

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^N**DURAGESIC* 12**
^N**DURAGESIC* 25**
^N**DURAGESIC* 50**
^N**DURAGESIC* 75**
^N**DURAGESIC* 100**

système transdermique de fentanyl

Analgésique opioïde

Cette monographie de produit est la propriété exclusive de Janssen-Ortho Inc.
Il est interdit de la reproduire en tout ou en partie sans l'autorisation
écrite de Janssen-Ortho Inc.

Janssen-Ortho Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto, Ontario
M3C 1L9

www.janssen-ortho.com

Lieu de distribution :
Markham, Ontario
L3R 0T5

Date de préparation :
20 décembre 1991

Date de révision :
30 avril 2009

Numéro de contrôle de la présentation : 127971

* Tous droits afférents à une marque de commerce sont utilisés en vertu d'une licence

© 2009 JANSSEN-ORTHO Inc.

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	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	17
SURDOSAGE	24
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	28
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	28
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	28
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	30
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	30
ESSAIS CLINIQUES	30
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	31
TOXICOLOGIE	35
RÉFÉRENCES	37
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	41

^NDURAGESIC* 12
^NDURAGESIC* 25
^NDURAGESIC* 50
^NDURAGESIC* 75
^NDURAGESIC* 100

système transdermique de fentanyl

Analgésique opioïde

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux
Transdermique	Patch Cinq concentrations à 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg et 10 mg de fentanyl par patch, libérant 12, 25, 50, 75 et 100 µg/h de fentanyl, respectivement, pendant 72 heures	Pellicule en polyester, alcool, hydroxyéthylcellulose, éthylène-acétate de vinyle, adhésif au silicone, eau.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

DURAGESIC (système transdermique de fentanyl) est indiqué dans le traitement des douleurs chroniques persistantes d'intensité modérée à sévère qui ne sont pas bien maîtrisées par d'autres moyens, comme les opioïdes d'association ou à action brève, et seulement chez les patients qui :

- nécessitent une analgésie continue aux opioïdes à toute heure pendant une période prolongée;
- reçoivent déjà un traitement aux opioïdes à une dose quotidienne totale d'au moins 60 mg/jour d'équivalent morphine.

La dose initiale de DURAGESIC doit être obtenue ou calculée à l'aide des tables de conversion (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**) et ne doit **pas** dépasser l'équivalent de la dose totale d'opioïdes que le patient recevait au moment d'adopter le patch.

En raison de la possibilité d'une hypoventilation grave ou potentiellement fatale, il ne faut pas utiliser DURAGESIC :

- chez des patients n'ayant pas de tolérance acquise aux opioïdes,
- dans la prise en charge de la douleur postopératoire.

Populations particulières

Pédiatrie

L'utilisation de DURAGESIC chez les personnes de moins de 18 ans n'est pas recommandée, car les consignes posologiques pour l'utilisation sûre et efficace de DURAGESIC n'ont pas été établies pour cette population de patients. On a signalé des cas d'hypoventilation potentiellement fatale chez certains patients pédiatriques recevant DURAGESIC.

Patients âgés ou affaiblis

Chez les patients âgés, cachectiques ou affaiblis, les paramètres pharmacocinétiques de DURAGESIC peuvent être modifiés en raison de réserves insuffisantes en tissus adipeux, d'atrophie musculaire ou d'altération de la clairance (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Par conséquent, il peut être approprié, en fonction de l'évaluation clinique, d'instaurer DURAGESIC à une dose inférieure à celle recommandée par les tables de conversion, y compris l'utilisation de la dose de 12 µg/h seule ou en association avec une autre dose, pourvu que le patient ait une tolérance acquise aux opioïdes (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Étant donné qu'il est recommandé de modifier la dose par petits paliers afin d'améliorer la tolérabilité du traitement opioïde, la concentration de 12 µg/h peut aussi être utilisée pour effectuer des ajustements posologiques vers le haut ou vers le bas (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

CONTRE-INDICATIONS

Étant donné qu'il peut entraîner une hypoventilation grave ou potentiellement fatale, DURAGESIC (système transdermique de fentanyl) est contre-indiqué :

1. dans le traitement de la douleur aiguë ou postopératoire, y compris en cas d'intervention chirurgicale en clinique externe ou en hôpital de jour;
2. dans le traitement de la douleur légère, intermittente ou de courte durée qui peut être soulagée par d'autres moyens;
3. chez des patients n'ayant pas de tolérance acquise aux opioïdes (à toute dose, y compris celle de 12 µg/h);
4. dans des cas de dépression respiratoire marquée, en particulier dans les milieux non surveillés qui manquent d'équipement de réanimation;
5. chez les patients qui souffrent d'asthme bronchique aigu ou grave.

Étant donné le risque d'entraîner une hypoventilation grave ou potentiellement fatale, la dose initiale maximale de DURAGESIC ne doit pas dépasser l'équivalent de la dose totale d'opioïdes que le patient recevait au moment du changement de médicament (voir les tables de conversion sous **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).**

DURAGESIC est contre-indiqué chez les patients présentant un iléus paralytique confirmé ou soupçonné.

DURAGESIC est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents connus d'hypersensibilité au fentanyl, à d'autres opioïdes ou aux adhésifs utilisés dans le patch.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'utilisation chez des patients n'ayant pas de tolérance acquise aux opioïdes, ou l'utilisation d'une dose initiale supérieure à l'équivalent opioïde auquel le patient a acquis une tolérance au moment du changement de médicament, peut entraîner une dépression respiratoire fatale.

Les contre-indications suivantes réduisent le risque d'entraîner une hypoventilation grave ou potentiellement fatale : DURAGESIC (système transdermique de fentanyl) ne doit pas être utilisé dans le traitement de la douleur aiguë ou postopératoire parce que l'emploi à court terme ne permet pas d'ajuster la dose et il pourrait donc entraîner une hypoventilation grave ou potentiellement fatale. De même, DURAGESIC ne doit pas être administré aux patients qui n'ont pas acquis un certain degré de tolérance aux effets secondaires des opioïdes. DURAGESIC doit être prescrit SEULEMENT aux patients qui nécessitent une analgésie continue aux opioïdes pour la prise en charge de la douleur et qui ont acquis une tolérance à l'équivalent morphine de la dose initiale minimale de DURAGESIC.

La dose initiale de DURAGESIC doit être déterminée à l'aide des tables de conversion figurant dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et ne doit pas dépasser l'équivalent de la dose totale d'opioïdes que le patient recevait au moment du passage au patch. Chez certains patients, il peut s'avérer approprié, en fonction de l'évaluation clinique, d'instaurer DURAGESIC à une dose inférieure à celle recommandée par les tables de conversion, ce qui pourrait inclure l'utilisation de la dose de 12 µg/h. DURAGESIC ne doit pas être prescrit aux patients n'ayant pas de tolérance acquise aux opioïdes, quelle que soit la dose, même celle de 12 µg/h (voir CONTRE-INDICATIONS). En règle générale, la dose de 12 µg/h, qui permet de faire des augmentations posologiques plus petites que celles permises avec le patch de 25 µg/h, doit être utilisée pour effectuer des ajustements posologiques (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

L'utilisation de DURAGESIC chez les personnes de moins de 18 ans n'est pas recommandée, car les consignes posologiques pour l'utilisation sûre et efficace de DURAGESIC n'ont pas été établies pour cette population de patients. On a signalé des cas d'hypoventilation potentiellement fatale chez des patients pédiatriques recevant DURAGESIC.

DURAGESIC ne doit être prescrit que par des personnes qualifiées dans l'administration continue d'opioïdes puissants, dans le traitement de patients recevant des opioïdes

puissants pour le soulagement de la douleur et dans la détection et le traitement de la dépression respiratoire, y compris l'emploi des antagonistes des opioïdes.

Comme les concentrations sériques de fentanyl diminuent par degrés après le retrait du système, les patients qui ont subi des événements indésirables graves doivent être surveillés pendant au moins 24 heures après le retrait de DURAGESIC ou jusqu'à ce que l'effet indésirable ait disparu.

Comme avec les autres dépresseurs du SNC, on doit surveiller de près les patients traités par DURAGESIC, pour déceler notamment les signes de dépression respiratoire, jusqu'à ce qu'on obtienne une dose d'entretien stable.

En raison d'une accumulation de fentanyl sous la peau, non seulement l'exposition au fentanyl continue après le retrait du système, mais en cas de retrait avant que le fentanyl ait atteint son pic plasmatique, le taux de fentanyl dans le sang peut même continuer d'augmenter après le retrait du patch DURAGESIC.

L'emploi d'un patch DURAGESIC endommagé ou coupé peut entraîner la libération rapide du contenu du patch et l'absorption d'une dose potentiellement fatale de fentanyl. Un patch divisé, coupé ou endommagé d'une quelconque manière ne doit pas être utilisé. Si le gel contenu dans le réservoir du médicament entre en contact avec la peau de manière accidentelle, la surface cutanée doit être lavée à l'eau claire.

DURAGESIC est prévu seulement pour une libération transdermique à travers une peau intacte et son application sur une peau compromise peut augmenter l'exposition au fentanyl.

Le fait de placer le patch DURAGESIC dans la bouche, de le mastiquer, de l'avaler ou de l'utiliser de toute manière différente de son emploi indiqué peut entraîner une suffocation ou une surdose potentiellement fatales.

Risque d'augmentation accidentelle de l'exposition au médicament

Patients présentant de la fièvre : Les concentrations sériques de fentanyl peuvent théoriquement augmenter d'environ un tiers chez les sujets présentant une température corporelle de 40 °C (104 °F) en raison d'une augmentation, liée à la température, de la libération du fentanyl contenu dans le système et d'une perméabilité accrue de la peau. Les patients qui ont de la fièvre doivent être surveillés pour que l'on puisse déceler tout effet secondaire associé aux opioïdes et la dose de DURAGESIC doit être ajustée si nécessaire.

Sources de chaleur externe : On doit aviser tous les patients d'éviter d'exposer l'endroit d'application de DURAGESIC aux sources directes de chaleur externe, comme les coussins chauffants, les couvertures chauffantes, les matelas d'eau chauffée, les lampes chauffantes et les lampes à bronzer, les bouillottes, les bains chauds prolongés, les saunas, les bains à remous chauds, l'exposition intensive au soleil, etc.

Exposition accidentelle à DURAGESIC

Des conséquences médicales graves, y compris la mort, ont été signalées chez des personnes exposées accidentellement à DURAGESIC. À titre d'exemples d'exposition accidentelle, on peut citer le transfert d'un patch en serrant quelqu'un dans les bras, en partageant un lit ou en transportant un patient.

Comment se débarrasser de DURAGESIC

On doit garder DURAGESIC hors de la portée des enfants, avant et après son emploi.

Le système usagé doit être plié de sorte que son côté adhésif adhère à lui-même, puis jeté dans les toilettes immédiatement après son retrait. Si le gel du réservoir du médicament entre accidentellement en contact avec la peau, la région atteinte doit être lavée à l'eau claire. Les patients devront se débarrasser des systèmes non utilisés dès qu'ils ne seront plus requis, en les retirant de leur pochette et en les jetant dans les toilettes (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**).

Cardiovasculaire

Le fentanyl administré par voie intraveineuse peut entraîner une bradycardie. Le fentanyl doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de bradyarythmie.

Usage concomitant d'autres dépresseurs du système nerveux central

Chez les patients recevant DURAGESIC, on doit réduire d'au moins 50 % la dose d'autres opioïdes ou d'autres dépresseurs du SNC (y compris les boissons alcoolisées, les benzodiazépines, les anesthésiques généraux, les myorelaxants et les antihistaminiques à effet sédatif en vente libre). En cas d'usage concomitant de dépresseurs du SNC, une hypotension, une dépression respiratoire, une sédation profonde, un coma, voire le décès du patient, peuvent survenir (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Usage concomitant d'inhibiteurs du CYP 3A4

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (ritonavir, kétoconazole, itraconazole, troléandomycine, clarithromycine, nelfinavir, néfazodone, vérapamil, diltiazem et amiodarone) avec DURAGESIC pourrait provoquer une augmentation de la concentration plasmatique de fentanyl, et ainsi augmenter ou prolonger des effets indésirables médicamenteux ou entraîner une dépression respiratoire potentiellement fatale. Ces circonstances demandent des soins particuliers et une observation du patient. L'utilisation concomitante de fentanyl transdermique et d'inhibiteurs du CYP 3A4 n'est pas recommandée, à moins que le patient ne soit étroitement surveillé sur une période prolongée quant à des signes de dépression respiratoire, avec des ajustements posologiques en cas de nécessité (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Potentiel d'abus et de détournement

DURAGESIC contient une forte concentration d'un opioïde puissant, le fentanyl, qui, comme d'autres opioïdes de type morphinique, comporte un fort potentiel d'abus et un risque associé de surdosage fatal par dépression respiratoire. La teneur élevée en fentanyl du patch DURAGESIC pourrait en faire un objet d'abus et de détournement impliquant des voies d'administration alternatives qui pourraient entraîner un surdosage dû à la libération incontrôlée de l'opioïde.

Il faut tenir compte de ce risque lors de l'administration, la prescription et la délivrance de DURAGESIC dans les cas où le professionnel de la santé se préoccupe d'un risque accru de mésusage, d'abus ou de détournement. Les préoccupations concernant l'abus, la toxicomanie et le détournement ne devraient pas empêcher la prise en charge adéquate de la douleur. Les patients devraient faire l'objet d'une évaluation du risque clinique d'abus ou de toxicomanie avant la prescription de ces médicaments opioïdes. Tous les patients recevant des opioïdes devraient être suivis régulièrement en veillant aux signes de mésusage ou d'abus.

Vu la possibilité de détournement de DURAGESIC à des fins non médicales, il est fortement recommandé de documenter méticuleusement les ordonnances en précisant les quantités, la fréquence et les demandes de renouvellement. Une évaluation appropriée du patient, de bonnes pratiques de prescription, une réévaluation périodique de la thérapie, un entreposage et une délivrance conformes sont des mesures appropriées qui aident à limiter l'abus des médicaments opioïdes (voir **Dépendance/tolérance**).

Dépendance/tolérance

Pharmacodépendance et abus

Le fentanyl est une substance opioïde qui peut occasionner une pharmacodépendance semblable à celle causée par la morphine. Il existe donc un potentiel d'abus de DURAGESIC. Cependant, une tolérance ainsi que des dépendances physique et psychologique peuvent se développer après des administrations répétées d'opioïdes et ne sont pas par elles-mêmes une preuve de toxicomanie ou d'abus. La toxicomanie iatrogène à la suite d'une administration appropriée d'opioïdes pour le soulagement d'une douleur sévère est relativement rare. Les médecins ne devraient pas laisser le souci d'une dépendance physique les dissuader de prescrire une posologie suffisante d'opioïdes pour contrôler une douleur intense lorsqu'un tel emploi est indiqué. Les patients à risque accru d'abus opioïde peuvent toujours être traités de manière appropriée avec des préparations opioïdes à libération modifiée; ces patients nécessiteront cependant une surveillance à la recherche des signes de mésusage, d'abus ou de toxicomanie.

