par jour en utilisant la dose identifiée.

Si vous avez plus de quatre épisodes de percée de douleur par jour, parlez-en à votre médecin, car il est possible que votre médicament opioïde régulier utilisé en continu pour soulager votre douleur liée au cancer nécessite d'être changé.

Comment utiliser votre comprimé d'ABSTRAL:

Les comprimés d'ABSTRAL sont fournis dans des plaquettes alvéolées. Ouvrez l'alvéole seulement au moment de l'utilisation.

Une fois l'alvéole ouverte, utilisez tout de suite le comprimé d'ABSTRAL.

Le comprimé d'ABSTRAL doit être déposé sur la partie inférieure de la bouche, sous votre

langue, où il se dissoudra rapidement et sera absorbé par votre organisme à travers la paroi de votre bouche. Une fois absorbé, le fentanyl commence à agir pour soulager la douleur.

Vous ne devez pas sucer, couper, briser, écraser, mâcher et/ou dissoudre les comprimés à l'extérieur de votre bouche, ni les avaler.

Vous ne devez pas prendre ABSTRAL si le comprimé est cassé ou abîmé.

Lorsque vous avez un épisode de percée de douleur, prenez la dose indiquée par votre médecin comme suit :

- Si votre bouche est sèche, prenez une gorgée d'eau pour l'humecter. Crachez ou avalez l'eau. Asséchez vos mains si elles sont mouillées avant de manipuler les comprimés d'ABSTRAL.
- ABSTRAL est fourni dans une plaquette alvéolée. Chaque partie de plaquette alvéolée contient un comprimé d'ABSTRAL. Il est important que le comprimé demeure scellé dans l'alvéole jusqu'à son utilisation.
- Lorsque vous êtes prêt à prendre le comprimé, détachez l'une des alvéoles de la plaquette en suivant les lignes pointillées (perforations). (voir figure 1 et 2)

Figure 1

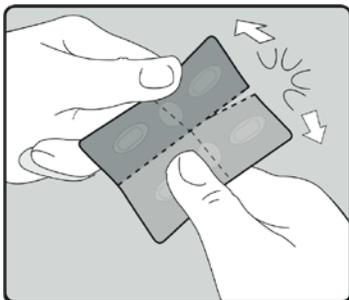
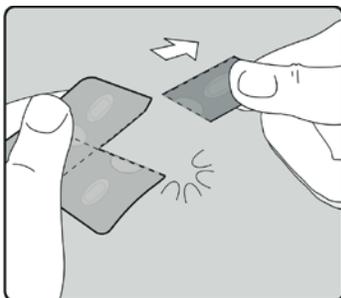


Figure 2



- Lorsque la plaquette alvéolée est complètement séparée, (voir figure 3)
- retirez la feuille métallique à partir de l'endroit non scellé tel qu'indiqué et retirez

délicatement le comprimé. **N'essayez pas d'exercer une pression sur les comprimés d'ABSTRAL pour qu'ils traversent la feuille métallique.** Cela endommagera le comprimé. (voir figure 4)

Figure 3

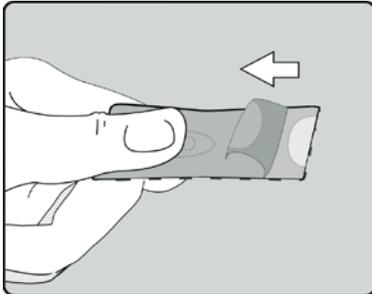
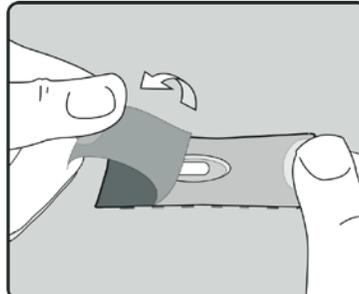


Figure 4



- Dès que vous retirez le comprimé de l'alvéole, placez-le sur la partie inférieure de votre bouche, sous votre langue, le plus loin possible (voir figures 5, 6 et 7) et laissez-le se dissoudre complètement. Si vous devez avoir recours à plus d'un comprimé, étalez-les sur la partie inférieure de votre bouche, sous votre langue. ABSTRAL se dissoudra rapidement sous la langue et sera absorbé afin de soulager la douleur. Il est donc important de ne pas sucer, mâcher ou avaler le comprimé.

