

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**<sup>N</sup>Onsolis\***

Pellicule de citrate de fentanyl à dissolution buccale

200, 400, 600, 800, et 1 200 mcg de fentanyl obtenus par citrate de fentanyl

Analgésique opioïde

MEDA AB  
Pipers väg 2A  
Boîte 906, S-170 09  
Solna (Suède)

Date de révision :  
9 juillet 2012

Mis en marché par : Meda Valeant Pharma Canada Inc.

Importé par : Valeant Canada LP  
Montréal (Canada) H4R 2P9

\* Marque de commerce de MEDA Pharmaceuticals Inc.

Numéro de contrôle de la présentation : 156586

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	18
SURDOSAGE .....	22
MODE D’ACTION PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	23
STABILITÉ ET CONSERVATION .....	30
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	30
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	31
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE .....</b>	<b>32</b>
INFORMATION PHARMACEUTIQUE .....	32
ESSAIS CLINIQUES .....	32
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	35
TOXICOLOGIE .....	36
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	40
<b>PART III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>42</b>

## <sup>N</sup>Onsolis\*

Pellicule de citrate de fentanyl à dissolution buccale

200, 400, 600, 800, et 1 200 mcg de fentanyl obtenus par citrate de fentanyl

Opioïde analgésique

### **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

#### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Présentation et teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
Transmuqueuse	Une pellicule à dissolution buccale contient : 200 microgrammes de fentanyl (obtenus par 314,2 mcg de citrate de fentanyl) 400 microgrammes de fentanyl (obtenus par 628,4 mcg de citrate de fentanyl) 600 microgrammes de fentanyl (obtenus par 942,6 mcg de citrate de fentanyl) 800 microgrammes de fentanyl (obtenus par 1 256,8 mcg de citrate de fentanyl) 1 200 microgrammes de fentanyl (obtenus par 1 885,2 mcg de citrate de fentanyl)	Acétate de la vitamine E, acide citrique, benzoate de sodium, carboxyméthylcellulose sodique, dioxyde de titane, eau, huile de menthe poivrée, hydroxyde de sodium, hydroxyéthylcellulose, hydroxypropylcellulose, méthylparabène, oxyde de fer, phosphate monosodique, phosphate trisodique, polycarbophile, 1,2-propylèneglycol, propylparabène, saccharine sodique

#### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

##### **Adultes**

La pellicule à dissolution buccale Onsolis (citrate de fentanyl) est indiquée seulement dans le soulagement des accès douloureux transitoires chez les patients atteints d'un cancer, âgés de 18 ans et plus, qui reçoivent déjà et tolèrent une opiothérapie pour soulager la douleur de base persistante causée par ce cancer.

Les patients qui reçoivent des équivalents de la morphine à raison de 60 mg/jour ou plus depuis au moins une semaine sont jugés comme ayant une tolérance acquise aux opioïdes.

Le traitement par Onsolis doit être instauré à raison de 200 mcg chez tous les patients (se référer à la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Ce produit ne doit pas être prescrit à des patients n'ayant pas de tolérance acquise aux opioïdes, car une dépression respiratoire susceptible de mettre la vie en danger peut survenir chez les personnes qui ne suivent pas un traitement chronique aux opiacés. Pour cette raison, Onsolis est contre-indiqué dans la prise en charge de la douleur aiguë ou postopératoire, y compris en cas de céphalées ou de migraines, de douleur dentaire ou de douleur prise en charge au service des urgences.

Onsolis doit être prescrit seulement par des médecins expérimentés connaissant l'usage des opioïdes dans le soulagement de la douleur cancéreuse.

**Personnes âgées (> 65 ans) :**

Dans le cadre des études cliniques réalisées sur Onsolis, la dose médiane a été établie selon la même méthode pour tous les patients, sans égard à leur âge. Cependant, les patients âgés pourraient être plus sensibles aux effets du fentanyl que les patients plus jeunes. Dans la population âgée, l'élimination du fentanyl peut nécessiter plus de temps, et la demi-vie d'élimination terminale du composé peut être plus longue, ce qui peut provoquer une accumulation de la substance active et présenter un risque accru d'effets indésirables. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lors de la titration d'Onsolis chez des patients âgés.

**Enfants :**

Onsolis n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans, car les consignes posologiques pour l'utilisation sûre et efficace d'Onsolis n'ont pas été établies pour cette population de patients.

**CONTRE-INDICATIONS**

**Onsolis (citrate de fentanyl) pouvant causer une hypoventilation grave ou susceptible de mettre la vie en danger, il est contre-indiqué dans les circonstances ci-dessous :**

- chez des patients n'ayant pas de tolérance acquise aux opioïdes (par ex. en cas de douleur aiguë ou postopératoire, de céphalées ou de migraines, de douleur dentaire ou de douleur prise en charge au service des urgences);
- dans les cas de dépression respiratoire grave ou de maladie pulmonaire obstructive grave.

Voir l'encadré Mises en garde et précautions importantes pour plus de détails sur la sélection adéquate des patients.

Onsolis est également contre-indiqué chez les patients qui ont une intolérance ou une hypersensibilité connue au fentanyl ou à tout ingrédient du produit et à tout composant de son contenant. Des cas d'hypersensibilité et de réaction anaphylactique ont été signalés en association avec l'emploi d'autres produits à administration transmuqueuse contenant du

fentanyl. Voir la section **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie d'Onsolis pour connaître la liste complète des ingrédients.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Mises en garde et précautions importantes**

#### **MISES EN GARDE RELATIVES À L'IMPORTANCE DE LA SÉLECTION DES PATIENTS ET AU RISQUE D'ABUS DU MÉDICAMENT**

Onsolis (citrates de fentanyl) contient du fentanyl, un agoniste opioïde qui figure à l'annexe 1 des substances contrôlées, et comporte un risque d'abus comme les autres analgésiques opioïdes. Tout comme les autres agonistes opioïdes, homologués ou illicites, il peut faire l'objet d'un abus. Les médecins qui prescrivent Onsolis et les pharmaciens qui le dispensent doivent savoir que le risque de mésusage, d'abus et de détournement du médicament est élevé. Les substances opioïdes, dont la morphine, l'oxycodone, l'hydromorphone, l'oxymorphone et la méthadone, présentent le risque le plus élevé d'abus, lequel peut se révéler fatal lorsqu'il provoque une dépression respiratoire.

**Onsolis doit être prescrit uniquement à des patients atteints d'un cancer qui tolèrent une opiothérapie et seulement par des médecins expérimentés connaissant l'usage des opioïdes dans le soulagement de la douleur cancéreuse.**

**Onsolis est indiqué seulement dans le soulagement des accès douloureux transitoires chez les patients atteints d'un cancer, âgés de 18 ans et plus, qui reçoivent déjà et tolèrent une opiothérapie pour soulager la douleur de base persistante causée par ce cancer.** Les patients jugés comme ayant une tolérance acquise aux opioïdes sont ceux qui reçoivent au moins : 60 mg de morphine orale/jour, 25 mcg de fentanyl transdermique/heure, 30 mg d'oxycodone orale/jour, 8 mg d'hydromorphone orale/jour, 25 mg d'oxymorphone orale/jour, ou une dose équianalgésique d'un autre opioïde depuis au moins une semaine.

**Onsolis est contre-indiqué** chez des patients n'ayant pas de tolérance acquise aux opioïdes, **y compris ceux qui utilisent les opioïdes de façon intermittente, au besoin.**

**Les produits à base de fentanyl conçus pour le soulagement des accès douloureux transitoires tel Onsolis ne doivent pas être employés chez les patients recevant des agonistes partiels des opioïdes, comme la buprénorphine, ou des agents ayant certains effets opioïdes, comme le tramadol; l'innocuité de leur utilisation concomitante n'a pas été établie.**

**Onsolis est contre-indiqué dans la prise en charge de la douleur aiguë ou postopératoire, notamment en cas de céphalées ou de migraines, de douleur dentaire ou de douleur prise en charge au service des urgences. Une dépression respiratoire susceptible de mettre la vie en danger peut survenir sans égard à la dose chez les patients qui ne sont pas tolérants aux**

**opioïdes. Des décès sont survenus chez des patients traités avec d'autres produits contenant du fentanyl et qui n'avaient pas de tolérance acquise aux opioïdes.**

**Lors de la prescription, dans les cas de substitution d'Onsolis à toute autre forme transmuqueuse de fentanyl, il ne faut pas prescrire une dose équivalente en mcg. Si les patients prennent d'autres produits contenant des opioïdes pour le soulagement des accès douloureux transitoires, ils peuvent débiter le traitement par Onsolis à la dose initiale de 200 mcg.**

**Indépendamment de la dose d'opioïde utilisée pour la douleur de base causée par le cancer, le traitement par Onsolis doit être instauré à raison de 200 mcg (se référer à la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).**

**Lors de la distribution, il ne faut pas substituer la prescription d'Onsolis à celle de tout autre produit contenant du fentanyl. Le profil pharmacocinétique d'Onsolis comporte des différences substantielles par rapport à celui d'autres produits contenant du fentanyl, et celles-ci entraînent des différences importantes sur le plan clinique en ce qui a trait au taux d'absorption du fentanyl. En raison de ces différences, la substitution d'Onsolis à tout autre produit contenant du fentanyl peut provoquer une surdose fatale. Onsolis N'EST PAS une version générique de tout autre produit contenant du fentanyl.**

Il faut faire preuve d'une prudence particulière lorsqu'on établit la posologie d'Onsolis. Si ce médicament ne soulage pas l'épisode d'accès douloureux transitoire, les patients doivent attendre au moins quatre heures avant de prendre une autre dose (se référer à la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

L'emploi concomitant d'ONSOLIS et des inhibiteurs modérés et puissants de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 peut causer une augmentation des concentrations de fentanyl plasmatique, et entraîner une dépression respiratoire susceptible de se révéler fatale (se référer à la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

**Les patients et leurs personnes soignantes doivent être informés du fait qu'Onsolis contient une quantité de médicament pouvant être fatale aux enfants, aux personnes auxquelles il n'a pas été prescrit, et à celles qui ne sont pas jugées tolérantes aux opioïdes. Toutes les unités du médicament doivent être conservées hors de portée des enfants et tout sachet ouvert doit être adéquatement mis au rebut.**

### **Généralités**

Il est important que l'opiothérapie à action prolongée employée pour soulager la douleur persistante du patient soit stabilisée avant d'instaurer un traitement par Onsolis. Dans les cas où le patient présente régulièrement plus de 4 épisodes d'accès douloureux transitoire par jour, il faut envisager d'augmenter la dose de l'opiothérapie d'entretien avant d'ajuster la dose d'Onsolis.