Toxicomanie ou alcoolisme

L'utilisation de DURAGESIC en concomitance avec des déprimeurs du SNC, y compris l'alcool, peut entraîner un risque accru pour le patient (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

On doit utiliser DURAGESIC avec prudence chez les patients ayant des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme, spécialement ceux en dehors d'un milieu médicalement contrôlé. Bien que le contrôle de la douleur intense chez les patients ayant des antécédents d'abus demande une attention particulière, les opioïdes ne sont pas nécessairement contre-indiqués chez ces patients. Cette population de malades peut aussi présenter un risque accru de détournement du médicament. Ce risque peut être réduit en surveillant les profils des demandes de prescription et en prescrivant des opioïdes seulement dans le cadre d'une relation continue entre le patient et le fournisseur de soins.

Le comportement de recherche de médicaments présente un profil caractéristique : appels ou visites d'urgence vers la fin des heures de consultation; refus de se soumettre aux examens ou

aux tests appropriés, ou d'accepter de se faire diriger vers des soins spécialisés; « perte » répétée d'ordonnances; modification d'ordonnances; magasinage de médecins pour obtenir des ordonnances additionnelles; réticence à fournir des dossiers médicaux antérieurs ou des renseignements permettant de communiquer avec d'autres médecins traitants.

Traumatisme crânien et augmentation de la pression intracrânienne

DURAGESIC ne doit pas être utilisé chez les patients qui pourraient être particulièrement sensibles aux effets intracrâniens de la rétention de CO₂, comme ceux présentant des signes d'augmentation de la pression intracrânienne, de troubles de la conscience ou de coma. Les opioïdes peuvent masquer l'évolution de l'état clinique de patients atteints de traumatisme crânien. DURAGESIC doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints de tumeurs cérébrales.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Étant donné le métabolisme hépatique du fentanyl, DURAGESIC doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

DURAGESIC peut provoquer le spasme du sphincter d'Oddi et devrait être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'une maladie du canal cholédoque, y compris la pancréatite aiguë. Les opioïdes comme DURAGESIC peuvent entraîner une augmentation de l'amylasémie.

Altération psychomotrice

DURAGESIC peut altérer les capacités mentales et/ou physiques requises pour réaliser des tâches pouvant être dangereuses, comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines. Les patients utilisant DURAGESIC ne devraient donc pas conduire de véhicule ni faire fonctionner de machine dangereuse s'ils n'ont pas de tolérance aux effets du médicament.

Rénal

Étant donné l'excrétion du fentanyl par voie rénale, DURAGESIC doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une dysfonction rénale.

Respiratoire

Dépression respiratoire

Comme avec tous les opioïdes puissants, certains patients peuvent développer une dépression respiratoire marquée avec DURAGESIC (y compris détresse respiratoire, apnée, bradypnée, hypoventilation et/ou dyspnée). On devra faire preuve de prudence et surveiller étroitement les patients pour détecter tout effet indésirable. Bien que la plupart des patients utilisant DURAGESIC de façon chronique développent une résistance à l'hypoventilation associée au fentanyl, des épisodes de ralentissement de la respiration peuvent néanmoins survenir à n'importe quel moment du traitement. Un petit nombre de patients ont développé une hypoventilation cliniquement significative avec DURAGESIC; l'intervention médicale n'était en général pas requise dans ces cas. L'incidence de la dépression respiratoire augmente au fur et à mesure que la dose de DURAGESIC augmente.

L'hypoventilation peut se produire à n'importe quel niveau de la gamme thérapeutique des concentrations sériques de fentanyl. Le risque d'hypoventilation augmente toutefois aux

concentrations sériques de fentanyl supérieures à 2 ng/ml chez des patients n'ayant pas de tolérance acquise aux opioïdes, spécialement ceux qui présentent une atteinte pulmonaire sous-jacente ou qui reçoivent en plus de DURAGESIC des doses habituelles d'opioïdes ou d'autres déprimeurs du SNC associés à l'hypoventilation (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** au sujet de l'emploi concomitant de médicaments affectant le SNC). On doit surveiller l'emploi de DURAGESIC par évaluation clinique. Comme les mesures d'autres médicaments, les concentrations sériques de fentanyl peuvent se révéler utiles au point de vue clinique, bien qu'elles ne reflètent pas la sensibilité des patients au fentanyl et ne doivent pas être utilisées par les médecins comme unique indice d'efficacité ou de toxicité.

La dépression respiratoire causée par DURAGESIC peut durer au-delà du retrait du système (voir aussi **SURDOSAGE** au sujet de la dépression respiratoire).

Patients atteints de maladie pulmonaire chronique

On utilisera le fentanyl avec prudence chez les patients atteints de maladie pulmonaire chronique, ceux présentant une baisse de la réserve pulmonaire et tout autre patient présentant une altération possible de la fonction respiratoire. Des doses analgésiques normales d'opioïdes peuvent réduire encore plus la fonction respiratoire chez ces patients au point d'entraîner une insuffisance respiratoire.

Renseignements à donner aux patients

Une feuille de renseignements est insérée dans l'emballage des patchs DURAGESIC qui seront remis au patient.

Le médecin doit donner les consignes suivantes aux patients recevant des patchs DURAGESIC :

1. Le patient doit être informé du fait que les patchs DURAGESIC renferment du fentanyl, un analgésique opioïde qui ressemble à la morphine, à l'hydromorphone, à la méthadone, à l'oxycodone et à l'oxymorphone.
2. Le patient doit être informé qu'il peut porter chaque patch DURAGESIC de façon continue pendant 72 heures, et qu'il doit appliquer chaque patch sur un endroit différent après le retrait du patch précédent.
3. Le patient doit être informé qu'il faut appliquer le patch DURAGESIC sur une peau intacte, non irritée et non irradiée, à un endroit plat comme la poitrine, le dos, le flanc ou le haut du bras. De plus, le patient doit être informé des consignes suivantes :
 - Chez les enfants en bas âge ou chez les personnes présentant un déficit cognitif, le patch devrait être situé sur le haut du dos afin de réduire les chances que le patch soit enlevé et placé dans la bouche.
 - Des poils situés au site d'application doivent être coupés (et non pas rasés) avant l'application.
 - Si le site d'application de DURAGESIC doit être nettoyé avant l'application du patch, on procédera au nettoyage à l'eau claire.
 - Ne pas utiliser de savon, d'huile, de lotion, d'alcool ou tout autre agent qui pourrait irriter la peau ou en modifier les caractéristiques.

- Laisser la peau bien sécher avant d'appliquer le système.
4. Le patient doit être informé de la nécessité d'appliquer le patch DURAGESIC immédiatement après l'avoir retiré de sa pochette scellée et après avoir retiré la garniture protectrice. De plus, le patient doit être informé des consignes suivantes :
 - Le patch DURAGESIC ne doit pas être utilisé si sa pochette a été brisée, ni s'il a été modifié, coupé ou endommagé de quelque façon que ce soit avant l'application. De tels défauts pourraient entraîner la libération rapide du contenu du patch et l'absorption d'une dose potentiellement fatale de fentanyl. On appuiera fermement sur le patch transdermique avec la paume de la main pendant 30 secondes, en s'assurant d'un contact total avec la peau, tout particulièrement au niveau des bords.
 - Le patch ne doit pas être plié de façon à en exposer une partie seulement.
 5. Le patient doit être informé que, pendant le port du patch, il doit éviter d'exposer le site d'application de DURAGESIC aux sources directes de chaleur externe, telles que :
 - coussins chauffants
 - couvertures chauffantes
 - lampes chauffantes
 - saunas
 - bains à remous chauds
 - matelas d'eau chauffée, etc.
 6. Le patient doit être avisé de la possibilité d'une augmentation de la quantité de fentanyl libérée par le patch en fonction de la température et qu'une telle augmentation pourrait entraîner un surdosage; par conséquent, en cas de fièvre élevée qui se développe pendant le port du patch, il faudrait consulter son médecin.
 7. Le patient doit être avisé qu'en cas de problèmes d'adhérence du patch DURAGESIC, on peut fixer les bords du patch au moyen d'un ruban adhésif pour premiers soins. Si ces problèmes persistent, le patient peut recouvrir le patch d'un pansement composé d'un film adhésif transparent.
 8. Le patient doit être avisé que si le patch se détache complètement avant le délai de 72 heures, on peut appliquer un nouveau patch sur la peau à un site différent.
 9. Le patient doit être informé que le patch DURAGESIC usagé doit être plié (de sorte que son côté adhésif adhère à lui-même), puis jeté et chassé dans les toilettes immédiatement après son retrait.
 10. Le patient doit être informé que, au cas où le gel dans le réservoir de médicament entrerait accidentellement en contact avec la peau, la région touchée doit être lavée à l'eau claire, et non au savon, à l'alcool ou avec d'autres produits chimiques, car ces substances pourraient augmenter la pénétration de la peau par le fentanyl.
 11. Le patient doit être informé qu'il ne faut JAMAIS ajuster la dose de DURAGESIC sans les directives du professionnel de la santé ayant fait la prescription.

12. Le patient doit être avisé que DURAGESIC pourrait porter atteinte aux facultés mentales ou physiques qui sont nécessaires à l'accomplissement de certaines tâches comportant un élément de danger (p. ex. la conduite automobile, l'utilisation de machines).
13. Le patient doit être avisé du besoin d'éviter toute activité pouvant s'avérer dangereuse au début du traitement par DURAGESIC ou pendant l'ajustement de la dose, en attendant d'être certain que ses facultés ne sont pas affectées.
14. Le patient doit être avisé que DURAGESIC ne doit pas être utilisé en même temps que l'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC (p. ex. somnifères, tranquillisants) car des effets additifs dangereux peuvent survenir, entraînant des dommages corporels ou la mort.
15. Le patient doit être informé du besoin de consulter son médecin ou son pharmacien en cas d'utilisation actuelle ou prévue d'autres médicaments en concomitance avec DURAGESIC.
16. Le patient doit être avisé de la possibilité d'une constipation sévère.
17. Le patient doit être informé que, en cas d'arrêt prévu d'un traitement par DURAGESIC, il pourrait être important de réduire progressivement la dose plutôt que de l'arrêter brusquement à cause du risque de symptômes de sevrage.
18. Le patient doit être avisé que DURAGESIC contient du fentanyl, une substance qui présente un risque important d'abus.
19. Le patient, les membres de sa famille et les aidants doivent être avisés du besoin de protéger DURAGESIC contre le vol ou le mésusage en milieu de travail ou à domicile.
20. Le patient doit être avisé de ne jamais donner DURAGESIC à une personne autre que l'individu pour lequel il a été prescrit en raison du risque de mort ou de problèmes médicaux graves pour la personne non désignée.
21. Le patient doit être informé de la nécessité de garder DURAGESIC en lieu sûr et hors de la portée des enfants en raison du risque élevé de **dépression respiratoire fatale**.
22. Si le traitement par DURAGESIC n'est plus nécessaire, les patchs non utilisés doivent être retirés de leur pochette, pliés de sorte que leur côté adhésif adhère à lui-même, puis jetés dans les toilettes.
23. Les femmes en mesure de procréer qui sont enceintes ou ont l'intention de devenir enceintes doivent être avisées de consulter un médecin avant de commencer ou de continuer un traitement par DURAGESIC.
24. Le patient doit être avisé que l'exposition accidentelle ou le mésusage présentent un danger de mort ou de problèmes médicaux graves.

25. Le patient doit être informé que, au cas où le patch se détacherait et se collerait accidentellement à la peau d'une autre personne, il faudrait enlever le patch immédiatement, laver la zone du contact avec de l'eau et chercher de l'assistance médicale pour la personne ainsi exposée.

Populations particulières

Femmes enceintes : Les recherches ont démontré que le fentanyl altère la fécondité et a un effet embryocide chez les rates qui ont reçu des doses intraveineuses correspondant à 0,3 fois la dose humaine pendant 12 jours. Aucun signe d'effet tératogène n'a été observé après l'administration de fentanyl à des rates. On n'a pas établi l'innocuité du fentanyl par rapport aux effets indésirables possibles sur le développement du fœtus humain. Un syndrome de sevrage néonatal a été rapporté chez des nouveau-nés dont les mères avaient utilisé DURAGESIC de manière chronique durant la grossesse. On ne doit donc pas utiliser DURAGESIC chez les femmes en mesure de procréer à moins que, de l'avis du médecin, les avantages recherchés ne l'emportent sur les risques.

L'utilisation de DURAGESIC pendant le travail et l'accouchement n'est pas recommandée parce que le fentanyl traverse le placenta et pourrait entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né.

Femmes qui allaitent : Le fentanyl est excrété dans le lait maternel et DURAGESIC n'est donc pas recommandé chez les femmes allaitantes en raison des effets possibles sur les nourrissons.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'utilisation de DURAGESIC chez les personnes de moins de 18 ans n'est pas recommandée, car les consignes posologiques pour l'utilisation sûre et efficace de DURAGESIC n'ont pas été établies pour cette population de patients. On a signalé des cas d'hypoventilation potentiellement fatale chez certains patients pédiatriques recevant DURAGESIC.

Patients âgés ou affaiblis : Chez les patients âgés, cachectiques ou affaiblis, les paramètres pharmacocinétiques de DURAGESIC peuvent être modifiés en raison de réserves insuffisantes en tissus adipeux, d'atrophie musculaire ou d'altération de la clairance (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Par conséquent, il peut s'avérer approprié, en fonction de l'évaluation clinique, d'instaurer DURAGESIC à une dose inférieure à celle indiquée par les tables de conversion, ce qui pourrait inclure l'utilisation de la dose de 12 µg/h seule ou en association avec une autre dose, pourvu que le patient ait une tolérance acquise aux opioïdes (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Étant donné qu'il est recommandé de modifier la dose par petits paliers afin d'améliorer la tolérabilité au traitement opioïde, la concentration de 12 µg/h peut aussi être utilisée pour effectuer des ajustements posologiques vers le haut ou vers le bas (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Comme tous les patients recevant DURAGESIC, ces personnes devraient faire l'objet d'une surveillance étroite de la douleur ressentie et des événements indésirables, en particulier l'hypoventilation.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Études sur le cancer – Adultes

Essais ouverts et à double insu contre témoin actif

L'innocuité de DURAGESIC (système transdermique de fentanyl) a été évaluée chez 153 patients cancéreux et 357 patients en période postopératoire. La durée de l'emploi de DURAGESIC a varié parmi les cancéreux : 56 % des patients ont utilisé DURAGESIC pendant plus de 30 jours, 28 % pendant plus de quatre mois et 10 % pendant plus d'un an. Chez ces patients, les doses de DURAGESIC allaient de 25 µg/h à 600 µg/h. Les patients atteints de douleurs aiguës ont utilisé DURAGESIC pendant un à trois jours.

La dépression respiratoire, effet indésirable le plus grave, a été observée chez 3 patients cancéreux (2 %) et 13 patients en période postopératoire (4 %). L'hypotension et l'hypertension ont été respectivement observées chez 11 (3 %) et 4 (1 %) patients n'ayant pas de tolérance acquise aux opioïdes.

Essai contrôlé par placebo

Les événements indésirables survenus à une fréquence supérieure à celle observée sous placebo ont été identifiés lors d'un essai clinique de DURAGESIC (25 à 100 µg/h) contre placebo chez des patients cancéreux. Les patients ont été stabilisés sous morphine pendant sept jours et ceux d'entre eux qui ont obtenu un soulagement suffisant de la douleur (n = 131) sont passés alors sous DURAGESIC. Au cours de la période initiale de 15 jours d'ajustement posologique et de stabilisation sans insu, 43 patients en tout ont abandonné le traitement, dont quatre atteints de dyspnée, trois de nausées et un d'hallucinations sévères.