Figure 5



Figure 6

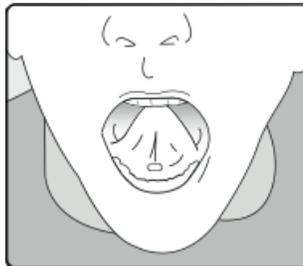
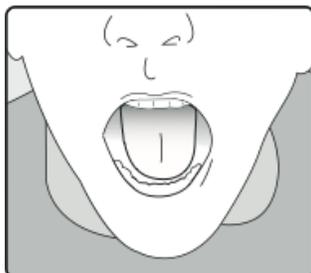


Figure 7



- Vous ne devez rien boire ni manger avant que le comprimé soit complètement dissous sous votre langue et que vous ne le sentiez plus.

- **Vous ne devez pas prendre plus de 4 comprimés de manière simultanée par dose.**

Interruption du traitement d'ABSTRAL:

Si vous prenez ABSTRAL pendant plusieurs journées et vous n'expérimentez plus de percées de douleur, votre médecin vous surveillera et vous guidera sur la façon d'arrêter votre traitement d'ABSTRAL. Vous devez, par contre, continuer votre traitement chronique d'opioïdes pour votre douleur cancéreuse sous-jacente tel qu'avisé par votre médecin. Lorsque vous arrêtez de prendre ABSTRAL vous pourriez avoir des symptômes désagréables tels que :

- les courbatures;
- la diarrhée;
- la chair de poule;
- la perte d'appétit;
- les nausées;
- les vomissements;
- la nervosité ou l'agitation;
- le nez qui coule;
- les éternuements;
- les tremblements ou frissons;
- les crampes d'estomac;
- le rythme cardiaque rapide (la tachycardie);
- les troubles du sommeil;
- l'augmentation inhabituelle de la sudation;
- les palpitations cardiaques
- la fièvre inexplicquée;
- la faiblesse;
- et les bâillements.

En réduisant ou en arrêtant votre traitement aux opioïdes, vous serez moins tolérant à ces médicaments. Si vous recommencez un traitement dû à un retour d'épisodes de percées de douleur, il faudra le faire à la dose la plus faible. Vous pourriez subir une surdose si vous recommencez à prendre ABSTRAL à la dernière dose que vous preniez avant d'arrêter le traitement.

Renouvellement des ordonnances d'ABSTRAL:

Une nouvelle ordonnance écrite est exigée de votre médecin chaque fois que vous avez besoin d'autres comprimés d'ABSTRAL. Il est donc important de communiquer avec votre médecin avant que votre stock actuel soit épuisé.

N'obtenez une ordonnance de ce médicament que du médecin responsable de votre traitement. Ne cherchez pas à obtenir des ordonnances de tout autre médecin, sauf si la responsabilité de la prise en charge de votre douleur est transférée à un autre médecin.

Surdosage:

Si vous croyez avoir pris trop d'ABSTRAL, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Comme tous les autres opioïdes, le fentanyl est un analgésique narcotique très puissant, qui peut causer des problèmes respiratoires graves et potentiellement mortels en cas de surdose ou si la dose utilisée est trop élevée pour l'utilisateur.

Les signes de surdose pourraient comprendre:

- une respiration anormalement lente ou faible (faible mouvement de la poitrine pendant la respiration);
- des étourdissements;
- de la confusion;
- une somnolence extrême;
- de la difficulté à respirer;
- des problèmes cardiaques, en particulier si votre cœur bat au ralenti;
- la peau moite et froide;
- une sensation d'évanouissement;
- incapacité à penser, à marcher ou à parler normalement;
- des convulsions ou des hallucinations.

Si vous présentez l'un de ces symptômes, vous ou un membre de votre famille, **devez appeler votre médecin ou obtenir de l'aide médicale d'urgence immédiate. Ces symptômes peuvent entraîner des problèmes graves, voire la mort, s'ils ne sont pas traités immédiatement. Si vous présentez l'un de ces symptômes, ne prenez PAS d'autres comprimés d'ABSTRAL avant d'avoir consulté votre médecin.**

En cas de surdose possible, essayez de retirer de la bouche les comprimés d'ABSTRAL ou toute partie qui en reste.