### **Système cardiovasculaire**

Le fentanyl administré par voie intraveineuse peut produire une bradycardie. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on emploie Onsolis chez des patients qui présentent une bradyarrhythmie.

### **Emploi concomitant des dépresseurs du système nerveux central**

L'emploi concomitant d'Onsolis et d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC), y compris d'autres opioïdes, de sédatifs ou d'hypnotiques, d'anesthésiques généraux, de phénothiazines, de tranquillisants, de relaxants musculaires, d'antihistaminiques à effet sédatif et de boissons alcoolisées, peut accroître les effets dépresseurs d'Onsolis (par ex. l'hypoventilation, l'hypotension et une sédation profonde).

On doit surveiller les patients qui prennent d'autres dépresseurs du SNC afin de détecter toute aggravation des effets dépresseurs pouvant nécessiter un ajustement de la dose d'Onsolis (se référer à la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### **Emploi concomitant des inhibiteurs de la CYP3A4**

Le fentanyl est métabolisé par l'isoenzyme CYP 3A4 dans le foie et la muqueuse intestinale. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante du fentanyl avec des inhibiteurs de la CYP 3A4. Ces inhibiteurs comme les antibiotiques de la famille des macrolides (par ex. l'érythromycine, la clarithromycine et la télichromycine), les antifongiques azolés (par ex. le kétoconazole, l'itraconazole et le fluconazole) et certains inhibiteurs de la protéase (par ex. le ritonavir, l'indinavir, le nelfinavir et le saquinavir) ainsi que le vérapamil, un inhibiteur calcique, l'aprépitant, un antiémétique, et la néfazodone, un antidépresseur, peuvent augmenter la biodisponibilité du fentanyl oral et diminuer sa clairance systémique, augmentant ou prolongeant les effets opioïdes susceptibles de causer une dépression respiratoire pouvant se révéler fatale.

L'ingestion concomitante de jus de pamplemousse, inhibiteur connu de la CYP 3A4, peut donner lieu à des effets semblables. Les patients traités par Onsolis qui entreprennent un traitement concomitant au moyen d'un inhibiteur de la CYP 3A4 ou dont la dose d'un tel inhibiteur est augmentée doivent faire l'objet d'une étroite surveillance afin de détecter des signes de toxicité opioïde à long terme (se référer à la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### **Dépendance et tolérance**

Une tolérance et une dépendance physique et(ou) psychologique peuvent apparaître à la suite d'une administration répétée d'opioïdes comme le fentanyl. Cependant, la pharmacodépendance iatrogène à la suite d'une opiothérapie est rare.

Il faut administrer Onsolis en fonction de la réponse du patient. La dépendance physique n'est généralement pas une préoccupation lorsqu'on traite un patient qui présente une douleur cancéreuse chronique, et la possibilité d'une tolérance et d'une dépendance physique ne doit pas empêcher le médecin de prescrire la dose qui assure un soulagement adéquat de la douleur.

Les analgésiques opioïdes peuvent causer une dépendance physique, laquelle entraîne des symptômes de sevrage lorsque le traitement est abruptement interrompu.

L'administration de médicaments qui exercent une activité antagoniste opioïde, comme la naloxone et le nalméfène, ou d'analgésiques qui exercent à la fois une activité agoniste et antagoniste, comme la pentazocine, le butorphanol, la buprénorphine et la nalbuphine, peut aussi provoquer des symptômes de sevrage.

En général, la dépendance physique ayant une portée clinique n'apparaît qu'après un emploi ininterrompu d'opioïdes durant plusieurs semaines. La tolérance, le phénomène par lequel des doses toujours plus importantes sont nécessaires pour produire le même degré d'analgésie, se manifeste d'abord par une réduction de la durée de l'effet analgésique, puis par une réduction de l'intensité de celui-ci.

### **Risque d'abus et de détournement**

Le risque de surconsommation et de toxicomanie ne doit pas empêcher une prise en charge adéquate de la douleur. Cependant, tous les patients traités au moyen d'opioïdes doivent faire l'objet d'une étroite surveillance afin de détecter des signes d'abus et de toxicomanie, car même l'emploi thérapeutique adéquat des analgésiques opioïdes comporte un tel risque.

La toxicomanie est une maladie neurobiologique chronique dont l'apparition et les manifestations sont tributaires à des facteurs génétiques, psychosociaux et environnementaux. Elle se caractérise par un comportement ou un ensemble de comportements précis dont un usage incontrôlé, un usage compulsif et un usage persistant d'une substance malgré les méfaits causés par tel usage ainsi qu'un état de manque. Bien qu'il soit possible de traiter la toxicomanie au moyen d'une approche multidisciplinaire, les rechutes sont fréquentes. Les personnes qui ont un problème d'abus et les toxicomanes exhibent très souvent un comportement toxicomaniaque.

L'abus et la toxicomanie diffèrent de la dépendance physique et de la tolérance. Les médecins doivent savoir que la toxicomanie ne s'accompagne pas toujours d'une accoutumance et de symptômes de dépendance physique chez tous les toxicomanes. En outre, un abus d'opioïdes peut avoir lieu en l'absence de toxicomanie. Elle se caractérise alors par un usage à des fins autres que thérapeutiques, souvent en association avec d'autres substances psychoactives. Comme Onsolis peut être détourné à des fins autres que thérapeutiques, il est fortement recommandé de tenir un registre minutieux des renseignements relatifs à la prescription, y compris la posologie et les demandes de renouvellement.

L'évaluation adéquate des patients, une méthode de prescription appropriée, la réévaluation périodique du traitement de même que la remise et l'entreposage adéquats du médicament sont des mesures qui aident à limiter l'abus d'opioïdes.

### **Toxicomanie ou alcoolisme**

L'emploi d'Onsolis en association avec des dépresseurs du SNC, y compris l'alcool, peut accroître les risques pour le patient (se référer à la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### **Traumatisme crânien et pression intracrânienne élevée**

Il faut faire preuve d'une extrême prudence lorsqu'on envisage d'administrer Onsolis à des patients pouvant être particulièrement sensibles aux effets intracrâniens de la rétention de

dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>), tels ceux qui présentent une pression intracrânienne élevée ou dont l'état de conscience est altéré. Les opioïdes peuvent obscurcir le tableau clinique d'un patient qui présente un traumatisme crânien et ne doivent être utilisés que lorsqu'ils sont nécessaires sur le plan clinique. Il faut faire preuve d'une extrême prudence lorsqu'on administre le fentanyl à des patients pouvant être particulièrement sensibles aux effets intracrâniens de la rétention de dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>), tels ceux qui présentent une pression intracrânienne élevée ou dont l'état de conscience est altéré.

### **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit Onsolis à des patients qui présentent des dysfonctions hépatiques.

L'effet d'une dysfonction hépatique sur la pharmacocinétique d'Onsolis n'a pas été établi. Cependant, la clairance du fentanyl administré par voie intraveineuse est réduite en présence de maladies hépatiques en raison d'une clairance métabolique altérée et de variations des taux de protéines plasmatiques.

Le fentanyl pouvant causer des spasmes du sphincter d'Oddi, Onsolis doit être prescrit avec prudence aux patients atteints d'une maladie des voies biliaires, y compris la pancréatite aiguë. Les opioïdes peuvent provoquer une augmentation des concentrations d'amylase sérique.

### **Troubles psychomoteurs**

Les analgésiques opioïdes comme le fentanyl peuvent influencer sur la capacité mentale ou physique nécessaire pour accomplir des tâches dangereuses. Les patients qui prennent Onsolis ne doivent pas conduire un véhicule ou manœuvrer de la machinerie s'ils se sentent somnolents ou étourdis, s'ils ont une vision floue ou double ou s'ils ont du mal à se concentrer.

### **Fonction rénale**

L'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique d'Onsolis n'a pas été établi. Cependant, la clairance du fentanyl administré par voie intraveineuse est réduite en présence de néphropathies en raison d'une clairance métabolique altérée et de variations des taux de protéines plasmatiques.

### **Fonction respiratoire**

#### **Dépression respiratoire (hypoventilation)**

La dépression respiratoire est le principal risque associé aux opioïdes, y compris l'ingrédient actif d'Onsolis, le fentanyl. Une dépression respiratoire est plus susceptible de se produire généralement à la suite de l'administration d'une dose initiale élevée à des patients n'ayant pas de tolérance acquise aux opioïdes, chez les patients qui présentent des troubles respiratoires et chez les patients âgés ou affaiblis, ou lorsque les opioïdes sont administrés en concomitance avec d'autres médicaments qui exercent un effet dépresseur sur la respiration.

L'administration d'Onsolis, tout comme celui de tous les opioïdes, comporte un risque de déclencher une dépression respiratoire importante sur le plan clinique. Il faut particulièrement faire preuve de prudence lors de la titration d'Onsolis chez des patients qui présentent une maladie pulmonaire obstructive chronique non sévère ou tout autre état qui prédispose à la

dépression respiratoire, car Onsolis peut affaiblir davantage le réflexe respiratoire même à des doses normalement thérapeutiques au point de causer un arrêt respiratoire.

La dépression respiratoire causée par les opioïdes se manifeste par un réflexe et un rythme respiratoire réduits, souvent associés à une respiration « soupirante » (inspirations profondes suivies de pauses anormalement longues). La rétention de dioxyde de carbone qui accompagne la dépression respiratoire causée par les opioïdes peut exacerber les effets sédatifs des opioïdes.

### **Emploi chez les patients qui présentent une maladie pulmonaire chronique**

Le fentanyl doit être utilisé avec précaution chez les patients qui présentent une maladie pulmonaire chronique, ceux dont la réserve respiratoire est réduite et ceux dont la fonction respiratoire pourrait être compromise. Des doses normales d'analgésiques opioïdes peuvent affaiblir davantage le réflexe respiratoire de ces patients, au point de causer un arrêt respiratoire.