Cette période de stabilisation était suivie d'une période de neuf jours à double insu où les patients ont été randomisés soit pour continuer à prendre la dose de DURAGESIC atteinte pendant la stabilisation (n = 47), soit pour passer au placebo (n = 48). De la morphine d'appoint était mise à leur disposition. La dose médiane de DURAGESIC était de 50 µg/h. Au cours de cette période, les événements indésirables signalés par au moins un patient sous DURAGESIC (2,1 %) à une fréquence supérieure à celle observée sous placebo ont été des vomissements (4,3 % p/r à 0 %) et les événements suivants (chacun à 2,1 % p/r à 0 %) : abcès, vertige, hémorragie, douleur abdominale et ictère.

Études sur la douleur chronique non cancéreuse – Adultes

Les résultats concernant l'innocuité à partir de deux études primaires (FEN-INT-12, n = 248 patients et FEN-INT-13, n = 532 patients) sont présentés ci-dessous (pour plus de détails sur la méthodologie utilisée lors des études, voir *Monographie de produit, PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES, Études sur les douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC)*).

Résultats concernant l'innocuité

Des événements indésirables liés à la dépression respiratoire (soit la bradypnée, soit l'hypoventilation) ont été signalés chez trois (0,4 %) des 780 patients atteints de DCNC et ont causé l'abandon dans les trois cas.

Neuf morts sont survenues (toutes dans l'étude d'un an) : quatre étaient liées à des troubles cardiaques, trois à une pneumonie, une à un accident vasculaire cérébral et une au cancer.

Les taux d'abandon étaient de 16 % pour l'étude croisée d'un mois (FEN-INT-12) et de 43 % pour l'étude d'un an (FEN-INT-13).

Sur ces 780 patients, 149 (19 %) ont reçu DURAGESIC pendant moins d'un mois, 272 (35 %) ont reçu DURAGESIC pendant un à six mois, 137 (18 %) de six mois à un an, et 222 (28 %) ont continué le traitement pendant plus d'un an.

Parmi les patients qui ont complété l'étude d'un an (soit 301 des 530 patients retenus au départ), la dose moyenne à la fin des 12 mois était de 90,4 µg/h, 75 µg/h étant la dose la plus utilisée.

Événements indésirables les plus fréquents

Une relation de cause à effet entre les événements indésirables et l'utilisation de DURAGESIC n'a pas été établie dans tous les cas. Les événements indésirables le plus souvent observés pendant les études cliniques sur la douleur chronique non cancéreuse (sans tenir compte de leur relation de cause à effet) étaient : nausées ou vomissements, somnolence, constipation, sueurs, maux de tête, étourdissements, prurit et dépression.

Les autres effets indésirables se produisant chez > 1 % des patients et ayant un lien possible, probable ou très probable avec DURAGESIC sont :

Endroit d'application : réaction à l'endroit d'application

Ensemble de l'organisme : fatigue, douleur, malaise, asthénie, bouffées de chaleur, syndrome de sevrage, douleur dorsale, rigidité, sensation de changement de température

Système nerveux central et périphérique : tremblements, vertige, hypertension

Appareil digestif : sécheresse de la bouche, diarrhée, douleurs abdominales, dyspepsie

Fréquence et rythme cardiaques : palpitations

Système hépatique et biliaire : augmentation des enzymes hépatiques et de la gamma-glutamyl-transférase

Métabolisme et nutrition : perte de poids, augmentation de la LDH (lactico-déshydrogénase)

Psychisme : anorexie, anxiété, confusion, insomnie, nervosité, agitation, hallucinations, troubles de la concentration, labilité émotionnelle, amnésie

Système respiratoire : dyspnée

Peau et annexes cutanées : éruptions érythémateuses, problèmes cutanés

Études sur la douleur chronique – Pédiatrie

L'innocuité de DURAGESIC a été évaluée chez 293 patients pédiatriques (âgés de 18 ans et moins) souffrant d'une douleur chronique et ayant une tolérance acquise aux opioïdes, dont 63 ont reçu DURAGESIC pendant au moins deux mois. Environ 60 % des patients souffraient d'une douleur sous-jacente liée à un cancer. Le nombre de patients dans les groupes d'âge inférieurs étaient de : n = 2 patients < 2 ans; n = 65 patients de 2 ans à < 6 ans; n = 100 patients de 6 ans à < 12 ans. Les événements indésirables signalés le plus fréquemment, sans égard au lien causal, ont été les suivants : vomissements (14,3 %), nausées (11,6 %), constipation (9,2 %), prurit (8,2 %) et somnolence (5,8 %). Trois patients ont subi une dépression respiratoire dans les

96 heures suivant le début du traitement par DURAGESIC; deux de ces patients sont décédés. Ces décès étaient en partie attribuables à l'état pathologique sous-jacent. La fréquence respiratoire du troisième patient s'est rétablie après l'arrêt temporaire du traitement par DURAGESIC.

Des recommandations posologiques concernant l'innocuité et l'efficacité de DURAGESIC parmi cette population de patients n'ont pas été formulées en raison des considérations suivantes :

- i) la diversité des facteurs qui peuvent entraîner une exposition excessive à DURAGESIC chez les enfants comparativement aux adultes (y compris un poids corporel inférieur et une surface corporelle nettement différente, des différences au niveau des caractéristiques de la peau et un potentiel d'amplification, par rapport aux adultes, de l'influence des réserves lipidiques, de l'atrophie musculaire, de la fièvre et de la chaleur externe);
- ii) le caractère limité à la fois des données pharmacocinétiques (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers**) et des données sur l'exposition (voir ci-dessus).

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Au cours de l'expérience postcommercialisation, des décès dus à l'hypoventilation ont été signalés dans des cas d'usage inapproprié de DURAGESIC.

D'autres effets indésirables liés aux opioïdes comprennent : nausées, vomissements, constipation, hypotension, bradycardie, somnolence, maux de tête, confusion, hallucinations, euphorie, prurit, sueurs, tachycardie, paresthésie, dysfonction sexuelle et rétention urinaire.

Des réactions cutanées telles qu'éruptions, érythème et démangeaisons ont été signalées. En général, ces réactions disparaissent d'elles-mêmes dans les 24 heures ou après le retrait du patch.

De très rares cas de réaction anaphylactique ou anaphylactoïde ont été signalés, y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson, de constriction des voies aériennes, de gonflement, de choc anaphylactique et deux cas de décès dans les 24 heures suivant une réaction anaphylactique. Dans un des cas signalés, c'était l'aidant du patient qui avait éprouvé une dyspnée, de l'urticaire et un gonflement survenus dans les 10 minutes suivant l'application du patch au patient.

De rares cas de crises convulsives ont également été rapportés, dont des crises cloniques et tonico-cloniques. Dans deux cas, on a signalé un état végétatif ou un coma immédiatement après les convulsions.

Les symptômes de sevrage aux opioïdes tels que nausées, vomissements, diarrhée, anxiété et tremblements peuvent apparaître chez certains patients après la substitution de DURAGESIC à la place de leur analgésique opioïde précédent ou si le traitement est brutalement interrompu. Un syndrome de sevrage néonatal a été rapporté très rarement chez des nouveau-nés dont les mères avaient utilisé DURAGESIC de manière chronique durant la grossesse (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations particulières, Femmes enceintes**)

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Effets additifs d'autres dépresseurs du système nerveux central

Une hypoventilation, une hypotension, une sédation marquée ou un coma peuvent se développer lors de l'emploi concomitant avec d'autres dépresseurs du SNC (y compris d'autres opioïdes, les sédatifs ou les hypnotiques, les anesthésiques généraux, les phénothiazines et les tranquillisants). L'emploi concomitant de myorelaxants, d'antihistaminiques à effet sédatif ou de boissons alcoolisées peut entraîner des effets dépresseurs additifs. Quand on envisage une association thérapeutique, la dose de chaque agent doit être réduite d'au moins 50 %.

Interactions médicament-médicament

Inhibiteurs du CYP 3A4

Le fentanyl, médicament à clairance élevée, est métabolisé rapidement et largement, essentiellement par le système enzymatique du cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4); par conséquent, des interactions sont possibles lorsqu'on utilise DURAGESIC en association avec des agents qui influencent l'activité du CYP 3A4. La coadministration avec des agents inducteurs de l'isoenzyme 3A4 peut réduire l'efficacité de DURAGESIC. L'utilisation concomitante du fentanyl transdermique avec le ritonavir ou d'autres inhibiteurs du CYP 3A4 tels que kétoconazole, itraconazole, troléandomycine, clarithromycine, nelfinavir, néfazodone, vérapamil, diltiazem, amiodarone et érythromycine, peut entraîner une augmentation des taux sériques de fentanyl et causer ainsi une dépression respiratoire grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Usage concomitant d'inhibiteurs du CYP 3A4**). Ces circonstances demandent des soins particuliers et une observation du patient. L'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP 3A4 et de DURAGESIC n'est pas recommandée, à moins que le patient ne soit étroitement surveillé.

Inhibiteurs de la MAO

Une potentialisation marquée et imprévisible par les inhibiteurs de la MAO a été signalée avec les analgésiques opioïdes. Comme on n'a pas établi l'innocuité du fentanyl de ce point de vue, il est déconseillé de l'administrer à des sujets qui ont reçu des inhibiteurs de la MAO pendant les 14 jours précédents. Inversement, l'utilisation des inhibiteurs de la MAO n'est pas recommandée chez les patients qui ont reçu du fentanyl dans les 14 jours précédents.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Généralités

DURAGESIC (système transdermique de fentanyl) ne doit être prescrit que par des personnes qualifiées dans l'administration continue d'opioïdes puissants, dans le traitement de patients recevant des opioïdes puissants pour le soulagement de la douleur et

dans la détection et le traitement de la dépression respiratoire, y compris l'emploi des antagonistes des opioïdes.

Lors du passage à DURAGESIC, le patient doit avoir acquis une tolérance à une thérapie opioïde de puissance comparable à celle de la dose initiale prévue. L'utilisation de DURAGESIC chez des patients sans tolérance acquise aux opioïdes, ou ayant une tolérance insuffisante, pourrait entraîner une dépression respiratoire fatale.

Considérations posologiques

Les doses de DURAGESIC doivent être individualisées en fonction de l'état de chaque patient et doivent être réévaluées à intervalles réguliers après leur application. L'optimisation des doses en proportion avec le soulagement de la douleur de l'individu doit viser une administration régulière de la dose la plus faible de DURAGESIC qui procure une maîtrise constante de la douleur. La posologie doit être individualisée selon la réponse et la tolérance du patient. Le facteur le plus important à prendre en considération dans la détermination de la dose appropriée est le niveau de tolérance préexistante aux opioïdes. On recommande de prescrire des doses réduites de DURAGESIC aux patients âgés et aux autres groupes de patients cités sous **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

On n'a pas fait d'évaluation systématique de DURAGESIC comme analgésique opioïde initial dans le traitement de la douleur chronique. Dans le cadre d'essais cliniques, on a fait passer la plupart des patients à DURAGESIC alors qu'ils avaient déjà suivi un traitement opioïde avec lequel ils avaient obtenu une maîtrise de la douleur allant d'insuffisante à modérée avant le changement de médicament.

L'instauration du traitement par DURAGESIC chez des patients n'ayant pas de tolérance acquise aux opioïdes est contre-indiquée quelle que soit la dose (voir CONTRE-INDICATIONS). La dose initiale de DURAGESIC doit être obtenue à partir des tables de conversion figurant dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, et ne doit pas dépasser l'équivalent de la dose totale d'opioïdes que le patient reçoit lors du passage au patch. Il peut être approprié, en fonction de l'évaluation clinique, d'instaurer DURAGESIC à une dose inférieure à celle recommandée par les tables de conversion, ce qui pourrait inclure l'utilisation de la dose de 12 µg/h seule ou en association avec une autre dose, pourvu que le patient ait une tolérance acquise aux opioïdes (voir CONTRE-INDICATIONS).

En règle générale, la dose de 12 µg/h, qui permet de faire des augmentations posologiques plus petites que celles permises avec le patch de 25 µg/h, est destinée aux ajustements posologiques. (Pour l'équivalence en morphine orale aux fins des ajustements posologiques, voir Posologie recommandée et modification posologique, Ajustement de la dose, Paliers d'ajustement posologique.) Les tables de conversion (tableaux 1.1 et 1.2) ne comprennent pas la dose de 12 µg/h car celle-ci ne devrait pas être utilisée, en règle générale, comme dose de départ.

Les analgésiques opioïdes peuvent n'être que partiellement efficaces pour le soulagement de la douleur dysesthésique, de la névralgie postzostérienne, des douleurs pongitives, de la douleur

liée aux activités physiques et de certains types de maux de tête. Cela ne veut pas dire qu'on ne doit pas faire un essai probant d'analgésie opioïde chez ces patients, mais il peut devenir assez rapidement nécessaire de les orienter vers d'autres formes de traitement de la douleur.

DURAGESIC possède un potentiel élevé d'abus et de détournement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Usage concomitant d'inhibiteurs du CYP 3A4

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'isozyme 3A4 du cytochrome P450 (y compris ritonavir, kétoconazole, itraconazole, troléandomycine, clarithromycine, nelfinavir, néfazodone, vérapamil, diltiazem et amiodarone) avec DURAGESIC pourrait provoquer une augmentation de la concentration plasmatique de fentanyl et ainsi augmenter ou prolonger des effets indésirables médicamenteux ou entraîner une dépression respiratoire potentiellement fatale. L'utilisation concomitante de DURAGESIC avec des inhibiteurs puissants du CYP 3A4 demande une surveillance étroite pendant une période prolongée, ainsi que des ajustements posologiques en cas de nécessité (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Recommandations concernant la détermination de la dose de départ

Pédiatrie

L'utilisation de DURAGESIC chez les personnes de moins de 18 ans n'est pas recommandée, car les consignes posologiques pour l'utilisation sûre et efficace de DURAGESIC n'ont pas été établies pour cette population de patients. On a signalé des cas d'hypoventilation potentiellement fatale chez certains patients pédiatriques recevant DURAGESIC.

Adultes : Détermination de la dose initiale

Pour décider de la dose initiale de DURAGESIC, on fera particulièrement attention : 1) à la dose quotidienne, à la puissance et aux caractéristiques de l'opioïde que le patient prenait auparavant (par exemple, s'il s'agissait d'un agoniste pur ou d'un agoniste-antagoniste); 2) à la fiabilité des estimations de puissance relative utilisées pour calculer la dose requise de DURAGESIC (l'estimation de la puissance peut varier selon la voie d'administration); 3) au degré de tolérance du patient aux opioïdes; 4) à l'état général et médical du patient.