Dose oubliée:

Prenez ABSTRAL lorsque vous avez besoin pour vos éruptions soudaines de la douleur (percée de douleur cancéreuse). Vous devez attendre au moins 2 heures avant de traiter une autre percée de douleur cancéreuse avec ABSTRAL. Vous ne devriez pas prendre une double dose pour compenser pour une percée de douleur cancéreuse percée non traité auparavant.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ABSTRAL?

Ces effets ne constituent pas tous les effets secondaires possibles lors de la prise d'ABSTRAL. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Voici certains des effets secondaires:

- la somnolence;
- l'insomnie;
- les étourdissements;
- l'évanouissement;
- la nausée, les vomissements et/ou la perte d'appétit;
- la bouche sèche;
- les maux de tête;
- trouble de vision;
- faiblesse, mouvement musculaire non coordonné;
- démangeaisons;
- la transpiration;
- la constipation;
- baisse de libido, impuissance (dysfonction érectile), infertilité.

Discutez avec votre médecin ou votre pharmacien au sujet des moyens de prévenir la constipation lorsque vous commencez à utiliser ABSTRAL.

Effets secondaires graves et mesure à prendre				
Symptôme ou effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
RARE	Surdose : hallucinations, confusion, incapacité de marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation ou étourdissements, muscles mous/faible tonus musculaire, peau froide et moite.			✓
	Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible.			✓
	Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficultés à avaler ou à respirer.			✓
	Occlusion intestinale (impaction) : douleurs abdominales, constipation intense, nausées.			✓
	Sevrage : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, tremblements, peau froide et moite, courbatures, perte d'appétit, transpiration.		✓	
	Rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier : palpitations cardiaques.		✓	
	Tension artérielle basse : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère.	✓		
	Syndrome sérotoninergique : agitation ou nervosité, spasme ou perte de contrôle musculaire, tremblement, diarrhée.			✓

Si vous souffrez de symptômes ou d'effets secondaires incommodants qui ne figurent pas dans cette liste ou qui s'aggravent assez pour nuire à vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler:

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet :
<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>;
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet.
<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation:

- **Veillez conserver toute quantité inutilisée ou périmée d'ABSTRAL dans un endroit sûr pour prévenir le vol, le mésusage, l'abus ou une exposition accidentelle.**
- Conservez les comprimés d'ABSTRAL à la température ambiante de 15°C à 30°C et dans sa plaquette alvéolée d'origine pour le tenir à l'abri de l'humidité jusqu'à ce qu'il soit prêt à être utilisé.
- **Garder ABSTRAL sous-clé, hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie. L'utilisation accidentelle par un enfant ou un animal constitue une urgence médicale qui peut entraîner la mort. Si un enfant ou un animal utilise accidentellement ABSTRAL, obtenez une aide médicale d'urgence immédiate.**
- **Ne prenez jamais de médicaments devant de jeunes enfants, car ils pourraient essayer de vous imiter. Une ingestion accidentelle chez un enfant est dangereuse et peut entraîner la mort. En cas d'ingestion accidentelle d'ABSTRAL par un enfant, obtenez immédiatement une aide d'urgence.**
- **Ne l'utilisez pas si la plaquette alvéolée a été ouverte.**
- Le comprimé entier d'ABSTRAL doit être utilisé immédiatement après ouverture de l'emballage protège-enfant.

Élimination:

ABSTRAL ne doit jamais être jeté dans les ordures ménagères, où les enfants et les animaux de compagnie peuvent les trouver. Tout comprimé cassé, abîmé, inutilisé ou périmé doit être rapporté à une pharmacie afin d'être éliminé correctement.

Pour en savoir davantage au sujet d'ABSTRAL:

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicament/s/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), sur le site Web <http://www.paladinlabs.com>, ou en communiquant avec le promoteur, Laboratoires Paladin inc., au : 1-888-867-7426.

Le présent dépliant a été rédigé par:
Laboratoires Paladin inc.
Saint-Laurent (Québec) H4M 2P2

Dernière révision: 8 mars 2018