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été effectuée chez la femme enceinte. Onsolis doit être administré durant la grossesse uniquement si les bienfaits possibles pour la mère justifient les risques possibles pour le fœtus. Aucun résultat d'études épidémiologiques sur les anomalies congénitales d'enfants nés de mères traitées au fentanyl durant leur grossesse n'a été publié.

Le traitement chronique au fentanyl durant la grossesse a été associé à une dépression respiratoire, des comportements ou des crises transitoires chez les nouveau-nés caractéristiques du syndrome de sevrage du nouveau-né.

Une rigidité musculaire transitoire a été observée chez les nouveau-nés de mères ayant reçu le fentanyl par voie intraveineuse.

Le fentanyl a un effet embryocide chez la rate comme en témoigne le taux accru de résorptions fœtales chez les femelles ayant reçu des doses de 30 mcg/kg par voie intraveineuse ou de 160 mcg/kg par voie sous-cutanée. Une fois converties pour l'humain, ces doses s'inscrivent dans la plage thérapeutique recommandée pour Onsolis.

Le citrate de fentanyl ne s'est pas révélé tératogène chez les femelles gravides. Selon les comptes rendus publiés, des rates gravides ont reçu le fentanyl (à raison de 10, 100 ou 500 mcg/kg/jour) au moyen d'une micropompe osmotique sous-cutanée du jour 7 au jour 21 de la période de gestation de 21 jours dans le cadre d'essais. La dose la plus élevée administrée dans le cadre de ces essais, à savoir 500 mcg/kg/jour, correspond à approximativement trois fois la dose maximale d'Onsolis recommandée chez l'humain, soit 1 200 mcg par épisode d'accès douloureux transitoire d'origine cancéreuse. L'administration intraveineuse de fentanyl (à raison de 10 ou de 30 mcg/kg/jour) à des rates gravides du jour 6 au jour 18 de la période de gestation s'est révélée embryo- et fœtotoxique et a entraîné une légère augmentation de la durée moyenne de la mise bas dans le groupe des rates ayant reçu la dose de 30 mcg/kg/jour, mais ne s'est pas révélée tératogène.

### **Travail et accouchement :**

Le fentanyl traverse la barrière placentaire et peut causer une dépression respiratoire du fœtus. Le taux du passage transplacentaire est de 0,44 (ratio mère-fœtus de 1,00:2,27). L'administration d'Onsolis n'est pas indiquée durant l'accouchement.

**Femmes qui allaitent :** Le fentanyl passe dans le lait maternel; par conséquent, les femmes qui prennent Onsolis ne doivent pas allaiter en raison de la possibilité de sédation et de dépression respiratoire chez leur nourrisson. Des symptômes de sevrage des opioïdes peuvent se produire chez les nourrissons lorsque les femmes qui prennent Onsolis cessent d'allaiter.

**Enfants :** Onsolis n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans, car les consignes posologiques pour l'utilisation sûre et efficace d'Onsolis n'ont pas été établies pour cette population de patients.

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Dans le cadre des études cliniques réalisées sur Onsolis, la dose médiane a été établie selon la même méthode pour tous les patients, sans égard à leur âge. Cependant, les patients âgés pourraient être plus sensibles aux effets du fentanyl que les patients plus jeunes. Dans la population âgée, l'élimination du fentanyl peut nécessiter plus de temps, et la demi-vie d'élimination terminale du composé peut être plus longue, ce qui peut provoquer une accumulation de la substance active et présenter un risque accru d'effets indésirables. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lors de la titration d'Onsolis chez les patients âgés.

#### **Emploi concomitant des inhibiteurs de la monoamine-oxydase**

Il n'est pas recommandé de prescrire Onsolis chez les patients ayant reçu des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) dans les 14 jours précédents, car des cas de potentialisation grave et imprévisible d'analgésiques opioïdes par les IMAO ont été signalés.

#### **Renseignements destinés aux patients**

Le médecin doit aviser le patient que l'emballage d'Onsolis qui lui est remis contient un dépliant de renseignements destiné au consommateur. Le patient doit lire ce dépliant très attentivement avant d'entreprendre le traitement à l'Onsolis.

Le médecin doit donner les directives suivantes aux patients recevant Onsolis :

1. Les patients doivent être informés que l'utilisation accidentelle par des personnes (y compris les enfants) autres que le patient auquel il a initialement été prescrit peut entraîner des conséquences graves, voire mortelles.
2. Les patients doivent être avisés qu'Onsolis contient du fentanyl, un analgésique opioïde semblable à la morphine, à l'hydromorphone, à la méthadone, à l'oxycodone, et à l'oxymorphone.
3. Les patients doivent être avisés qu'ils doivent prendre Onsolis conformément aux directives du médecin et ne doivent JAMAIS ajuster la dose d'Onsolis sans directive préalable du médecin prescripteur.

- a. Le médecin ajustera la dose d'Onsolis jusqu'à ce qu'il détermine celle qui assure au patient, une analgésie adéquate avec des effets indésirables tolérables.
  - b. Onsolis doit être administré une seule fois durant un épisode d'accès douloureux transitoire d'origine cancéreuse. Les doses uniques doivent être séparées par au moins quatre heures avant d'administrer une nouvelle dose d'Onsolis.
  - c. Onsolis ne doit pas être administré durant plus de quatre épisodes d'accès douloureux transitoire d'origine cancéreuse par jour. Si le patient présente plus de quatre épisodes d'accès douloureux transitoire chaque jour, il pourrait être nécessaire de modifier la dose d'analgésique opioïde administrée pour la douleur de base persistante causée par le cancer.
  - d. Une fois que la dose d'Onsolis a été déterminée pour le patient, le patient ne doit pas la modifier sans la recommandation de son médecin.
4. Onsolis est présenté dans des sachets en aluminium. Les patients doivent être avisés de ne pas ouvrir le sachet avant d'être prêts à utiliser la pellicule qu'il contient, et de ne pas couper ni déchirer la pellicule. Ils doivent utiliser la pellicule Onsolis en entier dès l'ouverture du sachet. Les renseignements destinés aux consommateurs indiquent comment ouvrir le sachet en aluminium.
  5. Les patients doivent être avisés qu'ils peuvent boire des liquides 5 minutes après l'application de la pellicule Onsolis sur la muqueuse buccale humide. Ils doivent attendre sa dissolution complète avant d'ingérer des aliments.
  6. Les patients doivent être avisés de ne jamais mâcher ni avaler ce médicament, car cela en réduira l'activité.
  7. Les patients doivent être avisés qu'Onsolis peut influencer sur la capacité mentale ou physique nécessaire pour accomplir des tâches dangereuses (p. ex. conduire un véhicule, manœuvrer de la machinerie).
  8. Les patients doivent être avisés qu'ils ne doivent pas utiliser Onsolis en association avec de l'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC (p. ex. somnifères, tranquillisants) parce que cela peut provoquer de dangereux effets cumulatifs susceptibles d'entraîner des atteintes graves et même la mort.
  9. Les patients doivent être avisés de consulter leur médecin ou leur pharmacien s'ils prennent ou prévoient prendre d'autres médicaments en association avec Onsolis.
  10. Les patients doivent être avisés qu'Onsolis contient du fentanyl, un médicament qui comporte un risque élevé d'abus. Les patients, les membres de leur famille et leurs personnes soignantes doivent être avisés qu'ils doivent protéger Onsolis contre le vol ou le mésusage au travail et à domicile.
  11. Les patients doivent être avisés de conserver Onsolis en lieu sûr, hors de portée des enfants en raison du risque élevé de **dépression respiratoire fatale**.
  12. Dès que la prise d'Onsolis n'est plus nécessaire, les pellicules Onsolis inutilisées doivent être retirées de leur sachet d'aluminium et jetées dans la toilette, avant de tirer la chasse.

L'emballage de carton et les sachets d'aluminium ne doivent pas être jetés dans la toilette.

13. Les patients doivent être informés que l'exposition accidentelle et le mésusage peuvent entraîner la mort ou de graves troubles médicaux.
14. Les patients doivent être avisés de signaler les épisodes d'accès douloureux transitoire non contrôlé et les effets indésirables survenant au cours du traitement. Il est essentiel d'individualiser la posologie afin d'assurer l'utilisation optimale de ce médicament.
15. Les patients doivent être avisés des effets indésirables les plus courants qui peuvent survenir lors de la prise d'Onsolis, à savoir : nausées, vomissements, étourdissements, déshydratation, dyspnée et somnolence.
16. Les patients doivent être avisés qu'Onsolis ne devrait jamais être donné à quiconque autre que la personne à laquelle il a été prescrit.
17. Les femmes en âge de procréer qui deviennent enceintes ou qui prévoient le devenir doivent être avisées de consulter un médecin avant d'entreprendre ou de poursuivre le traitement au moyen d'Onsolis. Les femmes qui allaitent ou qui sont enceintes ne doivent pas utiliser Onsolis.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Les effets indésirables observés avec Onsolis (citrates de fentanyl) sont les effets indésirables habituellement associés aux opioïdes. Ces effets disparaissent souvent ou diminuent d'intensité durant un usage prolongé d'Onsolis. Il faut s'attendre à voir apparaître des effets indésirables associés aux opioïdes et être prêt à les prendre en charge.

Les effets indésirables les plus graves associés à tous les opioïdes, y compris Onsolis, sont la dépression respiratoire (pouvant causer une apnée ou un arrêt respiratoire), la dépression circulatoire, l'hypotension et le choc. **Il importe de surveiller tous les patients pour détecter des signes de dépression respiratoire.**

### **Effets indésirables du médicament observés au cours d'essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.*

L'innocuité d'Onsolis a été évaluée chez 306 adultes jugés tolérants aux opioïdes présentant des épisodes d'accès douloureux transitoire d'origine cancéreuse dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo comportant de multiples groupes de permutation ainsi que dans le cadre de deux études ouvertes sur l'innocuité. Dans le cadre de ces études, la durée moyenne du traitement était de 115 jours, 128 patients ont reçu le traitement durant  $\geq 60$  jours, 104 durant  $\geq 90$  jours et 32 durant  $> 1$  an. Environ le même nombre de sujets a été exposé à long terme aux doses de la plage posologique de 400 à 1 200 mcg, alors que le nombre de sujets des groupes 200 mcg et  $> 1 200$  mcg était un peu moins élevé.