Lors du passage à DURAGESIC, le patient doit avoir acquis une tolérance à une thérapie opioïde de puissance comparable à celle de la dose initiale prévue. Il peut être approprié, en fonction de l'évaluation clinique, d'instaurer DURAGESIC chez certains patients à une dose inférieure à celle recommandée par les tables de conversion, ce qui pourrait faire appel à la dose de 12 µg/h. Les tables de conversion (tableaux 1.1 et 1.2) ne comprennent pas la dose de 12 µg/h car celle-ci devrait être utilisée, en règle générale, comme dose d'ajustement plutôt que comme dose de départ, sauf dans le cas de patients qui, en raison de leur état clinique, ont besoin de commencer le traitement à une dose inférieure à celle recommandée dans les tables de conversion. Une surestimation de la dose de DURAGESIC lors du changement de médicament opioïde peut entraîner un surdosage fatal dès la première dose. En raison de la demi-vie d'élimination moyenne de DURAGESIC (17 heures), un patient qui semble avoir subi un événement indésirable grave, y compris un cas de surdosage, devra faire l'objet d'un programme de

surveillance et de traitement pendant au moins 24 heures et jusqu'à la résolution de l'événement indésirable.

Conversion équianalgésique à partir des voies parentérale/orale

Pour faire passer des patients adultes d'opioïdes oraux ou parentéraux à DURAGESIC, utiliser le tableau 1.1.

Dans le cas d'un patient qui prend un opioïde ou une dose qui ne figure pas au tableau 1.1, on peut également procéder de la manière suivante :

1. Calculer les besoins en analgésiques des 24 heures précédentes exprimés en équivalent morphine.
2. À l'aide du tableau 1.2, convertir la dose équianalgésique de morphine de façon à obtenir la dose initiale recommandée de DURAGESIC. **Cette conversion recommandée est délibérément restreinte afin de réduire le risque de surdosage avec DURAGESIC.**

Pour administrer des doses supérieures à 100 µg/h, on peut appliquer plus d'un patch.

En raison de l'augmentation progressive des concentrations sériques de fentanyl au cours des 24 premières heures suivant l'application initiale du système, on ne peut pas faire l'évaluation initiale de l'effet analgésique maximal de DURAGESIC avant les premières 24 heures de port du système. Les patients devraient utiliser des analgésiques à action brève après l'application initiale du système, selon le besoin, en attendant d'atteindre une analgésie efficace avec DURAGESIC.

Patients âgés, cachexiques ou affaiblis : dose initiale

Chez les patients appartenant à ces populations, les paramètres pharmacocinétiques de DURAGESIC peuvent être modifiés en raison de réserves insuffisantes en tissus adipeux, d'atrophie musculaire ou d'altération de la clairance. Par conséquent, il peut être approprié, en fonction de l'évaluation clinique, d'instaurer DURAGESIC à une dose inférieure à celle indiquée par les tables de conversion, ce qui pourrait faire appel à la dose de 12 µg/h seule ou en association avec une autre dose, pourvu que le patient ait une tolérance acquise aux opioïdes (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Comme tous les patients recevant DURAGESIC, ces personnes devraient faire l'objet d'une surveillance étroite de la douleur ressentie et des événements indésirables, en particulier l'hypoventilation.

Ajustement de la dose

L'ajustement de la dose est la clef du succès d'un traitement analgésique par opioïdes. La conversion à partir de la dose quotidienne de morphine donne une valeur prudente comme dose initiale recommandée de DURAGESIC et 50 % des patients nécessiteront probablement une augmentation de la dose après l'application initiale de DURAGESIC. Si le soulagement de la douleur n'est pas suffisant sous la dose initiale, on augmentera la posologie trois jours plus tard. Toute autre augmentation posologique nécessaire sera apportée à six jours d'intervalle.

Première augmentation de la dose

On peut augmenter la dose initiale de DURAGESIC trois jours plus tard en se basant sur la dose quotidienne d'analgésiques d'appoint requise par le patient au cours du deuxième ou du troisième jour après l'application initiale.

Toute autre augmentation de la dose

Les médecins doivent se rappeler qu'il faut parfois attendre jusqu'à six jours après une augmentation de la dose de DURAGESIC pour que le patient atteigne l'état d'équilibre avec la nouvelle dose. Les patients devraient donc utiliser le patch à dose plus élevée deux fois de suite avant qu'on augmente davantage la dose en se basant sur l'utilisation quotidienne moyenne d'analgésiques d'appoint.

Paliers d'ajustement posologique

La posologie de DURAGESIC doit être individualisée en tenant compte du soulagement de la douleur et de la tolérance du patient. Les augmentations appropriées de la dose devraient être fonction de la dose quotidienne d'opioïdes d'appoint, en se basant sur la correspondance de 45 à 59 mg de morphine orale par 24 heures pour chaque augmentation de 12 µg/h de DURAGESIC. Par exemple, si à la fin de la période requise de 6 jours de port d'un patch à une nouvelle concentration, le patient utilise une dose moyenne quotidienne de 150 mg de morphine orale, l'augmentation de la dose de DURAGESIC recommandée serait de trois fois 12 µg/h, qui peut être obtenue en utilisant trois patches à 12 µg/h ou un patch à 25 µg/h avec un autre à 12 µg/h. L'utilisation du dosage de 12 µg/h dans le calcul des augmentations de la dose de DURAGESIC permet d'obtenir des augmentations plus petites lorsque nécessaire, c'est-à-dire des augmentations qui sont aussi près que possible de la quantité moyenne de morphine orale d'appoint que le patient prend. Il se peut que certains patients soient encore obligés de prendre de temps en temps des doses d'appoint d'un analgésique à courte durée d'action pour soulager les accès de douleur.

Traitement d'entretien

La majorité des patients ont un traitement d'entretien adéquat avec DURAGESIC toutes les 72 heures. Un petit nombre de patients n'obtiennent pas toujours une analgésie satisfaisante dans cet intervalle et peuvent nécessiter une nouvelle application toutes les 48 heures plutôt que toutes les 72 heures. En cas d'accès de douleur répétés vers la fin de l'intervalle posologique, il est probable qu'une augmentation de la dose soit nécessaire plutôt qu'une administration plus fréquente. Pour tenter de maintenir un schéma posologique de 72 heures, on devrait envisager d'augmenter la dose de DURAGESIC avant de modifier les intervalles entre les doses.

Certains patients peuvent nécessiter des méthodes additionnelles ou différentes d'administration d'opioïdes quand la dose de DURAGESIC est supérieure à 300 µg/h.

Diminution de la dose et arrêt du traitement avec DURAGESIC

Une fois que le soulagement d'une douleur sévère est acquis, on devrait périodiquement essayer de réduire la dose d'opioïde. La diminution de la dose ou l'arrêt total de l'analgésique opioïde peut être possible lorsqu'il y a des changements physiologiques ou une amélioration de l'état mental du patient.

Des symptômes de sevrage aux opioïdes tels que nausées, vomissements, diarrhée, anxiété et tremblements peuvent apparaître chez certains patients après une substitution d'opioïde ou une réduction de la dose. Pour les patients qui requièrent l'arrêt du traitement opioïde, une réduction progressive de la dose est recommandée, par petits paliers (p. ex. de 25 %), étant donné qu'on ignore à quelle dose l'opioïde peut être arrêté sans entraîner les signes et les symptômes du sevrage brusque (voir **Ajustement de la dose, Paliers d'ajustement posologique**).

Pour toute réduction posologique, il faut noter qu'après le retrait du système les concentrations sériques de fentanyl prennent 17 heures ou plus pour diminuer de 50 %.

Utilisation sécuritaire des tableaux 1.1 et 1.2

Quand on voudra adopter un autre opioïde, on retirera le système DURAGESIC et on ajustera la dose du nouvel analgésique en se basant sur le niveau de douleur indiqué par le patient jusqu'à ce qu'on obtienne une analgésie adéquate. **Les tableaux 1.1 et 1.2 ne doivent pas être utilisés pour obtenir la conversion de DURAGESIC vers d'autres thérapies opioïdes.** Étant donné que la conversion vers DURAGESIC donne des valeurs restreintes, l'utilisation des tableaux 1.1 et 1.2 pour faire la conversion vers d'autres thérapies opioïdes pourrait causer une surestimation de la dose du nouvel agent analgésique. Un surdosage du nouvel agent serait alors possible.

Tableau 1.1^{1, #} Guide de conversion des doses

Ce guide de conversion des doses est unidirectionnel et destiné à l'usage chronique.

Utiliser ce tableau uniquement pour passer d'autres opioïdes à DURAGESIC.

NE PAS utiliser ce tableau pour passer de DURAGESIC à d'autres opioïdes, car cela pourrait entraîner un surdosage et des effets toxiques.

Analgésique actuel	Dose quotidienne (mg/jour)						
	60-134	135-179	180-224	225-269	270-314	315-359	360-404
Morphine orale	30-66	67-90	91-111	112-134	135-157	158-179	180-202
Morphine IM/IV ²	30-66	67-90	91-112	113-134	135-157	158-179	180-202
Oxycodone orale	150-447	448-597	598-747	748-897	898-1047	1048-1197	1198-1347
Codéine orale	8-16	17-22	23-28	29-33	34-39	40-45	46-51
Hydromorphone orale	4,0-8,4	8,5-11,4	11,5-14,4	14,5-16,5	16,6-19,5	19,6-22,5	22,6-25,5
Hydromorphone IV ³	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Dose recommandée de DURAGESIC	25 µg/h	37 µg/h	50 µg/h	62 µg/h	75 µg/h	87 µg/h	100 µg/h

Dans le cas des patients qui prennent un opioïde ou une dose qui ne figure pas au tableau 1.1, utiliser la méthode de conversion présentée ci-dessus en consultant le tableau 1.2.

[#] Cette table de conversion ne comprend pas la dose de 12 µg/h car celle-ci ne doit généralement pas être utilisée comme dose de départ, sauf dans le cas de patients chez lesquels, en fonction de l'évaluation clinique, on considère qu'il est approprié d'instaurer le traitement à une dose inférieure à 25 µg/h; DURAGESIC est contre-indiqué à n'importe quelle dose chez des patients n'ayant pas de tolérance acquise aux opioïdes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

¹ **Étant donné que la conversion vers DURAGESIC donne des valeurs restreintes, il ne faut pas utiliser le tableau 1.1 pour faire la conversion vers d'autres thérapies opioïdes. L'utilisation du tableau 1.1 à cette fin pourrait causer une surestimation de la dose du nouvel agent analgésique. Un surdosage au nouvel agent serait alors possible (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Utilisation sécuritaire des tableaux 1.1 et 1.2**).**

² D'après l'expérience clinique chez des patients atteints d'une douleur chronique, le rapport de conversion de 10 mg de morphine parentérale revient à environ 20 ou 30 mg de morphine orale. Dans le tableau ci-dessus, le calcul est basé sur un rapport posologique parentéral/oral de 1/2. Pour certains patients, un rapport parentéral/oral de 1/3 (10 mg de morphine parentérale = 30 mg de morphine orale) pourrait être plus approprié. Au rapport de 1/3, les équivalents IM/IV respectifs des doses de DURAGESIC seraient les suivants :

Morphine IM/IV (mg/j) au rapport parentéral/oral de 1/3	20-44	45-60	61-75	76-90	91-104	105-119	120-134
Dose recommandée de DURAGESIC	25 µg/h	37 µg/h	50 µg/h	62 µg/h	75 µg/h	87 µg/h	100 µg/h

³ Le taux de conversion hydromorphe parentérale/orale est de 1/2 d'après l'expérience clinique chez des patients atteints d'une douleur chronique. Référence : Parental Drug Therapy Manual, Vancouver General Hospital, Pharmaceutical Sciences Clinical Services.

Tableau 1.2
Dose recommandée de DURAGESIC basée sur la dose quotidienne de morphine orale^{‡#}

Morphine orale par 24 h (mg/jour)	Dose de DURAGESIC (µg/h)
Ajustement de la dose	45 – 59
Dose initiale	12
	60-134
	135-179
	180-224
	225-269
	270-314
	315-359
	360-404
	405-494
	495-584
	585-674
	675-764
	765-854
	855-944
	945-1034
	1035-1124

[‡] Lors des essais cliniques, ces fourchettes de doses quotidiennes chroniques de morphine orale ont servi de base pour la conversion vers DURAGESIC. Voir **Posologie recommandée et modifications posologiques, Ajustement de la dose.**

[#] Cette table de conversion inclut la dose de 12 µg/h aux fins de l'ajustement posologique. La dose de 12 µg/h ne devrait pas être utilisée généralement comme dose de départ, sauf dans le cas de patients chez lesquels, en fonction de l'évaluation clinique, on considère qu'il est approprié d'instaurer le traitement à une dose inférieure à 25 µg/h; DURAGESIC est contre-indiqué à n'importe quelle dose chez des patients n'ayant pas de tolérance acquise aux opioïdes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Administration

Application du patch DURAGESIC

On doit appliquer DURAGESIC sur une peau non irritée et non irradiée, à un endroit plat comme la poitrine, le dos, le flanc ou le haut du bras. Si l'endroit choisi est recouvert de poils, on devrait les couper (et non pas les raser) avant l'application. Si l'endroit choisi doit être nettoyé avant l'application du système, on procédera au nettoyage à l'eau claire. Ne pas utiliser de savon, d'huile, de lotion, d'alcool ou tout autre agent qui pourrait irriter la peau ou en modifier les caractéristiques. Laisser la peau bien sécher avant d'appliquer le système.

On doit appliquer DURAGESIC sur la peau immédiatement après l'avoir retiré de sa pochette scellée. On ne doit pas modifier le système, le couper par exemple, de quelque manière que ce soit avant de l'appliquer. On appuiera fermement sur le système transdermique avec la paume de la main pendant 30 secondes, en s'assurant que le contact avec la peau est total, spécialement au niveau des bords du système.

Chaque système DURAGESIC peut être porté de façon continue pendant 72 heures. Un nouveau système devrait être appliqué sur un endroit différent de la peau après le retrait du système transdermique en place.

Comment se débarrasser de DURAGESIC

Le système usagé doit être plié de sorte que son côté adhésif adhère à lui-même, puis jeté dans les toilettes immédiatement après son retrait (voir **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**).

SURDOSAGE

Symptômes

Le surdosage de fentanyl se manifeste par une accentuation de ses effets pharmacologiques, le plus grave d'entre eux étant la dépression respiratoire.

Traitement

Les mesures à prendre immédiatement en cas de dépression respiratoire incluent le retrait de DURAGESIC (système transdermique de fentanyl) et la stimulation physique ou verbale du patient. Ces mesures peuvent être suivies de l'administration d'un antagoniste spécifique des opioïdes comme la naloxone. La dépression respiratoire liée à un surdosage peut durer plus longtemps que les effets de l'antagoniste des opioïdes (la demi-vie de la naloxone varie de 30 à 81 minutes). L'intervalle entre les doses d'antagoniste des opioïdes administré par voie i.v. doit être déterminé avec soin en raison du risque de renarcotisation après le retrait de DURAGESIC; l'administration répétée de naloxone peut être nécessaire. L'inversion de l'effet opioïde peut entraîner une reprise de douleur aiguë et la libération de catécholamines.

Si l'état clinique du patient le justifie, on établira et maintiendra la perméabilité des voies aériennes, en administrant de l'oxygène et en envisageant la ventilation assistée ou contrôlée au besoin; on mettra en place une sonde oropharyngée ou une canule endotrachéale. Si la dépression

respiratoire est associée à une rigidité musculaire, un myorésolutif i.v. peut être requis pour faciliter la ventilation assistée ou contrôlée. On s'assurera de maintenir la chaleur corporelle et un apport suffisant de liquides.

En cas d'hypotension marquée ou persistante, on doit envisager la possibilité d'une hypovolémie et la rectifier en administrant les liquides parentéraux appropriés.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pharmacodynamie

Le fentanyl est un analgésique opioïde qui agit surtout sur le récepteur μ -opioïde. Le fentanyl entraîne l'analgésie, la sédation, la dépression respiratoire, la constipation et la physico-dépendance, mais semble avoir un effet émétique moindre que les autres analgésiques opioïdes. Le fentanyl peut entraîner une rigidité musculaire, un myosis, une inhibition du réflexe de la toux, des changements d'humeur, une bradycardie, une bronchoconstriction.

À ses concentrations sanguines analgésiques, le fentanyl peut entraîner des nausées et des vomissements par stimulation directe de la zone bulbaire du vomissement. Ces nausées et ces vomissements sont nettement plus fréquents chez les patients ambulatoires que chez les patients alités, tout comme la syncope orthostatique.

Les opioïdes augmentent la tonicité et réduisent les contractions péristaltiques des muscles lisses de la voie gastro-intestinale. La prolongation du temps de transit gastro-intestinal qui en résulte pourrait expliquer l'effet constipant du fentanyl. Comme les opioïdes peuvent augmenter la pression dans les voies biliaires, certains patients souffrant de coliques biliaires peuvent présenter une aggravation de la douleur au lieu du soulagement recherché.

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 impériosités mictionnelles et, dans d'autres, une dysurie.

Aux posologies thérapeutiques, le fentanyl n'a en général pas d'effet majeur sur le système cardiovasculaire. Certains patients peuvent toutefois développer une hypotension orthostatique et une tendance à s'évanouir.

Les dosages d'histamine et les tests par intradermoréaction chez l'être humain indiquent que le fentanyl entraîne rarement une libération d'histamine. Des évaluations chez l'être humain n'ont indiqué aucune libération significative d'histamine avec des doses s'élevant jusqu'à 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

La concentration efficace minimale et la concentration à laquelle apparaissent des effets toxiques augmentent au fur et à mesure que la tolérance se développe. La vitesse de développement de la tolérance varie beaucoup d'un patient à l'autre.

Pharmacocinétique

DURAGESIC permet l'administration continue de fentanyl par voie générale pendant des périodes durant jusqu'à 72 heures. Le fentanyl est libéré selon le gradient de concentration existant entre la

solution saturée de médicament dans le réservoir du système et la concentration plus faible dans la peau.

Adultes

Absorption :

Après l'administration initiale de DURAGESIC, les concentrations sériques de fentanyl augmentent progressivement; elles se stabilisent en général entre 12 et 24 heures et restent relativement constantes pendant le reste de la période d'application de 72 heures. On obtient généralement les concentrations sériques les plus élevées de fentanyl entre 24 et 72 heures après la première application.

Les concentrations sériques de fentanyl obtenues sont proportionnelles au taux d'administration de DURAGESIC. En cas d'usage continu, les concentrations sériques de fentanyl augmentent progressivement au cours des premières applications. Après plusieurs périodes d'application consécutives de 72 heures, les concentrations atteignent et maintiennent un état d'équilibre sérique, qui est déterminé par les variations individuelles de la perméabilité de la peau et de la clairance du fentanyl (voir le tableau 1.3).

Chez les sujets normaux, les paramètres cinétiques du fentanyl à la suite de l'application d'un patch DURAGESIC de 100 µg/h ont été biologiquement équivalents avec ou sans recouvrement Bioclusive™ (film dermique de polyuréthane).

Tableau 1.3
Paramètres pharmacocinétiques du système transdermique de fentanyl chez les adultes

	Concentration maximale moyenne (ÉT) C_{max} (ng/ml)	Délai moyen (ÉT) jusqu'à concentration maximale T_{max} (h)
DURAGESIC 12 µg/h	0,3 (0,2)	27,5 (9,6)
DURAGESIC 25 µg/h	0,6 (0,3)	38,1 (18,0)
DURAGESIC 50 µg/h	1,4 (0,5)	34,8 (15,4)
DURAGESIC 75 µg/h	1,7 (0,7)	33,5 (14,5)
DURAGESIC 100 µg/h	2,5 (1,2)	36,8 (15,7)

Après le retrait de DURAGESIC, les concentrations sériques de fentanyl baissent progressivement, à raison d'environ 50 % sur une période approximative de 17 heures (extrêmes de 13 et 22 heures). L'absorption continue du fentanyl à partir de la peau explique que le médicament disparaît du sérum plus lentement qu'après une perfusion i.v., la demi-vie apparente étant de 3 à 12 heures dans ce dernier cas.

Distribution : Le volume de distribution moyen du fentanyl est de 6 litres/kg (extrêmes de 3 et 8 litres/kg; n = 8). La clairance moyenne chez les patients subissant diverses interventions chirurgicales est de 46 litres/h (extrêmes de 27 et 75 litres/h; n = 8). Les valeurs moyennes des fractions non liées de fentanyl dans le plasma sont estimées entre 13 et 21 %.

Métabolisme : La peau ne semble pas métaboliser le fentanyl administré par voie transdermique. Le fentanyl est essentiellement métabolisé dans le foie. Chez l'être humain, ce médicament est surtout métabolisé par N-désalkylation en norfentanyl et autres métabolites inactifs.

Excrétion : Environ 75 % d'une dose i.v. de fentanyl est excrétée dans l'urine, surtout sous forme de métabolites; moins de 10 % de la dose est éliminée sous forme inchangée. Environ 9 % de la dose est retrouvée dans les selles, principalement sous forme de métabolites.

Populations et états pathologiques particuliers

Patients pédiatriques de moins de 18 ans : Lors d'une étude pharmacocinétique chez des patients sans tolérance acquise aux opioïdes, huit enfants âgés de 1,5 à 5 ans qui utilisaient un patch de 25 µg/h ont été comparés à huit adultes qui utilisaient un patch de 50 µg/h. La « dose par poids corporel moyen » (µg/h/kg) comparative a été de 1,67 chez les enfants par rapport à 0,67 chez les adultes. La C_{max} moyenne était 50 % plus élevée chez les enfants et l'ASC environ 25 % plus élevée. Le T_{max} moyen et la demi-vie moyenne étaient plus courts (à environ 50 % et 75 % respectivement des valeurs chez les adultes). Chez six des huit enfants, il n'y a pas eu de plateau apparent de concentration plasmatique. En ajustant par rapport au poids corporel ou à la surface corporelle, la clairance chez les sujets pédiatriques a été plus élevée d'environ 20 à 40 % que chez les adultes.

L'analyse des données pharmacocinétiques des populations pédiatriques montre que la variabilité des valeurs d'ASC et de C_{max} du fentanyl à l'état d'équilibre (C_{ss}) était en corrélation avec les variations des valeurs de surface corporelle observées chez les sujets. On prévoit qu'une augmentation de la surface corporelle de 0,1 m² se traduira par une élévation de 4,8 % pour la clairance et une baisse de 4,6 % pour la C_{ss} .

Des recommandations posologiques concernant l'innocuité et l'efficacité de DURAGESIC parmi cette population de patients n'ont pas été formulées en raison des considérations suivantes :

- i) la diversité des facteurs qui peuvent entraîner une exposition excessive à DURAGESIC chez les enfants comparativement aux adultes (y compris un poids corporel inférieur et une surface corporelle nettement différente, des différences au niveau des caractéristiques de la peau, et un potentiel d'amplification, par rapport aux adultes, de l'influence des réserves lipidiques, de l'atrophie musculaire, de la fièvre et de la chaleur externe);
- ii) le caractère limité à la fois des données pharmacocinétiques (voir ci-dessus) et des données sur l'exposition (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques, Études sur la douleur chronique – Pédiatrie**).

Patients âgés ou affaiblis : Chez les patients âgés, cachexiques ou affaiblis, les paramètres pharmacocinétiques de DURAGESIC peuvent être modifiés en raison de réserves insuffisantes en tissus adipeux, d'atrophie musculaire ou d'altération de la clairance. La clairance du fentanyl peut être réduite et la demi-vie terminale peut être prolongée (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Insuffisance hépatique : Aucune donnée disponible.

Insuffisance rénale : Aucune donnée disponible.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Lorsque conservé dans la pochette scellée, entre 15 et 25 °C, DURAGESIC (système transdermique de fentanyl) demeure stable pendant deux ans après la date de fabrication. Ne pas réfrigérer ni congeler.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

DURAGESIC (système transdermique de fentanyl) doit être gardé hors de la portée des enfants avant et après son utilisation.

Les patchs DURAGESIC ne doivent pas être divisés, coupés ou endommagés de quelque façon que ce soit, car cela entraîne une libération non contrôlée du fentanyl.

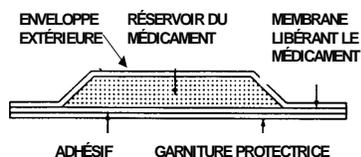
Le système usagé doit être plié de sorte que son côté adhésif adhère à lui-même, puis jeté dans les toilettes immédiatement après son retrait. Si le gel contenu dans le réservoir du médicament entre accidentellement en contact avec la peau, la région atteinte doit être lavée à l'eau claire. Ne pas utiliser de savon, d'alcool ou d'autres solvants pour enlever le gel parce qu'ils peuvent augmenter la capacité du médicament à traverser la peau. Les patients devraient se débarrasser de tous les systèmes non utilisés dès qu'ils ne sont plus requis en les retirant de leur pochette protectrice et en les jetant dans les toilettes.

Il faut se laver les mains, à l'eau seulement, après avoir appliqué ou retiré un patch.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

DURAGESIC (système transdermique de fentanyl) est un patch qui permet d'administrer le fentanyl, un puissant analgésique opioïde, par voie générale en continu pendant une période de 72 heures.

DURAGESIC est un dispositif transparent rectangulaire qui comprend une pellicule protectrice et quatre épaisseurs fonctionnelles. En allant de la surface externe vers la surface adhérent à la peau, ces épaisseurs sont : 1) une enveloppe extérieure impénétrable en polyester/éthylène-acétate de vinyle (EVA); 2) un réservoir renfermant le fentanyl et de l'alcool à 95 % USP, gélifiés avec de l'hydroxyéthylcellulose et de l'eau purifiée; 3) une membrane en copolymère EVA qui contrôle le taux de libération du fentanyl vers la surface cutanée; 4) une couche d'adhésif au silicone. La garniture protectrice détachable en FCD-polyester qui recouvre la couche d'adhésif doit être enlevée pour permettre d'appliquer le système.



DURAGESIC est offert en cinq concentrations différentes. Chaque système porte mention d'un flux nominal qui représente la quantité moyenne de médicament entrant dans la grande circulation par heure à travers une peau typique. L'ingrédient actif du système est le fentanyl. La quantité de fentanyl libérée par chaque système par heure est proportionnelle à la surface de contact (25 µg/h par 10 cm²). Les systèmes de 5, 10, 20, 30 et 40 cm² sont conçus pour libérer 12, 25, 50, 75 ou 100 µg/h de fentanyl dans la grande circulation, ce qui représente respectivement environ 0,3; 0,6; 1,2; 1,8 ou 2,4 mg par jour. Les autres ingrédients sont pharmacologiquement inactifs. La composition par surface unitaire du système est identique pour tous les formats. Une quantité d'alcool inférieure à 0,2 ml est libérée du système pendant la période d'emploi de 72 heures.

Le contenu total en fentanyl et la taille de chaque présentation sont indiqués ci-dessous.

Tableau 1.4

Dose^a (µg/h)	Format, ou surface active (cm²)	Contenu en fentanyl (mg)
12 ^b	5	1,25
25	10	2,5
50	20	5
75	30	7,5
100	40	10

^a Taux nominal de libération par heure

^b Le taux nominal de libération est de 12,5 (µg/h)

DURAGESIC est présenté sous la forme de paquets contenant cinq systèmes en pochettes individuelles.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

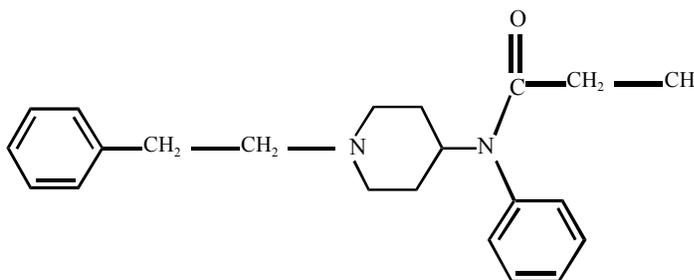
Substance pharmaceutique

Nom propre : fentanyl base

Nom chimique : N-phényl-N-(1-2-phényléthyl-4-pipéridyl)propanamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₂H₂₈N₂O, 336,46

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le fentanyl base est une poudre cristalline blanche à blanc légèrement crème dont le point de fusion varie de 84 à 86 °C. Il est très légèrement soluble dans l'eau (0,16 mg/ml), légèrement soluble dans une solution tamponnée neutre (1,2 mg/ml), franchement soluble dans l'éthanol, l'acétonitrile et le chlorure de méthylène. Le coefficient de partage n-octanol/eau est de 860/1. Le pKa est de 8,4.

ESSAIS CLINIQUES

Études sur le cancer – Adultes

Au cours de la phase de précommercialisation, des études cliniques ont été réalisées auprès de 153 patients pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de DURAGESIC (système transdermique de fentanyl) comme traitement de la douleur due au cancer. Il s'agissait d'études ouvertes, à l'exception d'un essai incorporant une phase à permutation randomisée et à double insu (DURAGESIC versus placebo) chez 46 patients. Les doses utilisées dans ces études variaient de 25 à 600 µg/h. Les patients ont utilisé DURAGESIC de façon continue pendant une période durant jusqu'à 866 jours; 56 % ont reçu DURAGESIC pendant plus de 30 jours, 28 % pendant plus de quatre mois et 10 % pendant plus d'un an. Les résultats de ces études ont démontré que : 1) on obtenait une analgésie satisfaisante chez la majorité des patients; 2) DURAGESIC était accepté par les patients cancéreux, leurs aidants et leurs médecins.

Depuis le lancement de DURAGESIC, d'autres études ont été réalisées auprès d'environ 350 patients présentant des douleurs chroniques dues au cancer, dans le but de confirmer les conclusions antérieures. Dans la plus grande d'entre elles, une étude canadienne de surveillance postcommercialisation portant sur 199 patients, on a observé une réduction de la sévérité de la douleur et une amélioration du soulagement de la douleur et du bien-être pour les 127 patients chez lesquels on a pu évaluer l'efficacité du traitement. On a également observé une préférence des patients pour DURAGESIC par rapport à leur traitement analgésique antérieur. Chez ces patients, la durée moyenne du traitement a été de 68 jours (extrêmes de 17 et 118 jours). La dose moyenne pour l'ensemble des sujets de l'étude a augmenté de 51 µg/h au début de l'étude jusqu'à 128 µg/h à la fin du traitement.