### **Effets indésirables du médicament fréquemment observés ( $\geq 5\%$ ) au cours d'essais cliniques**

Les effets indésirables du médicament observés selon une fréquence générale  $\geq 5\%$  durant des périodes d'administration brèves (dose unique ou augmentation graduelle de la dose) dans le cadre d'essais cliniques, incluant tous les effets considérés par le chercheur clinicien comme étant liés ou non au médicament visé par l'étude (peu importe la causalité), figurent au tableau 1 en fonction de la dose maximale reçue.

**Tableau 1**  
**Effets indésirables observés durant l'administration à court terme chez  $\geq 5\%$  des patients**

Terminologie normalisée des ÉI selon le système, l'appareil ou l'organe	Dose d'ONSOLIS						Total (n = 306) %
	200 mcg (n = 303) %	400 mcg (n = 257) %	600 mcg (n = 207) %	800 mcg (n = 138) %	1 200 mcg (n = 79) %	> 1 200 mcg (n = 9) %	
<b>Troubles de l'appareil digestif</b>							
Nausées	16 (5)	12 (5)	6 (3)	5 (4)	4 (5)	0	42 (14)
Vomissements	7 (2)	9 (4)	8 (4)	2 (1)	0	0	26 (8)
<b>Troubles du système nerveux</b>							
Étourdissements	5 (2)	5 (2)	6 (3)	2 (1)	4 (5)	0	22 (7)
Somnolence	6 (2)	2 (1)	4 (2)	2 (1)	4 (5)	1 (11)	17 (6)

Les effets indésirables du médicament observés selon une fréquence générale  $\geq 5\%$  durant un traitement à long terme (115 jours), incluant tous les effets considérés par le chercheur clinicien comme étant liés ou non au médicament visé par l'étude (peu importe la causalité), figurent au tableau 2 en fonction de la dernière dose administrée avant l'apparition de l'effet indésirable.

**Tableau 2**  
**Effets indésirables observés durant l'administration à long terme chez  $\geq 5\%$  des patients**

Terminologie normalisée des ÉI selon le système, l'appareil ou l'organe	Dose d'ONSOLIS						Total (n = 213) %
	200 mcg (n = 23) %	400 mcg (n = 59) %	600 mcg (n = 79) %	800 mcg (n = 91) %	1 200 mcg (n = 81) %	> 1 200 mcg (n = 28) %	
	<b>Troubles de l'appareil digestif</b>						
Nausées	4,3	3,4	1,3	3,3	8,6	7,1	7,5
Vomissements	1 (4)	5 (8)	9 (11)	8 (9)	23 (28)	3 (11)	45 (21)
Constipation	4,3	5,1	5,1	3,3	2,5	7,1	6,6
Diarrhée	1 (4)	1 (2)	4 (5)	4 (4)	10 (12)	0	19 (9)
Sécheresse buccale	1 (4)	4 (7)	3 (4)	2 (2)	3 (4)	1 (4)	14 (7)
Douleurs abdominales	0	0	3 (4)	1 (1)	7 (9)	1 (4)	11 (5)
<b>Organisme entier – troubles généraux et réactions au point d'administration</b>							
Asthénie	0	6 (10)	3 (4)	8 (9)	7 (9)	4 (14)	28 (13)
Fatigue	4,3	1,7	0	1,1	2,5	0	2,3
<b>Investigations</b>							
Perte de poids	3 (13)	0	2 (3)	5 (5)	5 (6)	1 (4)	15 (7)
<b>Métabolisme/Nutrition</b>							
Déshydratation	1 (4)	4 (7)	6 (8)	5 (5)	10 (12)	3 (11)	28 (13)
Perte d'appétit	0	4 (7)	4 (5)	6 (7)	2 (2)	2 (7)	18 (8)
Anorexie	2 (9)	1 (2)	3 (4)	4 (4)	6 (7)	1 (4)	17 (8)
<b>Troubles du système nerveux</b>							
Étourdissements	2 (9)	4 (7)	2 (3)	3 (3)	10 (12)	2 (7)	23 (11)
Céphalées	0	0	1,3	5,5	2,5	0	3,3
Somnolence	4,3	0	2,5	1,1	1,2	3,6	2,8
<b>Troubles psychiatriques</b>							
Confusion	0	0	1,3	0	2,5	3,6	1,9
Dépression	0	3 (5)	1 (1)	4 (4)	7 (9)	3 (11)	18 (8)
Insomnie	0	2 (3)	2 (3)	3 (3)	4 (5)	2 (7)	12 (6)
Anxiété	1 (4)	1 (2)	2 (3)	3 (3)	3 (4)	1 (4)	11 (5)
<b>Problèmes respiratoires</b>							
Dyspnée	3 (13)	4 (7)	3 (4)	8 (9)	6 (7)	3 (11)	26 (12)
Toux	1 (4)	0	3 (4)	5 (5)	6 (7)	1 (4)	15 (7)
<b>Troubles vasculaires</b>							
Hypotension	0	3 (5)	3 (4)	1 (1)	3 (4)	1 (4)	11 (5)

Dans le cadre d'une étude clinique spécialement conçue pour confirmer l'innocuité d'Onsolis, on a inclus un groupe de patients (n = 7) présentant une mucosité buccale de grade 1 et un groupe témoin apparié (n = 7) ne présentant pas cette inflammation. Le tableau des effets indésirables a

été similaire dans les deux groupes. Aucun signe de relation causale entre Onsolis et l'inflammation ou la douleur de la muqueuse buccale n'a été observé dans ces groupes.

La durée d'exposition à Onsolis a varié énormément, et a compris des essais ouverts et à double insu. Les effets indésirables décrits plus bas représentent ceux qui ont été signalés par  $\geq 1\%$  des patients de deux essais cliniques (les périodes de titration et suivant la titration) durant la prise d'Onsolis. Les effets sont classés par catégorie de système ou d'organe.

**Problèmes cardiaques** : tachycardie

**Troubles oculaires** : vision floue, diplopie

**Troubles de l'appareil digestif** : nausées, vomissements, constipation, diarrhée, sécheresse buccale, douleurs abdominales, dyspepsie, dysphagie, distension abdominale, occlusion intestinale, flatulence

**Troubles généraux et réactions au point d'administration** : asthénie, fatigue, malaises

**Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** : chutes, confusion

**Investigations** : perte de poids, tension artérielle élevée

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : déshydratation, perte d'appétit, anorexie

**Troubles du système nerveux** : étourdissements, somnolence, céphalées, léthargie, sédation

**Troubles psychiatriques** : confusion, dépression, insomnie, anxiété, hallucinations, agitation, altération de l'état mental

**Troubles rénaux et urinaires** : rétention urinaire

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : dyspnée, toux

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané** : prurit, éruptions cutanées

**Troubles vasculaires** : hypotension, bouffées de chaleur, thrombose veineuse profonde, hypertension

#### **Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit**

Des rapports de pharmacovigilance font état de patients présentant des symptômes évocateurs d'un syndrome sérotoninergique ou ayant reçu un diagnostic de syndrome sérotoninergique après l'utilisation du fentanyl en concomitance avec un médicament sérotoninergique, tel un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (se référer également à la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

#### Interactions médicament-médicament

##### **Effets additifs des autres dépresseurs du SNC**

L'emploi concomitant d'Onsolis (citrates de fentanyl) et d'autres dépresseurs du SNC, d'autres opioïdes, de sédatifs ou d'hypnotiques, d'anesthésiques généraux, de phénothiazines, de tranquillisants, de relaxants musculaires, d'antihistaminiques causant de la somnolence et de boissons alcoolisées peut accroître l'effet dépresseur d'Onsolis (par ex. l'hypoventilation, l'hypotension et la sédation profonde).

Les patients qui prennent des dépresseurs du SNC en concomitance avec Onsolis doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter une intensification de l'effet opioïde pouvant nécessiter une réduction de la dose d'Onsolis.

##### **Toxicomanie ou alcoolisme**

L'emploi d'Onsolis en association avec des dépresseurs du SNC, y compris l'alcool, peut accroître les risques pour le patient.

##### **Inhibiteurs de la CYP 3A4**

Le fentanyl est métabolisé principalement par le système enzymatique CYP 3A4 humain; par conséquent, des interactions peuvent se produire lorsqu'Onsolis est administré en concomitance avec des agents qui agissent sur l'activité de l'isoenzyme CYP 3A4.

L'emploi concomitant d'Onsolis avec des **inhibiteurs** de l'isoenzyme CYP 3A4 (par ex. l'indinavir, le nelfinavir, le ritonavir, la clarithromycine, l'itraconazole, le kétoconazole, la néfazodone, le saquinavir, la télichromycine, l'aprépitant, le diltiazem, l'érythromycine, le fluconazole, le jus de pamplemousse, le vérapamil et la cimétidine) peut accroître dangereusement les concentrations plasmatiques, ce qui peut entraîner une intensification ou un prolongement des effets indésirables du médicament et causer une dépression respiratoire susceptible de se révéler fatale. Les patients traités par Onsolis qui entreprennent un traitement concomitant au moyen d'un inhibiteur de la CYP 3A4 ou dont la dose d'un tel inhibiteur est augmentée doivent faire l'objet d'une étroite surveillance afin de détecter des signes de toxicité opioïde à long terme. L'augmentation des doses d'Onsolis et des inhibiteurs de la CYP 3A4 doit se faire avec prudence (se référer à la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

L'emploi concomitant d'Onsolis avec des **stimulants** de l'isoenzyme CYP 3A4 (par ex. les barbituriques, la carbamazépine, l'éfavirenz, les glucocorticoïdes, le modafinil, la névirapine, l'oxcarbazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la pioglitazone, la rifabutine, la rifampine, le millepertuis et la troglitazone) peut réduire les concentrations plasmatiques de fentanyl, ce qui peut réduire l'efficacité d'Onsolis (se référer à la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

## **Inhibiteurs de la monoamine-oxydase**

Il n'est pas recommandé de prescrire Onsolis chez les patients ayant reçu des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) dans les 14 jours précédents, car des cas de potentialisation grave et imprévisible d'analgésiques opioïdes par les IMAO ont été signalés.

## **Médicaments sérotoninergiques**

L'administration concomitante du fentanyl et d'un agent sérotoninergique, tel un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline, peut accroître le risque de syndrome sérotoninergique, un trouble médical pouvant menacer le pronostic vital (se référer également à la section **EFFETS INDÉSIRABLES**).