Études sur les douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC) – Adultes

L'innocuité de DURAGESIC a été évaluée à partir de cinq études cliniques auprès de 908 patients atteints de douleurs chroniques. Les douleurs étudiées étaient d'origine dorsale ou neuropathique ou des douleurs associées au sida. Une des deux études primaires était une étude ouverte à bras unique d'une durée d'un an chez 530 patients (FEN-INT-13) et l'autre, une étude croisée ouverte, utilisant la morphine à libération lente comme comparateur, d'une durée de deux mois chez 250 patients (FEN-INT-12). Dans les deux études, des douleurs neuropathiques et nociceptives étaient présentes chez 50 % et 71 % des patients respectivement. La douleur était le plus souvent présente dans le bas du dos (43 % des patients) ou au niveau des membres inférieurs (22 %). Les systèmes le plus souvent responsables de la douleur étaient le système nerveux (45 %) et le système musculosquelettique et les tissus conjonctifs (43 %). On a signalé le plus souvent des étiologies dégénératives mécaniques (38 %) ou d'origine traumatique (26 %). Les patients étaient âgés de 22 à 88 ans, l'âge médian étant de 49 ans. Les patients avaient souffert de douleurs chroniques pendant une durée médiane de six ans et avaient signalé qu'une posologie quotidienne stable d'opioïdes leur avait donné un contrôle au moins modéré de la douleur pendant les sept jours précédents. Voir **EFFETS INDÉSIRABLES**, **Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques** pour plus d'information sur les profils d'innocuité de ces deux études.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Le fentanyl exerce un effet analgésique opioïde typique. Les résultats d'études sur les animaux ont permis de définir cette activité.

Le fentanyl a été efficace dans le test d'Haffner avec pincement de queue chez les souris; ce test est utilisé pour détecter l'activité analgésique opioïde. La DE₅₀ du fentanyl a été calculée à 0,08 mg/kg par voie s.c. et celle de la morphine à 15 mg/kg par voie s.c. L'entrée en action de l'effet analgésique a été observée après quatre minutes avec le fentanyl et l'effet a duré 30 minutes.

L'activité du composé a été établie avec le test de retrait de la queue chez les rats, test qui mesure le temps requis pour qu'un rat retire sa queue d'un bain d'eau chauffé à 55 °C. Le fentanyl administré par voie sous-cutanée s'est révélé 269 fois plus puissant que la morphine; son entrée en action a été plus rapide et son effet plus bref que celui de la morphine.

Le fentanyl a produit l'analgésie chez des lapins, comme l'a indiqué l'absence de désynchronisation de l'EEG après application d'une stimulation douloureuse au nerf trijumeau. La dépression du système d'activation corticale a été mise en évidence par l'augmentation des potentiels corticaux observés après l'administration du fentanyl.

De faibles concentrations de fentanyl ont déplacé la courbe de dissociation de l'oxygène vers la gauche alors que des concentrations élevées se sont révélées sans effet.

Le fentanyl, comme d'autres analgésiques opioïdes puissants, entraîne la rigidité des muscles squelettiques. Cette rigidité musculaire peut être inhibée ou inversée par la succinylcholine. On a établi que le fentanyl n'a pas d'effet sur la transmission neuromusculaire chez les chats anesthésiés.

L'interaction du fentanyl avec le diazépam et le pancuronium a été étudiée chez le chien anesthésié. Le fentanyl administré seul à une dose de 0,5 mg/kg i.v. a réduit la fréquence cardiaque, le débit cardiaque et la tension artérielle chez ces animaux. L'administration du diazépam à raison de 0,5 mg/kg i.v. après le fentanyl a entraîné une certaine inversion de la baisse de la fréquence et du débit cardiaques. L'administration ultérieure de pancuronium a complètement inversé la réduction de la fréquence cardiaque, du débit cardiaque et de la tension artérielle. Une baisse du débit cardiaque et de la tension artérielle entraîne à son tour une baisse de la pression et du flux sanguins pulmonaires.

Le fentanyl a été administré à des chiens anesthésiés à des posologies de plus en plus importantes allant de 0,002 à 0,16 mg/kg i.v. Ces doses n'ont entraîné aucun changement de la pression ventriculaire gauche. Des doses s'élevant jusqu'à 0,03 mg/kg ont augmenté la dp/dt maximale du ventricule gauche, la fréquence cardiaque et la postcharge cardiaque. Des doses plus élevées ont réduit l'index pression-temps et la consommation d'oxygène par le myocarde d'environ 30 %. Des doses plus élevées de fentanyl, administrées rapidement, ont produit une chute de la tension artérielle périphérique moyenne.

De plus, d'autres études réalisées auprès de chiens anesthésiés démontrent que le fentanyl réduit la production de lactate dans le ventricule ischémique. Cette baisse de la production de lactate myocardique indique que le composé a réduit la demande en oxygène du myocarde. La dynamique cardiovasculaire n'est pas altérée chez le chien anesthésié recevant des doses élevées de fentanyl ou de fentanyl en association avec du protoxyde d'azote.

Chez le chat anesthésié, le fentanyl a produit un effet inhibiteur sur le système sympathique central, le principal site d'action étant le bulbe rachidien.

Le fentanyl, administré à des fibres isolées du faisceau de Purkinje et du muscle ventriculaire du chien, n'a pas influencé les potentiels transmembranaires cardiaques.

Le fentanyl administré à raison de 0,05 mg/kg i.v. à des chiens anesthésiés présentant une occlusion coronarienne expérimentale a entraîné une baisse marquée de la fréquence cardiaque, de la dp/dt maximale du ventricule gauche et du débit cardiaque. Ces effets ont été inversés par

l'administration d'atropine. Le fentanyl a été efficace dans la prévention de la fibrillation ventriculaire chez ces animaux.

Des injections intra-artérielles de doses de fentanyl de 0,01 et 0,05 mg à des chiens anesthésiés n'ont pas modifié la circulation sanguine dans l'artère fémorale. L'injection intra-artérielle de 0,2 mg de fentanyl a entraîné une baisse de la résistance vasculaire indiquant que des doses plus élevées du composé ont un effet vasodilatateur.

Chez les chiens anesthésiés, le fentanyl a produit une baisse significative des paramètres de pression artérielle pulmonaire sans modifier de façon significative la résistance ou la compliance vasculaires des poumons. Cette baisse de la pression artérielle pulmonaire causée par le fentanyl est due à une diminution du flux sanguin pulmonaire lui-même lié à une réduction du débit cardiaque et de la pression artérielle moyenne.

Chez les souris, le fentanyl a entraîné une augmentation de l'activité motrice spontanée, de la réaction au test Straub de la queue, de la tonicité musculaire, de la dépression respiratoire et des convulsions.

Chez les chiens, le fentanyl a entraîné une baisse de l'activité motrice, une ataxie, une diminution des réactions aux stimulations auditives et douloureuses, une dépression respiratoire, la salivation et la défécation. La nalorphine à raison de 1 mg/kg i.v. a entraîné une inversion immédiate de la dépression centrale due au fentanyl, ce qui indique que le composé a bien agi comme un opioïde.

Le fentanyl a eu un effet constipant chez les souris. À des doses analgésiques à peu près équivalentes, la morphine semblait avoir un effet constipant plus marqué.

Chez les cobayes, le fentanyl a un effet spasmogène sur le sphincter d'Oddi.

Pharmacologie humaine

La pharmacocinétique du système transdermique de fentanyl a été déterminée dans le sérum de patients ayant subi des interventions chirurgicales, à l'aide de radio-immunosondes et de spectrophotométrie de masse en phase gazeuse. L'évolution des concentrations sériques de fentanyl avec le temps a été établie pendant l'application et après le retrait du système transdermique de fentanyl lorsqu'appliqué pendant 24 heures, appliqué chaque jour pendant trois jours, et laissé en place pendant une période de 72 heures.

Après l'application initiale du système, on observe un délai de 1 à 2 heures avant de pouvoir détecter des concentrations sériques de fentanyl (0,2 mg/ml). Les concentrations sériques de fentanyl augmentent de façon progressive et se stabilisent en général après 12 à 24 heures. La quantité de médicament administré par le système transdermique de fentanyl est proportionnelle au format du système. L'absorption du fentanyl continue tout au long de l'intervalle de 72 heures. La cinétique sérique du fentanyl est linéaire dans la gamme posologique étudiée (25 à 100 µg/h) et ne change pas avec des doses multiples.

Après le retrait du système, les concentrations sériques de fentanyl baissent progressivement et diminuent d'à peu près 50 % en 17 heures environ. La continuation de l'absorption du fentanyl à

partir de la peau explique la disparition plus lente du médicament dans le sérum qu'après une perfusion i.v., la demi-vie apparente étant de sept heures dans ce dernier cas. La biodisponibilité du fentanyl administré par voie transdermique est de 92 %.

Comme les autres analgésiques opioïdes, le fentanyl entraîne une dépression respiratoire qui peut durer plus longtemps que l'effet analgésique. Sa durée absolue ne peut pas être spécifiée parce qu'elle varie considérablement en fonction de plusieurs facteurs, comme l'importance et le nombre des doses, la méthode d'administration, l'état physique du patient, la prise d'autres médicaments le cas échéant, et les paramètres de la fonction respiratoire observés. On a toutefois signalé que, par comparaison avec la mépéridine ou la morphine administrées à des doses entraînant des degrés similaires de dépression respiratoire, on note un début d'action et un effet de pointe plus rapides avec le fentanyl; de plus, les paramètres observés retrouvent leurs niveaux initiaux, ou s'en rapprochent, plus rapidement.

Les effets du fentanyl sur la ventilation, lorsqu'administré à des doses thérapeutiques allant de 0,75 ng/ml à 3,0 ng/ml, ont été évalués chez des volontaires en bonne santé. La concentration en CO₂ en fin d'expiration a augmenté et la courbe de réponse ventilatoire au CO₂ a été moins marquée au fur et à mesure que la concentration de fentanyl augmentait. À des concentrations sériques équianalgésiques, on n'a pas noté de différences significatives entre les effets de l'alfentanil, de la morphine et du fentanyl sur la ventilation.

Le fentanyl peut entraîner une rigidité des muscles squelettiques, dont l'apparition est liée essentiellement à la vitesse de l'injection intraveineuse.

Dans de rares cas, on a signalé une bronchoconstriction associée à l'emploi de fentanyl i.v. Il a été suggéré que cet effet se voit habituellement chez des patients à tendance allergique, comme ceux souffrant d'asthme bronchique, et peut être attribué à la libération d'histamine.

De façon générale, le fentanyl semble n'entraîner que des effets minimaux sur le système cardiovasculaire. On note une tendance à la bradycardie passagère. Il peut y avoir une hypotension, en particulier après l'administration de protoxyde d'azote à des patients non stressés. On a cependant remarqué la stabilité relative de la fonction cardiovasculaire chez les sujets subissant une intervention chirurgicale, même en mauvais état physique, et recevant des doses modérées à élevées; on a également noté qu'on pouvait changer la position de ces patients sans altérer la tension artérielle de façon significative.

Des observations sur le développement de réactions œdémateuses à l'endroit de l'injection et des dosages de l'histamine plasmatique indiquent que le fentanyl entraîne rarement la libération d'histamine. Il risque donc peu d'entraîner l'hypotension attribuée à ce phénomène sous l'effet d'opioïdes.

Chez l'être humain, le fentanyl semble être associé à une activité émétique minimale et ces observations sont compatibles avec les résultats notés lors des études animales. Mais les données provenant d'études cliniques peuvent être difficiles à interpréter étant donné qu'elles sont sujettes aux distorsions introduites par des facteurs comme l'intervention réalisée et les autres médicaments utilisés.

TOXICOLOGIE

On a administré le fentanyl par voie orale, intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée, de façon aiguë ou subaiguë, à des rats, des souris, des cobayes, des hamsters et des chats. Les animaux de laboratoire tolèrent des doses relativement élevées de fentanyl par comparaison avec les doses recommandées chez l'être humain (en général pas plus de 0,002 à 0,005 mg/kg).

Toxicité aiguë

Les déterminations des DL₅₀ i.v. ont révélé que le rat et le cobaye, avec une DL₅₀ de 2 à 3 mg/kg, étaient les espèces les plus sensibles parmi celles testées. Les souris et les chiens ont été plus résistants, avec des DL₅₀ variant de 11 à 14 mg/kg. Les déterminations des DL₅₀ i.m. ont indiqué que le rat était l'espèce la plus sensible, avec une DL₅₀ de 1 mg/kg, et le hamster l'espèce la plus résistante, avec une DL₅₀ de 65 mg/kg.

Toxicité subaiguë chez les rats

L'administration répétée de fentanyl par voie intramusculaire (à raison de 0; 0,1 ou 0,4 mg/kg/jour) et par voie intraveineuse (à raison de 0; 0,01; 0,02; 0,03; 0,05 ou 0,075 mg/kg/jour) pendant quatre semaines n'a eu aucun effet sur les paramètres hématologiques, la consommation alimentaire, l'examen macroscopique ou microscopique, à l'exception d'une irritation locale aux points d'injections intramusculaires. L'administration intramusculaire a été associée à une faible incidence de mortalité; l'administration intraveineuse de 0,03 mg/kg/jour et plus a entraîné une mortalité.

L'administration orale de fentanyl à des doses de 5, 10, 20, 40, 80, 160 ou 320 mg/kg/jour pendant 14 jours a entraîné une mortalité à partir de 10 mg/kg/jour. On a observé que les survivants avaient des urines et des selles diarrhéiques sanguinolentes, mais ces symptômes ont disparu au cours de la deuxième semaine de traitement.

Toxicité subaiguë chez les chiens

L'administration intramusculaire de 0; 0,1 ou 0,4 mg/kg/jour de fentanyl pendant quatre semaines n'a pas entraîné d'effet significatif sur les paramètres hématologiques, le poids corporel, le poids des organes ou les examens macroscopique et microscopique. L'administration intraveineuse de 0,1; 0,3 ou 1,0 mg/kg/jour pendant quatre semaines n'a pas entraîné de mortalité ni de lésions macroscopiques marquées.

Les signes physiques associés au traitement intraveineux ont inclus une baisse légère du poids corporel, une sédation, une hypercapnie et une baisse de la consommation alimentaire à tous les niveaux posologiques, ainsi que des convulsions, surtout avec la dose la plus élevée. De plus, les chiens recevant la dose la plus élevée ont présenté certains signes hépatiques (légère cholestase et cytoplasme granulaire dans les hépatocytes) et rénaux (cylindres granuleux dans les tubules collecteurs ou vacuolisation), qui pouvaient être liés au médicament; aucune de ces lésions n'a cependant été considérée grave ou irréversible.

Études sur l'irritation des tissus

Les études sur l'irritation des tissus ont établi que le système transdermique de fentanyl a entraîné une légère irritation cutanée et que son pouvoir allergisant est très faible ou inexistant.

Lors d'études réalisées avec des lapins ayant reçu le fentanyl transdermique pendant 28 et 90 jours, les expérimentateurs n'ont noté aucune différence entre les trois groupes suivis (groupe témoin, groupe recevant un placebo et groupe recevant le fentanyl) pour ce qui est des paramètres hématologiques, de la biochimie sanguine ou des évaluations histologiques de la peau et des autres tissus.

Tératologie

Des rats adultes d'une sous-souche Wistar ont été utilisés dans des études qui visaient à déterminer les effets tératologiques possibles du fentanyl sur les rates et leurs petits. Trois générations successives ont reçu du fentanyl par voie sous-cutanée pendant les 21 premiers jours de gestation, à raison de 0,04; 0,08; 0,16 ou 0,31 mg/rat/jour. Aucune anomalie congénitale n'a été observée dans les groupes expérimentaux, mais on a observé une baisse proportionnelle à la dose administrée de la survie des femelles, de la survie *in utero* et de la taille et du poids moyens des portées. Un léger retard de la parturition et une plus forte mortalité des nouveau-nés ont également été observés chez les rates traitées avec du fentanyl.

Mutagénicité

Le fentanyl a donné des résultats négatifs au test d'Ames, au test de synthèse non programmée de l'ADN et au test de transformation des cellules de mammifères. Le fentanyl n'a pas entraîné d'aberrations chromosomiques *in vitro* dans les lymphocytes humains ni dans les cellules ovariennes de hamster chinois, que ce soit en la présence ou en l'absence d'une source métabolique exogène.

Dans le test du lymphome de souris L5178Y, le fentanyl s'est révélé non génotoxique sans activation. Avec activation, le fentanyl à des concentrations de 37 µg/ml et plus a fait ressortir des fréquences de mutation supérieures aux niveaux observés dans le groupe témoin; ces concentrations sont environ 2 000 fois plus importantes que les niveaux plasmatiques observés avec le système transdermique de fentanyl utilisé en pratique clinique.

RÉFÉRENCES

Études précliniques

1. Daskalopoulos N, Laubie M, Schmitt H. Localization of the central sympatho-inhibitory effect of a narcotic analgesic agent, fentanyl, in cats. *Eur J Pharmacol* 1975;33:91-97.
2. Freye E. Cardiovascular effects of high dosages of fentanyl, meperidine and naloxone in dogs. *Anesth Analg* 1974;53:40-47.
3. Gardocki JF, Yelnosky J. A study of some of the pharmacologic actions of fentanyl citrate. *Toxic Appl Pharmacol* 1964;6:48-62.
4. Jageneau AHM, van Gerven W, Kruger R, van Belle H, Reneman RS. An improved animal model for studying the effect of drugs on myocardial metabolism during ischemia. Dans : *Recent Advances in Studies on Cardiac Structure and Metabolism*, vol. 10, sous la direction de Roy PE et Rona G. University Park Press, Baltimore, 1975;10:331-341.
5. Janssen PAJ, Niemegeers CJE, Dony JGH. The inhibitory effect of fentanyl and other morphine-like analgesics on the warm water induced tail withdrawal reflex in rats. *Arzneim.-Forsch* 1963;13:502-507.
6. Liu WS, Bidway AV, Stanley TH, Isern-Amaral J. Cardiovascular dynamics after large doses of fentanyl and fentanyl plus N₂O in the dog. *Anesth Analg* 1976;55:168-172.
7. Liu WS, Bidway AV, Stanley TH, Loeser EA, Bidway V. The cardiovascular effects of diazepam and of diazepam and pancuronium during fentanyl and oxygen anesthesia. *Can Anaesth Soc J* 1976;23:395-403.
8. Petty C, Bageant T. The effect of morphine, meperidine, fentanyl and naloxone on the oxyhemoglobin dissociation curve. *J Pharmacol Exp Ther* 1974;190:176-179.
9. Wojtczak J, Beresewicz A. Electrophysiological effects of the neuroleptanalgesic drugs on the canine cardiac tissue. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1974;286:211-220.
10. Zattoni J, Giunta F. Behavioral and electroencephalographic changes induced by a new synthetic morphine-like analgesic in the rabbit. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1964;40:1491-1501.

Études cliniques

11. Allen GD, Meyer RA. An evaluation of the analgesic activity of meperidine and fentanyl. *Anesth Progr* 1973;20:72-75.
12. Ahmedzai S, Brooks D *et al.* Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. *J Pain Symptoms Management* 1997;13:254-261.
13. Andrews CJH, Prys-Roberts C. Fentanyl - a review. *Clin Anesthesiol* 1983;1:97-122.
14. Caplan RA, Southam M. Transdermal drug delivery and its application to pain control. *Adv Pain Res* 1990;14:233-240.
15. Duthie DJR, Rowbotham DJ, Wyld R, Henderson PD, Nimmo WS. Plasma fentanyl concentrations during transdermal delivery of fentanyl to surgical patients. *Br J Anaesth* 1988;60:614-618.
16. Ferrari HA, Gorten RJ, Talton IH, Canent R, Goodrich JK. The action of droperidol and fentanyl on cardiac output and related hemodynamic parameters. *Southern Med J* 1974;67:49-53.
17. Foley K. The treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 1985;313(2):84-95.
18. Foley KM. Dans : Cancer, Principles and Practice of Oncology, 4^e édition, sous la direction de VT Devita Jr, S Hellman et SA Rosenberg. JB Lippincott Co., Philadelphie, 1993;2417-2448.
19. Gourlay GK, Cousins MJ. Strong analgesics in severe pain. *Drugs* 1984;28:79-91.
20. Holley FO, van Steennis CV. Postoperative analgesia with fentanyl: pharmacokinetics and pharmacodynamics of constant-rate i.v. and transdermal delivery. *Br J Anaesth* 1988;60:608-613.
21. Levy S, Jacobs S, Johnson J, Schultz N, Kowal C, Meisler A, Lee J, Boggio K. Transdermal fentanyl: pain and quality of life effects. Mémoire présenté à l'occasion de la 24^e assemblée annuelle de l'American Society of Clinical Oncology, 22-24 mai 1988, Nouvelle-Orléans, Louisiane, 292.
22. Jeal W, Benfield P. Transdermal fentanyl: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in pain control. *Drugs* 1997;53:109-138.
23. Miser AW, Narang PK, Dothage JA, Young RC, Sindelar W, Miser JS. Transdermal fentanyl for pain control in patients with cancer. *Pain* 1989;37:15-21.

24. Plezia PM, Kramer TH, Linford J, Hameroff SR. Transdermal fentanyl: pharmacokinetics and preliminary clinical evaluation. *Pharmacotherapy* 1989;9:2-9.
25. Ramagnoli A, Keats AS. Respiratory depression by fentanyl and morphine in man. Résumé d'un mémoire présenté à l'occasion de la 59^e assemblée annuelle de la Federation of American Societies for Experimental Biology, qui s'est tenue à Atlantic City du 13 au 18 avril 1975. Dans : Federation Proceedings, 1975;34:757.
26. Schleimer R, Benjamine E, Eisele J, Henderson G. Radioimmunoassay of fentanyl pharmacokinetics in man. *Proc. Western Pharmacol Soc* 1976;19:237-238.
27. Simmonds MA, Blain C, Richenbacher J, Southam MA, Hershey MS. A new approach to the administration of opiates: TTS (fentanyl) in the management of pain in patients with cancer. *J Pain Symptom Management* 1988;3(3):S18.
28. Sokoll MD, Hoyt JL, Gergis SD. Studies in muscle rigidity, nitrous oxide and narcotic analgesic agents. *Anesth Analg* 1972;51:16-20.
29. Stoelting RK, Gibbs RS, Creasser CS, Peterson C. Hemodynamic and ventilatory responses to fentanyl, fentanyl-droperidol and nitrous oxide in patients with acquired valvular heart disease. *Anesthesiology* 1975;2:319-324.
30. Tammisto T, Takki S, Tiokka P. A comparison of the circulatory effects in man of the analgesics fentanyl, pentazocine and pethidine. *Brit J Anaesth* 1970;42:317-324.
31. Varvel JR, Shafer SL, Hwang SS, Coen PA, Stanski DR. Absorption characteristics of transdermally administered fentanyl. *Anesthesiology* 1989;70:928-934.
32. Woodroffe MA, Hays H. Fentanyl transdermal system. Pain management at home. *Can Fam Physician* 1997;43:268-272.
33. Allan L, Hays H, Jensen N-H, Le Polain de Waroux B, Bolt M, Donald R, Kalso E. Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and oral morphine in chronic non-cancer pain. *British Medical Journal* 2001;322:1154-1158.
34. Milligan K, Lanteri-Minet M, Borchert K, Helmers H, Donald R, Kress H-G, Adriaensen H, Moulin D, Jarvimaki V, Haazen L. Evaluation of long-term efficacy and safety of transdermal fentanyl in the treatment of chronic non-cancer pain. *Journal of Pain* 2001;2(4):197-204.
35. Parental Drug Therapy Manual, Vancouver General Hospital, Pharmaceutical Sciences Clinical Services.
36. Skater TL. Practice Guidelines for Transdermal Opioids in Malignant Pain. *Drugs*: 64 (23) 2629 – 2638, 2004.

37. Berdine HJ, Nesbit SA. Equianalgesic Dosing of Opioids. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*: 20 (4) 79 – 84, 2006.
38. Johnson BL, Gross J. Chapter 8, Pharmacological Treatment of Cancer Pain, dans *Handbook of Oncology Nursing*, Jones & Bartlett Publishers, 1998. p. 313 – 327.
39. Ripamont, C. Pharmacology of Opioid Analgesia: Clinical Principles in Cancer Pain: Assessment and Management, sous la direction de Bruera E et Portenoy RK. Cambridge University Press, 2003. p. 124.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

^NDURAGESIC* système transdermique de fentanyl

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de DURAGESIC* et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de DURAGESIC. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez lire le dépliant avant de commencer à utiliser les patches DURAGESIC. Rappelez-vous que ces renseignements ne doivent pas remplacer les instructions de votre médecin.

- Gardez DURAGESIC dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie. L'utilisation accidentelle de ce produit par un enfant ou un animal de compagnie constitue une urgence médicale et peut entraîner la mort. Si un enfant ou un animal de compagnie utilise DURAGESIC accidentellement, obtenez des soins d'urgence immédiatement.
- N'utilisez pas le patch DURAGESIC si le sceau est brisé ou si le patch est coupé, endommagé ou modifié de quelque façon que ce soit. Utiliser un patch coupé, endommagé ou modifié de quelque façon que ce soit peut vous exposer à son contenu, qui renferme une dose de médicament potentiellement mortelle.
- Assurez-vous de lire la section **UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**. Suivez les instructions et utilisez toujours le patch DURAGESIC de la manière appropriée. DURAGESIC peut occasionner de graves problèmes respiratoires et la mort, surtout s'il n'est pas utilisé de la manière appropriée.
- 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.

CE QUE JE DOIS SURTOUT SAVOIR AU SUJET DE DURAGESIC

DURAGESIC est un patch transdermique qui contient du fentanyl. **Le fentanyl est un analgésique narcotique opioïde très puissant qui peut occasionner des problèmes respiratoires graves ou pouvant mettre la vie en danger. Des problèmes respiratoires graves ou pouvant mettre la vie en danger peuvent se manifester en cas de surdosage ou si la dose que vous utilisez est trop forte pour vous. Obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence si :**

- vous avez de la difficulté à respirer ou si votre respiration est lente et superficielle
- votre cœur bat au ralenti
- vous ressentez une somnolence extrême
- vous avez la peau moite et froide
- vous avez une sensation d'évanouissement, d'étourdissement ou de confusion ou vous êtes incapable de penser, de marcher ou de parler normalement
- vous êtes pris d'une crise convulsive
- vous avez des hallucinations.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

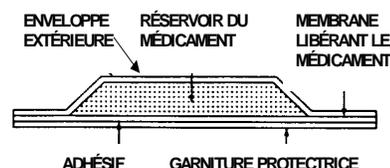
Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit DURAGESIC pour vous aider à maîtriser votre douleur chronique (de longue durée) modérée à sévère.

Les effets de ce médicament :

Qu'est-ce que DURAGESIC?

DURAGESIC est un patch adhésif mince, rectangulaire, qui se place sur la peau. DURAGESIC libère un médicament opioïde appelé fentanyl qui pénètre la peau de façon continue et entre dans la circulation sanguine pour maîtriser vos douleurs 24 heures sur 24.



Que pouvez-vous attendre de DURAGESIC?

Comme le médicament contenu dans le patch DURAGESIC est libéré de façon progressive et absorbé lentement à travers la peau, ne vous attendez pas à un soulagement immédiat de la douleur après avoir appliqué votre premier patch. Pendant cette période initiale, votre médecin peut vous demander de prendre d'autres médicaments analgésiques jusqu'à ce que les effets bénéfiques de DURAGESIC se fassent sentir.

Bien que la plupart des patients obtiennent un soulagement suffisant de la douleur avec DURAGESIC, votre douleur peut varier et vous pouvez parfois avoir des percées de douleur. Ceci n'est pas inhabituel. Dans ce cas, votre médecin peut prescrire des analgésiques supplémentaires.

Il est important d'indiquer à votre médecin si votre douleur est maîtrisée ou non. Si vous avez fréquemment besoin d'analgésiques supplémentaires à action brève ou si votre douleur vous réveille la nuit, il est possible qu'un ajustement de votre dose de DURAGESIC soit nécessaire. **Si vous continuez à éprouver de la douleur, téléphonez à votre médecin.**

Suivez toujours attentivement les instructions de votre médecin et demandez-lui conseil avant de changer ou d'arrêter votre traitement avec DURAGESIC.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Étant donné la possibilité d'une baisse de la fréquence respiratoire pouvant mettre la vie en danger, DURAGESIC ne doit pas être utilisé :

- pour soulager la douleur postopératoire
- pour soulager une douleur qui est seulement légère ou qui ne doit pas durer plus de quelques semaines
- si vous souffrez d'asthme bronchique aigu ou sévère
- si vous avez une grande difficulté à respirer.

Pour la même raison, ne commencez pas à prendre DURAGESIC si vous ne prenez pas déjà un médicament opioïde puissant.

Comme la constipation est un effet secondaire des opioïdes, DURAGESIC ne doit pas être utilisé si vous souffrez d'une obstruction intestinale du type appelé « iléus paralytique ».

DURAGESIC n'est pas recommandé pour les personnes de moins de 18 ans, à moins que votre médecin n'ait décidé autrement.

N'utilisez pas DURAGESIC si vous savez que vous êtes allergique au fentanyl, à un autre analgésique opioïde ou à l'un de ses ingrédients non médicinaux (voir **Les ingrédients non médicinaux sont**).

L'ingrédient médicamenteux est :
le fentanyl

Les ingrédients non médicinaux sont :

Enveloppe extérieure : pellicule en polyester

Réservoir du médicament : alcool, hydroxyéthylcellulose, eau

Membrane libérant le médicament : éthylène-acétate de vinyle

Couche adhésive : adhésif au silicone

Les formes posologiques sont :

DURAGESIC est présenté en paquets de 5 systèmes en pochettes individuelles.

DURAGESIC est offert en cinq concentrations : 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg et 10 mg de fentanyl par patch, libérant 12, 25, 50, 75 et 100 µg de fentanyl par heure pendant 72 heures.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Le patch DURAGESIC n'est pas sécuritaire pour tout le monde. Informez votre médecin de toutes vos affections médicales. Avant d'utiliser DURAGESIC, ne manquez pas de dire à votre médecin :

- si vous avez d'autres problèmes médicaux (comme une maladie du cœur, des poumons, du cerveau, du foie ou des reins)
- si vous avez une pancréatite ou affection des voies biliaires
- si vous êtes enceinte ou avez l'intention de devenir enceinte, ou si vous allaitez
- si vous prenez d'autres médicaments (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**)
- si vous avez déjà fait une réaction allergique à un autre médicament
- si vous avez une blessure à la tête ou une tumeur cérébrale
- si vous avez des antécédents de toxicomanie
- si vous souffrez de constipation sévère ou chronique
- si vous souffrez d'alcoolisme.

Cela l'aidera à décider si vous devriez utiliser DURAGESIC et quelles mesures supplémentaires devront être adoptées pendant son utilisation.