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Généralités**

Comme c'est le cas avec tous les opioïdes, les médecins qui prescrivent Onsolis doivent le faire conformément au libellé approuvé du produit relativement à la sélection des patients, à la posologie et aux indications autorisées afin d'assurer la sécurité maximale des patients. (Voir l'encadré Mises en garde et précautions importantes)

### **Considérations posologiques**

Augmenter graduellement la dose d'Onsolis (citrate de fentanyl) à administrer à chaque patient selon la dose qui assure une analgésie adéquate avec des effets indésirables tolérables.

### **Titration de la dose**

La titration de la dose vise à déterminer la dose efficace et tolérable à administrer à chaque patient. La dose d'Onsolis n'est pas prévue à partir de la dose d'entretien quotidienne d'opioïde utilisée pour soulager la douleur cancéreuse persistante et **DOIT** être déterminée par titration.

**Dose initiale : Le traitement par Onsolis DOIT commencer par une pellicule de 200 mcg pour tous les patients.**

En raison des différences de propriétés pharmacocinétiques et des variations individuelles, **il ne faut pas instaurer le traitement par Onsolis à une dose supérieure à 200 mcg même** chez les patients chez qui on substitue Onsolis à une autre forme de fentanyl à administration transmuqueuse.

**Onsolis ne doit pas être substitué à aucun autre produit contenant le fentanyl, car la dose en microgrammes d'Onsolis n'est pas équivalente à la dose en microgrammes d'aucun autre produit contenant le fentanyl.**

**Doses subséquentes / Méthode de Titration : Surveiller étroitement les patients après la dose initiale et augmenter graduellement celle-ci jusqu'à obtenir la dose qui assure une analgésie**

adéquate. Si une analgésie adéquate *n'est pas obtenue* après **1** pellicule Onsolis de 200 mcg, augmenter la dose en multipliant les pellicules Onsolis de 200 mcg (pour administrer des doses de 400, 600 ou 800 mcg).

Augmenter la dose de 200 mcg lors de chaque épisode subséquent jusqu'à obtenir une dose qui assure au patient une analgésie adéquate avec des effets indésirables tolérables. Ne pas administrer plus de 4 pellicules Onsolis de 200 mcg à la fois.

Des pellicules Onsolis de 200 mcg multiples **ne doivent pas être superposées les unes sur les autres**; elles peuvent être placées à l'intérieur des deux joues.

Si une analgésie adéquate *n'est pas obtenue* après administration de pellicules Onsolis totalisant une dose de 800 mcg (c.-à-d. **4** pellicules Onsolis de 200 mcg) et si le patient a toléré la dose de 800 mcg, administrer **1** dose d'Onsolis de 1 200 mcg lors du prochain épisode. **Il ne faut pas administrer de doses d'Onsolis supérieures à 1 200 mcg.**

Une fois *obtenue une analgésie adéquate* au moyen d'une dose d'Onsolis de 200 à 800 mcg, le patient doit utiliser ou détruire adéquatement et de façon sécuritaire toutes les pellicules Onsolis de 200 mcg restantes conformément aux directives de mise au rebut.

Les patients qui ont besoin d'une dose d'Onsolis de 1 200 mcg doivent adéquatement mettre au rebut toutes les autres pellicules Onsolis de 200 mcg inutilisées.

Le médecin doit ensuite prescrire Onsolis à la dose déterminée en début de traitement (c.-à-d. 200, 400, 600, 800 ou 1 200 mcg) pour les épisodes subséquents.

**Les doses uniques doivent être séparées par au moins quatre heures. Onsolis doit être administré une seule fois durant un épisode d'accès douloureux transitoire d'origine cancéreuse. Autrement dit, il ne faut pas administrer une dose additionnelle d'Onsolis durant un tel épisode.**

Si une analgésie adéquate *n'est pas obtenue* à la suite de l'administration d'Onsolis au cours d'un épisode d'accès douloureux transitoire d'origine cancéreuse, le patient peut utiliser un médicament de secours (autre qu'Onsolis, après 30 minutes) selon les directives de son professionnel de la santé.

### **Méthode de titration**

Onsolis possède une plage posologique comportant 5 doses :  
200, 400, 600, 800 et 1 200 mcg

Instauration du traitement ⇒ La dose initiale est de 200 mcg



Titrer la dose en passant graduellement au dosage de la plage posologique d'Onsolis jusqu'à l'obtention de la dose qui assure au patient une analgésie adéquate avec des effets indésirables tolérables.



Dose de fentanyl	200 mcg	400 mcg	600 mcg	800 mcg	1 200 mcg
Utiliser	Pellicule(s) Onsolis de 200 mcg				Pellicule Onsolis de 1 200 mcg
Nombre de pellicules	1	2	3	4	1

### **Ajustement de la dose**

Au cours du traitement d'entretien, si la dose prescrite ne permet plus de soulager adéquatement les épisodes d'accès douloureux transitoire d'origine cancéreuse pendant plusieurs épisodes consécutifs, il faut augmenter la dose d'Onsolis selon la marche à suivre indiquée dans la section intitulée **Méthode de titration**. Une fois que la dose adéquate a été déterminée, chaque épisode doit être traité au moyen d'une seule pellicule. L'emploi d'Onsolis doit se limiter à quatre épisodes d'accès douloureux transitoire par jour, et il faut attendre au moins quatre heures avant d'administrer une nouvelle dose.

Il faut envisager d'augmenter la dose journalière continue d'opioïdes administrée pour soulager la douleur cancéreuse persistante chez les patients présentant plus de quatre épisodes d'accès douloureux transitoire d'origine cancéreuse par jour.

La posologie et l'administration de tous les analgésiques opioïdes doivent être régulièrement supervisées par un professionnel de la santé.

### **Usage chez les enfants**

Onsolis n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans, car les consignes posologiques pour l'utilisation sûre et efficace d'Onsolis n'ont pas été établies pour cette population de patients.

### **Usage chez les personnes âgées**

Dans le cadre des études cliniques réalisées sur Onsolis, la dose médiane a été établie selon la même méthode pour tous les patients, sans égard à leur âge. Cependant, les patients âgés pourraient être plus sensibles aux effets du fentanyl que les patients plus jeunes. Dans la

population âgée, l'élimination du fentanyl peut nécessiter plus de temps, et la demi-vie d'élimination terminale du composé peut être plus longue, ce qui peut provoquer une accumulation de la substance active et présenter un risque accru d'effets indésirables. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lors de la titration d'Onsolis chez des patients âgés.

### **Usage dans des populations particulières**

Il faut faire preuve d'une prudence particulière lors de la titration d'Onsolis chez des patients qui présentent une insuffisance rénale ou hépatique.

### **Arrêt du traitement**

Le traitement par Onsolis peut généralement être interrompu si le soulagement ponctuel d'accès douloureux transitoires n'est plus nécessaire, tant que les patients continuent de recevoir une opiothérapie de base pour soulager la douleur persistante.

Chez les patients qui n'ont plus besoin d'aucun opioïde, il faut diminuer graduellement la dose d'Onsolis afin d'éviter la possibilité de provoquer un effet de sevrage abrupt.

### **Administration d'Onsolis**

Le sachet contenant la pellicule Onsolis doit être ouvert juste avant l'administration du produit. La pellicule Onsolis ne doit pas être coupée ou déchirée avant d'être administrée.

Le patient doit humidifier l'intérieur de sa joue avec sa langue ou se rincer la bouche avec de l'eau avant d'appliquer la pellicule Onsolis à la muqueuse.

Les mains bien sèches, on doit prendre la pellicule Onsolis entre l'index et le pouce, la surface rose face au pouce, puis appliquer soigneusement la pellicule Onsolis sur la muqueuse à l'intérieur de la joue, la surface rose contre la muqueuse.

Enfin, on doit appuyer sur la pellicule Onsolis durant au moins 5 secondes jusqu'à ce qu'elle colle fermement à la muqueuse, après quoi elle devrait rester en place.

En général, la pellicule Onsolis se dissout dans les 15 à 30 minutes suivant son application. L'absorption du fentanyl n'est pas altérée lorsque la pellicule n'est pas entièrement dissoute dans les 30 minutes de son application.

Les patients peuvent ingurgiter des liquides 5 minutes après l'application de la pellicule Onsolis. Le fait de mâcher ou d'avaler la pellicule Onsolis peut réduire la concentration maximale de fentanyl ainsi que la biodisponibilité de celui-ci par rapport à la concentration maximale et à la biodisponibilité de la substance absorbée selon le mode d'emploi. Une fois appliquée, la pellicule ne doit pas être manipulée avec la langue ou les doigts, et les patients doivent attendre sa dissolution complète avant d'ingérer des aliments.

## SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

### **Manifestations cliniques**

Les manifestations cliniques du surdosage, dont la plus grave est la dépression respiratoire, découlent de l'exacerbation des effets pharmacologiques d'Onsolis.

### **Prise en charge immédiate d'un surdosage d'opioïdes**

Retirer tout fragment de la pellicule Onsolis encore présent dans la bouche. Dégager les voies respiratoires, stimuler le patient verbalement et physiquement, évaluer l'état de conscience, la ventilation et la circulation du patient et administrer une ventilation assistée, le cas échéant.

### **Prise en charge d'un surdosage (ingestion accidentelle) chez une personne n'ayant pas de tolérance acquise aux opioïdes**

Pour prendre en charge un surdosage consécutif à une ingestion accidentelle *chez une personne n'ayant pas de tolérance aux opioïdes*, administrer une ventilation assistée, établir un accès intraveineux et administrer de la naloxone ou un autre antagoniste des opioïdes selon l'état clinique de la personne. La dépression respiratoire consécutive à un surdosage peut durer plus longtemps que l'effet de l'antagoniste des opioïdes (p. ex., la demi-vie de la naloxone est de 30 à 81 minutes) et il peut être nécessaire de répéter l'administration de naloxone ou de l'antagoniste des opioïdes choisi. Consulter la monographie de l'antagoniste des opioïdes choisi pour obtenir les renseignements posologiques pertinents.

### **Prise en charge d'un surdosage chez un patient ayant une tolérance acquise aux opioïdes**

Pour prendre en charge un surdosage *chez un patient ayant une tolérance acquise aux opioïdes*, administrer une ventilation assistée et établir un accès intraveineux selon l'état clinique du patient. L'emploi modéré de la naloxone ou d'un autre antagoniste des opioïdes peut être justifié dans certains cas, mais comporte le risque d'induire un syndrome de sevrage aigu.

Bien qu'avec Onsolis on n'ait observé aucune rigidité musculaire entravant la respiration, ce risque est associé au fentanyl et aux autres opioïdes. En pareil cas, on doit administrer une ventilation assistée, un antagoniste des opioïdes et, en dernier recours, un bloqueur neuromusculaire.

### **Considérations d'ordre général relatives au surdosage**

Les mesures à prendre en cas de surdosage grave d'Onsolis comprennent le dégagement des voies respiratoires, l'administration d'une ventilation assistée ou contrôlée, l'établissement d'un accès intraveineux et, en cas d'ingestion, la décontamination gastro-intestinale par lavage et(ou) au moyen de charbon actif, une fois les voies respiratoires dégagées. En présence d'une hypoventilation ou d'une apnée, administrer une ventilation assistée ou contrôlée et de l'oxygène, selon l'état clinique.

Bien qu'avec Onsolis on n'ait observé aucune rigidité musculaire entravant la respiration, ce risque est associé au fentanyl et aux autres opioïdes. En pareil cas, on doit administrer une ventilation assistée, un antagoniste des opioïdes et, en dernier recours, un bloqueur neuromusculaire.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Le fentanyl, un agoniste opioïde pur, agit principalement en interagissant avec les récepteurs  $\mu$  des opioïdes situés dans le cerveau, dans la moelle épinière et les muscles lisses de l'organisme. Le système nerveux central (SNC) est le principal site de l'action thérapeutique du fentanyl. L'effet pharmacologique le plus utile sur le plan clinique résultant de l'interaction du fentanyl avec les récepteurs  $\mu$  des opioïdes est l'analgésie.

### **Pharmacodynamique**

Les effets pharmacologiques des agonistes des opioïdes comprennent l'analgésie, l'anxiolyse, l'euphorie, la sensation de détente, la dépression respiratoire, la constipation, le myosis et la suppression de la toux. Comme c'est le cas avec tous les analgésiques opioïdes véritables, l'effet analgésique augmente proportionnellement à la dose, contrairement à ce qui se produit avec les analgésiques qui exercent des effets à la fois agonistes et antagonistes et aux analgésiques non-opioïdes avec lesquels l'effet analgésique cesse d'augmenter au-delà d'une certaine dose. Il n'y a pas de dose maximale efficace avec les analgésiques opioïdes véritables; la limite de l'analgésie est uniquement imposée par la tolérabilité des effets indésirables dont les plus graves sont la somnolence et la dépression respiratoire.

Les agonistes des opioïdes agissent secondairement sur le tonus musculaire et réduisent les contractions du muscle lisse gastro-intestinal, ralentissant le transit gastro-intestinal, effet qui pourrait être à l'origine de la constipation qui accompagne généralement la prise d'opioïdes.

### **Analgésie**

Les effets analgésiques du fentanyl sont associés au taux du composé dans le sang, établi en tenant adéquatement compte de son passage dans le SNC (un processus dont la demi-vie est de 3 à 5 minutes). Chez les personnes qui n'ont jamais pris d'opioïdes (naïves aux opioïdes), l'effet analgésique est ressenti à un taux sanguin de 1 à 2 ng/mL, alors qu'un taux sanguin de 10 à 20 ng/mL produit un état d'anesthésie équivalent à l'état d'anesthésie générale précédant une intervention chirurgicale et une profonde dépression respiratoire.

En général, la concentration efficace et la concentration à laquelle une toxicité se manifeste augmentent avec la tolérance avec tous les opioïdes. Le délai d'apparition d'une tolérance varie énormément d'une personne à une autre. C'est pourquoi la dose efficace d'Onsolis (citrate de fentanyl) doit être établie individuellement pour chaque patient.

### **Système nerveux central**

Le fentanyl est connu comme un agoniste des récepteurs  $\mu$  des opioïdes mais on ne connaît pas le mécanisme précis par lequel l'action analgésique est obtenue. Cependant, on a identifié des

récepteurs des opioïdes spécifiques à des substances endogènes ayant un effet similaire aux opioïdes, situés dans de nombreuses zones du cerveau et de la moelle épinière; ils jouaient un rôle dans l'action analgésique de ce médicament.

Le fentanyl produit une dépression respiratoire en agissant directement sur les centres respiratoires du tronc cérébral. Cette dépression respiratoire englobe une réduction de la réponse du tronc cérébral à l'augmentation du taux de dioxyde de carbone et à la stimulation électrique.

Le fentanyl cause un myosis qui se manifeste même dans l'obscurité la plus totale. Les micropupilles sont un signe de surdosage d'opioïdes, mais ne sont pas pathognomoniques (par ex. des lésions pontines d'origine hémorragique ou ischémique peuvent aussi produire des micropupilles).

### **Appareil urinaire et tractus gastro-intestinal**

Le fentanyl cause une réduction de la motilité associée à une augmentation du tonus du muscle lisse de l'antré pylorique et du duodénum. La digestion des aliments dans l'intestin grêle est retardée et les contractions propulsives sont réduites. Les ondes péristaltiques propulsives dans le côlon sont réduites et le tonus peut augmenter jusqu'à produire des spasmes, ce qui produit une constipation. Les opioïdes peuvent provoquer d'autres effets dont la réduction des sécrétions gastriques, biliaires et pancréatiques, la contraction spasmodique du sphincter d'Oddi et l'augmentation transitoire du taux d'amylase sérique.

Bien que les opioïdes augmentent généralement le tonus du muscle lisse du tractus urinaire, l'effet global de cette augmentation a tendance à varier, produisant des envies impérieuses d'uriner dans certains cas et une difficulté à évacuer l'urine dans d'autres cas.

### **Système cardiovasculaire**

Le fentanyl peut provoquer une libération d'histamine accompagnée ou non d'une vasodilatation des vaisseaux périphériques. Les manifestations d'une libération d'histamine ou d'une vasodilatation des vaisseaux périphériques comprennent le prurit, les bouffées vasomotrices, les yeux rouges, la transpiration et l'hypotension orthostatique.

### **Système endocrinien**

Les agonistes opioïdes agissent de diverses façons sur la sécrétion des hormones. Ils inhibent la sécrétion de la corticotrophine, du cortisol et de l'hormone lutéinisante chez l'humain. Ils stimulent aussi la sécrétion de la prolactine et de l'hormone de croissance ainsi que la sécrétion de l'insuline et du glucagon par le pancréas chez l'humain et d'autres espèces, notamment chez le rat et le chien. Enfin, les opioïdes stimulent aussi bien qu'inhibent la sécrétion de la thyrostimuline (TSH).

### **Appareil respiratoire**

Tous les agonistes des récepteurs  $\mu$  des opioïdes, y compris le fentanyl, produisent une dépression respiratoire proportionnelle à la dose administrée. Le risque de dépression respiratoire est moindre chez les patients qui reçoivent une opiothérapie chronique et qui acquièrent une tolérance à la dépression respiratoire et aux autres effets opioïdes. Durant la phase de titration des études cliniques, la somnolence, laquelle peut être un signe précurseur de dépression

respiratoire, a augmenté chez les patients qui ont reçu une dose élevée d'Onsolis. La dépression respiratoire peut atteindre son paroxysme aussi tôt que dans les 15 à 30 minutes suivant l'administration d'un produit contenant du citrate de fentanyl à libération transmuqueuse buccale et persister durant plusieurs heures.

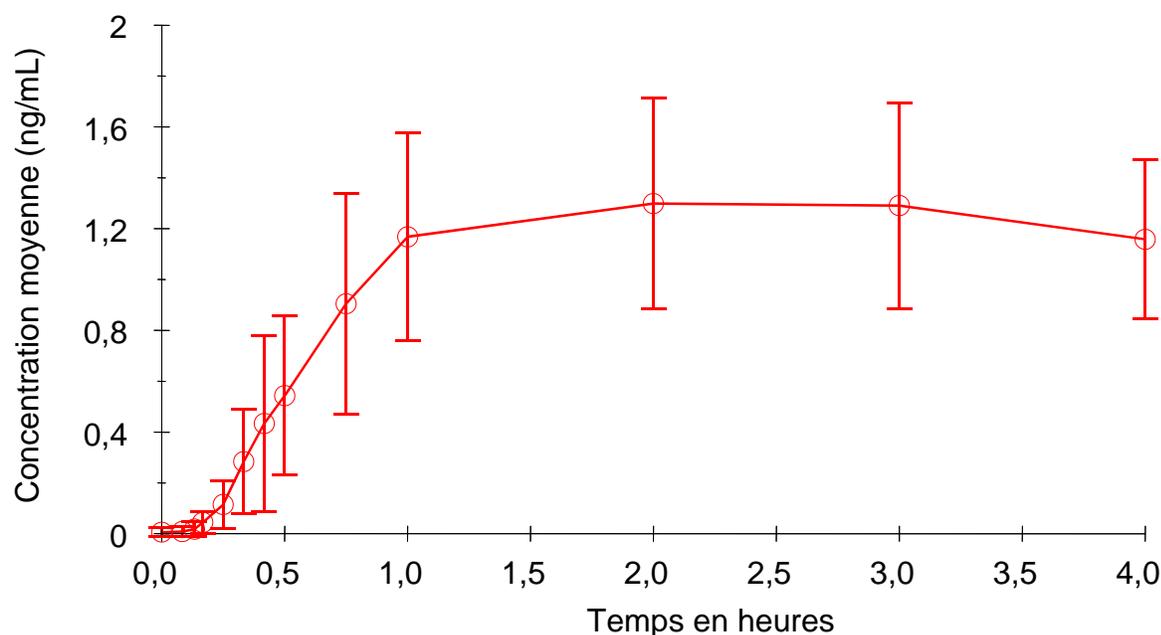
Une dépression respiratoire grave ou fatale peut survenir même aux doses recommandées. Par le biais de son action sur le SNC, le fentanyl supprime le réflexe de la toux. Bien qu'on n'ait observé aucun cas de rigidité des muscles respiratoires consécutivement à l'administration de produits contenant du fentanyl à libération transmuqueuse buccale dans le cadre d'études cliniques, des doses élevées de fentanyl administrées en bolus intraveineux peuvent entraver la respiration de cette manière.