Ne conduisez pas d'automobile et n'utilisez pas de machine avant d'être sûr que l'utilisation du patch ne vous rend pas somnolent.

Fièvre/exposition à des sources de chaleur

Lorsque la température est élevée, la quantité de fentanyl libérée dans l'organisme peut être plus importante. Si vous avez de la fièvre, vous devriez communiquer avec votre médecin qui ajustera votre dose au besoin. La dose de fentanyl libérée peut également augmenter en cas d'exposition directe à une source de chaleur. Vous devez donc éviter les coussins chauffants, les couvertures chauffantes, les lits d'eau chauffants, les lampes à rayons infrarouges, les bains de soleil prolongés, les bouillottes, les saunas, les bains tourbillons chauds et les bains chauds prolongés.

Tolérance :

DURAGESIC peut entraîner une tolérance après un usage prolongé. Il est donc possible que votre médecin vous prescrive une dose de DURAGESIC plus élevée après quelque temps dans le but d'obtenir les mêmes résultats qu'au début du traitement.

Dépendance :

Il est possible que vous développiez une dépendance à DURAGESIC après un usage à long terme. Discutez-en avec votre médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Signalez à votre médecin tous les médicaments que vous prenez. Certains médicaments peuvent entraîner des effets secondaires graves ou pouvant mettre la vie en danger lorsqu'ils sont utilisés avec DURAGESIC. Votre médecin vous dira quels médicaments vous pouvez prendre en toute sécurité pendant que vous utilisez DURAGESIC.

Sachez quels médicaments vous prenez. Dressez-en la liste et montrez-la à votre médecin et à votre pharmacien.

Il est extrêmement important de ne pas consommer d'alcool et de ne pas prendre de médicaments tels que les tranquillisants et les somnifères pendant votre traitement par DURAGESIC, car l'association de leurs effets peut entraîner de la somnolence, un affaiblissement de la respiration, une baisse de la tension artérielle et possiblement le coma.

Pour éviter de possibles interactions médicamenteuses, ne manquez pas d'informer votre médecin si vous prenez d'autres médicaments pendant votre traitement avec DURAGESIC, y compris :

- certains antifongiques (p. ex. le kétoconazole)
- certains antiviraux (p. ex. le ritonavir)
- certains antibiotiques (p. ex. la clarithromycine)
- des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (p. ex. le sulfate de phénelzine, le sulfate de tranlycypromine, le moclobémide ou la sélégiline)
- des médicaments en vente libre pouvant entraîner de la somnolence (p. ex. des antihistaminiques)
- des relaxants musculaires
- des anesthésiques
- des sédatifs ou des hypnotiques
- des phénothiazines
- autres analgésiques opioïdes.

Les médicaments qui réduisent la capacité du foie à dégrader certains médicaments, y compris les opioïdes, peuvent causer l'accumulation de fortes concentrations d'opioïde dans la circulation sanguine lorsqu'on les utilise en même temps que le patch. Parmi ces médicaments, on compte certains antifongiques, certains antibiotiques et certains antiviraux. Si vous prenez un de ces médicaments, parlez-en à votre médecin avant de prendre DURAGESIC.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Vous devez déjà prendre un autre opioïde puissant avant de commencer à utiliser les patchs DURAGESIC.

Votre médecin déterminera la concentration de DURAGESIC qui vous convient le mieux selon vos besoins particuliers. Ne modifiez pas la dose sans consulter votre médecin au préalable. Ne portez pas plus d'un patch DURAGESIC à la fois, à moins que votre médecin vous le demande. Chaque patch peut être utilisé pendant une période allant jusqu'à 72 heures (3 jours).

N'arrêtez pas d'utiliser DURAGESIC subitement (voir **Arrêt de DURAGESIC**).

N'utilisez pas DURAGESIC si la pochette est déchirée lors de l'achat ou si le patch est coupé, endommagé ou modifié de quelque façon que ce soit, car vous pourriez

être exposé à une dose de médicament potentiellement mortelle.

Où appliquer DURAGESIC :

Choisissez un endroit **sec** et non poilu de votre poitrine, votre dos, votre flanc ou du haut de votre bras. Si l'endroit que vous choisissez est recouvert de poils, coupez-les au ras de la peau avec des ciseaux (ne les rasez pas).

Ne placez **pas** le patch sur une peau excessivement grasse, brûlée, en éruption, coupée, irritée ou lésée d'une manière ou d'une autre. Si vous devez nettoyer la peau où le patch sera appliqué, n'utilisez que de l'eau claire. Les savons, huiles, lotions, l'alcool ou d'autres produits peuvent irriter la peau sous le patch.

Comment appliquer DURAGESIC :

Étape 1.



Chaque patch se trouve dans une pochette scellée. N'enlevez pas le patch de sa pochette avant d'être prêt à l'utiliser. Quand vous êtes prêt, déchirez la pochette à partir du coin entaillé.

Étape 2.



Une garniture protectrice rigide protège le côté adhésif du patch qui sera appliqué sur votre peau. Tenez le bord de cette garniture et détachez-la du patch. Essayez de ne pas toucher à la partie collante du patch. Débarrassez-vous de la garniture.

Étape 3.



Immédiatement après avoir enlevé la garniture protectrice, appliquez le côté adhésif du patch sur un endroit sec de votre poitrine, de votre dos, de votre flanc ou du haut de votre bras. Pressez fermement le patch sur votre peau avec la paume de la main pendant 30 secondes.

Les produits adhésifs n'adhèrent pas toujours à tous les patients. Si le patch n'adhère pas bien ou se détache après l'application, fixez-en les bords avec du ruban adhésif pour premiers soins. Si le problème d'adhésion persiste, couvrez le patch avec un pansement adhésif transparent Bioclusive^{MC} ou Tegaderm^{MC}. Ne couvrez jamais le patch DURAGESIC avec un autre type de pansement ou de ruban adhésif.

Si le patch se décolle avant trois jours ou 72 heures, jetez-le (voir **Comment se débarrasser de DURAGESIC**) et appliquez-en un nouveau à un endroit différent sur votre peau. N'oubliez pas de signaler le décollement du patch à votre médecin et ne remplacez pas le nouveau patch avant que trois jours (72 heures) se soient écoulés depuis son application (ou selon les instructions de votre médecin).

Étape 4.

Lavez-vous les mains, à l'eau seulement, quand vous aurez fini d'appliquer le patch.

Étape 5.

Des étiquettes spéciales sont fournies pour vous aider à vous rappeler quand vous avez mis votre patch en place. Après avoir mis le patch, inscrivez la date et l'heure sur une étiquette, puis apposez cette étiquette sur le patch.

Étape 6.

Enlevez le patch après l'avoir porté pendant trois jours ou la période indiquée par votre médecin (voir **Comment se débarrasser de DURAGESIC**). Puis choisissez un endroit **différent** de votre peau pour appliquer un nouveau patch et répétez les étapes 1 à 5 dans l'ordre présenté.

N'appliquez pas le nouveau patch au même endroit que le patch précédent.

L'eau et DURAGESIC :

Vous pouvez vous baigner, nager ou prendre une douche chaude quand vous portez DURAGESIC. Si le patch se détache, jetez-le de la manière appropriée (voir **Comment se débarrasser du patch DURAGESIC**) et appliquez-en un nouveau à un endroit différent sur votre peau en vous assurant que le nouvel endroit que vous avez choisi est sec. N'oubliez pas de signaler le décollement du patch à votre médecin et ne remplacez pas le nouveau patch avant que trois jours (72 heures) se soient écoulés depuis son application (ou selon les instructions de votre médecin).

Comment se débarrasser du patch DURAGESIC :

Avant d'appliquer un nouveau patch DURAGESIC, retirez celui que vous portez. Pliez-le en deux de sorte que le côté adhésif adhère à lui-même et jetez-le dans les toilettes immédiatement. Un patch DURAGESIC usagé peut être très dangereux et même représenter un danger de mort pour les bébés, les enfants, les animaux de compagnie et les adultes à qui il n'a pas été prescrit, puisqu'il contient encore une quantité importante de médicament après utilisation. Ne mettez pas les patches DURAGESIC usagés à la poubelle.

Lavez-vous les mains, à l'eau seulement, après avoir jeté le patch.

Débarressez-vous de tous les patches non utilisés qui restent après un traitement dès qu'ils ne sont plus requis. Retirez les patches de leur pochette et enlevez la garniture protectrice. Pliez les patches en deux et jetez-les dans les toilettes. Ne jetez pas la pochette ni la garniture protectrice dans les toilettes.

DURAGESIC contient du fentanyl, médicament qui présente un risque important d'abus. Les patches usagés contiennent une quantité considérable de médicament et le fait de les jeter dans les toilettes est une bonne façon de prévenir leur vol ou mésusage par d'autres personnes.

Sécurité et maniement :

DURAGESIC est scellé pour empêcher que le gel qu'il contient n'entre en contact avec vos mains ou votre corps. Si le gel contenu dans le réservoir entre accidentellement en contact avec votre peau, lavez la région atteinte à grande eau. N'utilisez pas de savon, d'alcool ou d'autres solvants pour enlever le gel, car ces agents peuvent augmenter la capacité du médicament à traverser la peau.

Il ne faut pas couper, modifier ni mâchouiller les patches DURAGESIC.

Les patches DURAGESIC n'agissent pas de façon satisfaisante ou pourraient ne pas être sécuritaires s'ils sont endommagés de quelque manière que ce soit, ce qui pourrait entraîner une libération non contrôlée de DURAGESIC (fentanyl) et avoir des conséquences potentiellement mortelles.

Ne laissez personne d'autre que vous utiliser votre patch DURAGESIC. Le patch DURAGESIC doit être uniquement appliqué sur la peau de la personne à qui il a été prescrit. DURAGESIC contient du fentanyl, médicament qui présente un risque important d'abus. Il faut donc protéger DURAGESIC contre le vol ou l'usage abusif en milieu de travail ou à domicile.

Des conséquences médicales graves, y compris la mort, ont été signalées chez des personnes exposées accidentellement à DURAGESIC. À titre d'exemples d'exposition accidentelle, on peut citer le transfert d'un patch en serrant quelqu'un dans ses bras, en partageant un lit ou en transportant un patient. Si le patch se détache et adhère accidentellement à la peau d'une autre personne, retirez-le-lui immédiatement, lavez la région touchée à l'eau et obtenez des soins médicaux sans tarder. Cela s'applique tant aux nouveaux patches qu'aux patches usagés qui peuvent encore contenir une quantité considérable de médicament après leur emploi.

Ne dépassez pas la dose recommandée par votre médecin.

Surdose :

Le signe le plus important de surdosage est la dépression respiratoire. Si une personne respire très lentement ou très faiblement, retirez le patch et obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence. En attendant, gardez la personne éveillée en lui parlant ou en la secouant de temps en temps.

D'autres signes de surdosage comprennent notamment la fatigue, une somnolence extrême ou la sédation, l'incapacité de penser, de parler ou de marcher normalement, ou une sensation d'évanouissement, d'étourdissement ou de confusion, des crises convulsives et des hallucinations.

Dose oubliée :

Si un patch est laissé en place au-delà de trois jours (72 heures), enlevez-le et appliquez-en un nouveau en suivant les indications données ci-dessus (voir **UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**).

Arrêt de DURAGESIC :

N'arrêtez pas d'utiliser DURAGESIC subitement, car cela pourrait vous occasionner des effets secondaires indésirables, comme les nausées, les vomissements, la diarrhée, l'anxiété et les tremblements. Votre médecin pourra vous indiquer la meilleure façon de cesser d'utiliser DURAGESIC.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, DURAGESIC peut entraîner des effets indésirables. La plupart de ces effets apparaissent au cours du premier mois de traitement. Ces effets peuvent être plus prononcés si vous avez de la fièvre. Si vous devenez fébrile pendant que vous portez le patch, communiquez avec votre médecin immédiatement.

Les effets indésirables les plus fréquents sont : nausées, vomissements, fatigue, constipation, sueurs, étourdissements, maux de tête, bouche sèche, confusion, dépression et irritation cutanée au site d'application.

Un ralentissement de la respiration a été signalé par un petit nombre de patients utilisant DURAGESIC. Si cet effet se produit, obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence.

Vous devriez savoir que le fait d'enlever le patch n'élimine pas complètement la source du médicament, car le médicament est déposé sous la peau et continuera d'être libéré dans le courant sanguin pendant encore quelques heures après le retrait du patch.

Symptômes de sevrage aux opioïdes :

Des symptômes de sevrage aux opioïdes tels que nausées, vomissements, diarrhée, anxiété et tremblements peuvent apparaître après avoir substitué DURAGESIC à votre analgésique opioïde précédent ou après avoir remplacé DURAGESIC par un autre opioïde. Si vous subissez ces symptômes au moment d'adopter DURAGESIC ou de passer à un autre médicament, appelez votre médecin.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES GRAVES

Des problèmes respiratoires graves qui mettent la vie en danger peuvent se manifester en cas de surdosage ou si la dose que vous utilisez est trop forte pour vous (voir Surdose). Si vous avez de la difficulté à respirer, obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence.

De très rares cas de réactions allergiques graves ont été signalés, y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson (éruption et fièvre ou douleur aux yeux ou à la bouche), de constriction des voies aériennes, de gonflement et de choc anaphylactique. Dans un des cas signalés, c'était l'aidant du patient qui avait fait une réaction allergique après avoir appliqué le patch au patient. En cas d'apparition de ces symptômes, demandez immédiatement des soins médicaux d'urgence.

De rares cas de crises convulsives ont été rapportés chez des personnes recevant DURAGESIC. Si vous remarquez quelque chose d'inhabituel, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de DURAGESIC, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez DURAGESIC hors de la portée des enfants.

Gardez DURAGESIC dans sa pochette protectrice jusqu'à ce que vous soyez prêt à l'utiliser. Conservez DURAGESIC à une température entre 15 et 25 °C. Il ne faut ni le réfrigérer, ni le congeler. N'oubliez pas que, par temps ensoleillé, la température à l'intérieur de votre voiture peut être nettement supérieure à 25 °C (77 °F). Ne portez pas la pochette dans votre poche, car elle pourrait atteindre la température de votre corps (36 °C).

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES
SOUÇONNÉS**

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets graves et inattendus des médicaments par l'intermédiaire du programme Canada Vigilance. Si vous croyez que vous avez une réaction grave ou inattendue à ce médicament, vous pouvez en informer Canada Vigilance :

Téléphone sans frais : 866 234-2345

Télexcopieur sans frais : 866 678-6789

En ligne : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index_f.html

Par courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

Par la poste :

Bureau national de Canada Vigilance
Division de l'information sur l'innocuité et
l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Santé Canada

Indice d'adresse : 0701C

Ottawa, ON K1A 0K9

REMARQUE : Si vous avez besoin d'information sur le traitement d'un effet secondaire, veuillez consulter votre fournisseur de soins de santé avant de communiquer avec Canada Vigilance. Le Programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.janssen-ortho.com>

ou en communiquant avec le promoteur,
Janssen-Ortho Inc. au : 1 800 567-3331

Ce dépliant a été préparé par :

Janssen-Ortho Inc.
Markham (Ontario) L3R 0T5

Dernière révision : 30 avril 2009

* Tous les noms de marque cités sont des marques de commerce de leurs fabricants respectifs.