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

### **Pharmacocinétique**

#### **Absorption :**

L'absorption du fentanyl contenu dans Onsolis résulte d'une absorption rapide à partir de la muqueuse buccale et une absorption plus lente du fentanyl ingéré dans le tractus gastro-intestinal. Après l'application buccale d'Onsolis, la biodisponibilité absolue du fentanyl est de 71 %. Environ 51 % de la dose totale d'Onsolis sont absorbés par la muqueuse buccale. Les 49 % restants sont ingérés avec la salive, puis absorbés lentement dans le tractus gastro-intestinal. Près de 20 % du fentanyl ingéré échappe à l'élimination du premier passage hépatique et intestinal et se retrouve dans la circulation générale. Mâcher et avaler toute une pellicule Onsolis produirait probablement des concentrations maximales et une biodisponibilité moindres que si celle-ci était directement appliquée à la muqueuse buccale.



**Figure 1 Concentration moyenne (É.-T.) de fentanyl consécutive à l'administration d'Onsolis**

L'étude de biodisponibilité absolue a démontré des paramètres pharmacocinétiques similaires dans un sous-groupe de six volontaires masculins et six volontaires féminins en bonne santé.

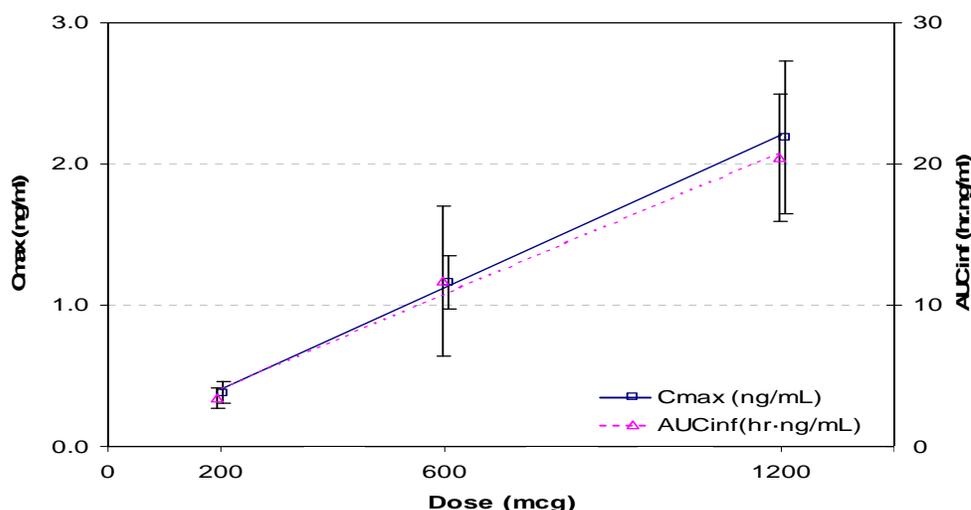
Dans le cadre d'une étude visant à comparer la biodisponibilité relative de doses nominales équivalentes d'Onsolis et de citrate de fentanyl à administration transmuqueuse buccale chez 12 volontaires adultes en bonne santé, la vitesse et le taux d'absorption de fentanyl ont été considérablement plus élevés avec Onsolis (concentration plasmatique maximale plus élevée de 62 % [ $C_{max}$ ] et exposition totale au composé plus élevée de 40 % [ $ASC_{inf}$ ]) (se référer au tableau 3).

**Tableau 3**  
**Paramètres pharmacocinétiques et taux de fentanyl plasmatique chez des volontaires adultes en bonne santé consécutifs à l'administration d'une dose unique d'Onsolis ou de citrate de fentanyl à administration transmuqueuse buccale**

Paramètre pharmacocinétique*	Onsolis (à 800 mcg)	Citrate de fentanyl à administration transmuqueuse buccale (à 800 mcg)
$C_{max}$ (ng/mL)	1,67 ± 0,75	1,03 ± 0,25
$AUC_{inf}$ (hr·ng/mL)	14,46 ± 5,4	10,30 ± 3,8
$T_{initial}$ (min)	9,0 ± 4,8	13,2 ± 10,8
$T_{max}$ (min)	60 (45 à 240)	120 (30 à 240)

\* Les données relatives à  $T_{max}$  sont présentées en tant que (plage) médiane; les autres données sont présentées en tant que moyenne ± É.-T.

Dans le cadre d'une autre étude, conçue pour comparer les concentrations de fentanyl plasmatique, la proportionnalité des doses offertes d'Onsolis (200, 600 et 1 200 mcg) et des concentrations de fentanyl plasmatique a été démontrée pour les trois doses après une permutation équilibrée de volontaires adultes en bonne santé (n = 12). Les concentrations moyennes de fentanyl plasmatique consécutives à ces trois doses d'Onsolis sont illustrées au tableau 4. Les courbes pour chaque dose ont une forme semblable, et l'augmentation des doses a produit une augmentation approximativement proportionnelle des concentrations de fentanyl plasmatique. Les  $C_{max}$  et les valeurs de l'ASC<sub>inf</sub> ont augmenté de façon approximativement proportionnelle à la dose d'Onsolis administrée. La  $C_{max}$  moyenne se situait entre 0,38 et 2,19 ng/mL pour la plage posologique étudiée.



**Figure 2 : Linéarité de la dose d'Onsolis chez des sujets adultes en bonne santé**

$C_{max} \text{ (ng/mL)} = C_{max} \text{ (ng/mL)}$   
 $AUC_{inf} \text{ (hr} \cdot \text{ng/mL)} = ASC_{inf} \text{ (hr} \cdot \text{ng/mL)}$   
 $Dose \text{ (mcg)} = Dose \text{ (mcg)}$   
 $3.0 \ 2.0 \ 1.0 = 3,0 \ 2,0 \ 1,0$   
 $1200 = 1 \ 200$

**Tableau 4**

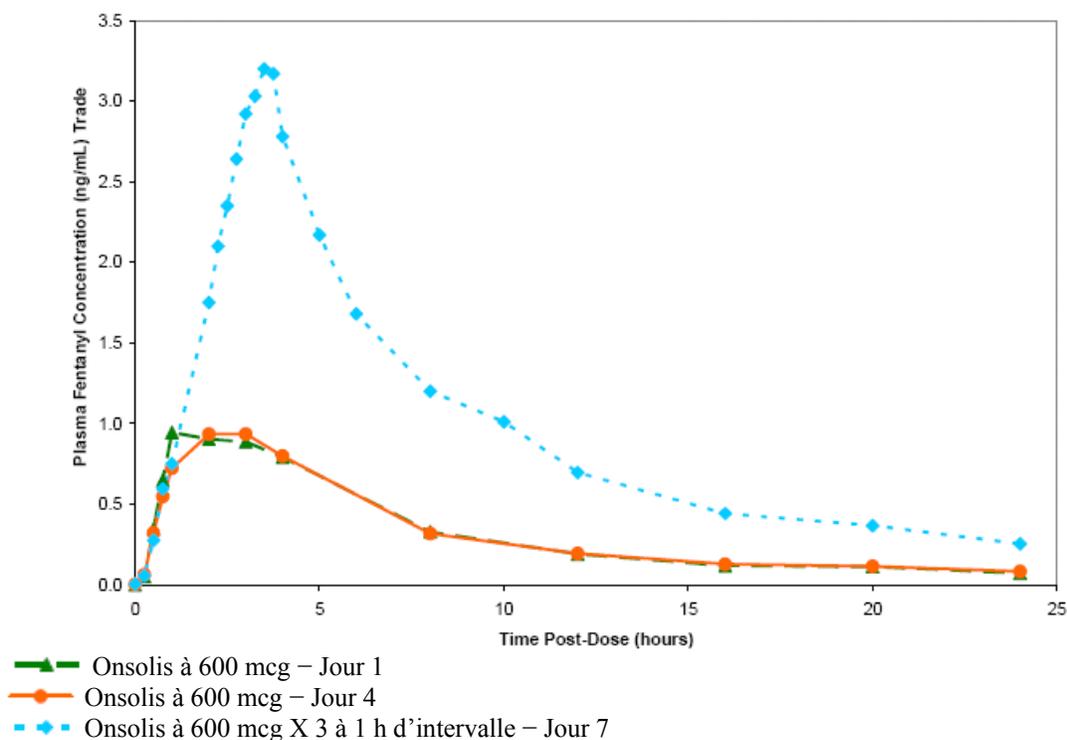
**Paramètres pharmacocinétiques et taux de fentanyl plasmatique chez des volontaires adultes en bonne santé consécutifs à l'administration d'une dose unique de 200, 600 et 1 200 mcg d'Onsolis**

Paramètre pharmacocinétique *	Dose d'Onsolis (mcg)		
	200	600	1 200
$C_{max}$ (ng/mL)	0,38 ± 0,07	1,16 ± 0,19	2,19 ± 0,54
$AUC_{inf}$ (hr.ng/mL)	3,46 ± 0,72	11,72 ± 5,29	20,43 ± 4,52

\*Analysé à partir d'échantillons de sang veineux.

La reproductibilité de l'absorption et des paramètres pharmacocinétiques d'une dose d'Onsolis à une autre a été examinée dans le cadre d'une étude ouverte sur des doses multiples comportant trois périodes d'évaluation chez des volontaires adultes en bonne santé (n = 12). Les sujets ont reçu une dose unique de 600 mcg d'Onsolis à la Période 1 (Jour 1) et à la Période 2 (Jour 4), puis 3 doses de 600 mcg d'Onsolis à 1 heure d'intervalle à la Période 3 (Jour 7). Les concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$  moyennes = 1,08 et 1,01 ng/mL) et l'exposition ( $ASC_{0-12}$  moyenne = 6,2 et 6,3 h • ng/mL) ont été quasiment identiques après 2 doses uniques, indiquant peu de variabilité des concentrations de fentanyl plasmatique d'une dose d'Onsolis à une autre. En outre, on n'a noté aucune différence statistiquement significative entre les  $C_{max}$ , les valeurs de l' $ASC_{finale}$  et les valeurs de l' $ASC_{inf}$  mesurées pour les doses uniques administrées à la Période 1 et à la Période 2.

Les 3 doses administrées à 1 heure d'intervalle ont produit une augmentation linéaire des  $C_{max}$  et des valeurs de l' $ASC$ , selon un facteur approximatif de 3. Une diminution de la clairance et une augmentation du  $T_{1/2}$  ont été observées en fonction de la période, reflétant une certaine accumulation d'une dose à l'autre associée à des concentrations de fentanyl mesurables 48 et 72 heures après l'administration d'une dose.



**Figure 3. Courbes des concentrations moyennes de fentanyl dans le temps suivant l'administration d'Onsolis**

Plasma Fentanyl Concentration (ng/mL) Trade = Concentration de fentanyl plasmatique avec Onsolis (ng/mL)  
 Time Post-Dose (hours) = Temps écoulé depuis l'administration d'une dose (heures)

L'effet de la mucosité buccale (de Grade 1) sur les paramètres pharmacocinétiques d'Onsolis a été étudié chez des patients atteints d'un cancer présentant cette affection (n = 7) appariés à des patients (n = 7) ne présentant pas cette affection. On a administré une seule pellicule Onsolis suivie par des prélèvements aux intervalles adéquats. L'application de la pellicule Onsolis sur une région enflammée par la mucosité a été associée à une diminution des  $C_{max}$  et des valeurs de l' $ASC_{inf}$  peu susceptibles d'avoir une portée clinique. La différence entre les  $C_{max}$  s'est révélée inférieure à la variabilité entre les sujets, et aucun ajustement de la dose n'a été nécessaire.

**Distribution :** Le fentanyl est hautement lipophile. Les données sur les animaux montrent que le fentanyl est rapidement distribué au cerveau, au cœur, aux poumons, aux reins et à la rate avant d'être redistribué plus lentement aux muscles et aux tissus adipeux. Le fentanyl plasmatique se lie aux protéines dans une proportion de 80 à 85 %, principalement à la glycoprotéine  $\alpha$ -1 acide, mais aussi à l'albumine et aux lipoprotéines dans une moindre mesure. La fraction libre du fentanyl augmente en présence d'une acidose. Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre ( $V_{\text{éé}}$ ) est de 4 L/kg.

**Métabolisme :**

Le fentanyl est métabolisé dans le foie et dans la muqueuse intestinale où il est transformé en norfentanyl par l'isoenzyme CYP 3A4. Le norfentanyl s'est révélé n'avoir aucune action pharmacologique dans le cadre d'études sur les animaux. Le fentanyl est principalement (à plus de 90 %) éliminé par sa biotransformation en norfentanyl désalkylé et hydroxylé, métabolite inactif.

**Excrétion :**

Le fentanyl est principalement (à plus de 90 %) éliminé par sa biotransformation en norfentanyl désalkylé et hydroxylé, métabolite inactif. Moins de 7 % de la dose sont excrétés non transformés dans l'urine, et environ 1 % seulement dans les fèces. Quant aux métabolites, ils sont principalement excrétés dans l'urine, l'excrétion fécale étant beaucoup moins importante. La clairance plasmatique totale du fentanyl est de 0,5 L/h/kg (plage de 0,3 à 0,7 L/h/kg). La demi-vie significative sur le plan clinique du fentanyl suivant l'administration d'Onsolis est d'environ 7 heures, et sa demi-vie d'élimination terminale d'environ 14 heures.

**Populations particulières et états concomitants**

**Enfants :** Les paramètres pharmacocinétiques d'Onsolis n'ont fait l'objet d'aucune étude chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

**Personnes âgées :** Dans la population âgée, l'élimination du fentanyl peut nécessiter plus de temps, et la demi-vie d'élimination terminale du composé peut être plus longue, ce qui peut provoquer une accumulation de la substance active et présenter un risque accru d'effets indésirables.

**Sexe :** Après ajustement en fonction du poids corporel, aucune différence n'a été observée quant aux paramètres pharmacocinétiques d'Onsolis chez les hommes et les femmes.

**Insuffisance hépatique :** L'effet des troubles hépatiques sur la pharmacocinétique d'Onsolis n'a pas été établi. Cependant, la clairance du fentanyl administré par voie intraveineuse est réduite en présence de maladie hépatique en raison d'une clairance métabolique altérée et de variations des taux de protéines plasmatiques.

**Insuffisance rénale :** L'effet des troubles rénaux sur la pharmacocinétique d'Onsolis n'a pas été établi. Cependant, la clairance du fentanyl administré par voie intraveineuse est réduite en présence de néphropathies en raison d'une clairance métabolique altérée et de variations des taux de protéines plasmatiques.

## **STABILITÉ ET CONSERVATION**

### **Conservation et manipulation**

Onsolis (citrate de fentanyl) est présenté dans des sachets en aluminium individuels sécurité-enfants. La quantité de fentanyl contenue dans Onsolis peut être fatale pour un enfant. La pellicule doit être utilisée en entier dès l'ouverture du sachet sécurité-enfants. On doit aviser les patients et leur personne soignante de garder Onsolis hors de portée des enfants.

Onsolis doit être conservé à des températures de 15 à 30 °C (59 à 86 °F), jusqu'à son utilisation.

Onsolis doit être protégé contre le gel et l'humidité. La pellicule de tout sachet préalablement ouvert ne doit pas être utilisée.

## **DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

On doit aviser les patients et leur personne soignante du fait qu'Onsolis (citrate de fentanyl) contient une quantité de médicament qui peut être fatale pour un enfant, une personne à qui il n'est pas prescrit et une personne jugée non tolérante aux opioïdes. On doit aviser les patients et leur personne soignante de garder Onsolis hors de portée des enfants.

### **Mise au rebut d'Onsolis**

On doit aviser les patients et les membres de leur maisonnée de se débarrasser de toutes les pellicules Onsolis restantes pour chaque ordonnance dès qu'elles ne sont plus nécessaires. Les pellicules doivent être retirées une à une de leur sachet d'aluminium et jetées dans la toilette, avant de tirer la chasse d'eau. L'emballage de carton et les sachets d'aluminium ne doivent pas être jetés dans la toilette.

## PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Onsolis (citrate de fentanyl) est présenté sous forme de pellicule adhérente à la muqueuse offerte en cinq concentrations : 200, 400, 600, 800, et 1 200 mcg de fentanyl obtenus par citrate de fentanyl. Chaque unité est en forme de rectangle aux coins arrondis, et comporte un côté rose et un côté blanc.

200 mcg/unité	Chaque unité est marquée d'un « 2 » en creux, visible sur le côté blanc.
400 mcg/unité	Chaque unité est marquée d'un « 4 » en creux, visible sur le côté blanc.
600 mcg/unité	Chaque unité est marquée d'un « 6 » en creux, visible sur le côté blanc.
800 mcg/unité	Chaque unité est marquée d'un « 8 » en creux, visible sur le côté blanc.
1 200 mcg/unité	Chaque unité est marquée d'un « 12 » en creux, visible sur le côté blanc.

Chaque pellicule est emballée individuellement dans un sachet d'aluminium protecteur sécurité-enfants. Ces sachets sont d'une couleur différente pour chacune des concentrations. Chaque boîte contient 30 sachets.

200 mcg – BLEU  
400 mcg – ROUGE  
600 mcg – VERT  
800 mcg – ORANGE  
1 200 mcg – MAUVE

Onsolis est une forme transmuqueuse buccale du citrate de fentanyl, un puissant analgésique opioïde, qui doit être appliquée sur la muqueuse buccale. Onsolis utilise la technologie de libération BioErodible MucoAdhesive (BEMA<sup>MD</sup>) à deux couches qui fait appel à des pellicules de polymères solubles dans l'eau.

Onsolis comporte une pellicule bioadhésive rose collée à une pellicule inactive blanche. L'ingrédient actif, le citrate de fentanyl, est incorporé à la pellicule bioadhésive, qui adhère à la muqueuse buccale humide. La quantité de fentanyl libérée par voie transmuqueuse est proportionnelle à la superficie de la pellicule. La pellicule inactive isole la pellicule bioadhésive de la salive, ce qui permettrait d'optimiser le transfert de fentanyl à la muqueuse buccale.

**Ingrédients inactifs :** acétate de la vitamine E, acide citrique, benzoate de sodium, carboxyméthylcellulose sodique, dioxyde de titane, eau, huile de menthe poivrée, hydroxyde de sodium, hydroxyéthylcellulose, hydroxypropylcellulose, méthylparabène, oxyde de fer, phosphate monosodique, phosphate trisodique, polycarbophile, 1,2-propylèneglycol, propylparabène, saccharine sodique.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

### INFORMATION PHARMACEUTIQUE

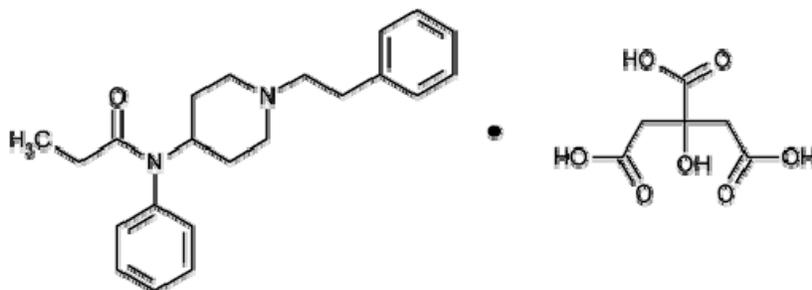
#### Substance pharmaceutique

Nom commun : citrate de fentanyl

Nom chimique : Les noms chimiques du citrate de fentanyl sont citrate (1:1) de N-(1-phenethyl-4-piperidyl) propionanilide et citrate (1:1) de N-phenyl-N-(1-(2-phenylethyl)-4-piperidiny) propanamide.

Formule moléculaire et masse moléculaire : Le poids moléculaire du citrate de fentanyl est de 528,6, et la formule empirique est  $C_{22}H_{28}N_2O \cdot C_6H_8O_7$ .

Formule de structure :



Propriétés physico-chimiques : Le citrate de fentanyl est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé, dont le point de fusion est de 149 à 151 °C et la solubilité dans l'eau se situe approximativement à 25 mg per mL. Il n'y a aucun polymorphe connu du citrate de fentanyl.

### ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité d'Onsolis a été examinée dans le cadre d'une étude croisée, randomisée, à double insu et contrôlée par placebo menée auprès de 152 patients atteints de cancer jugés tolérants aux opioïdes présentant des accès douloureux transitoires. L'accès douloureux transitoire d'origine cancéreuse a été défini comme une percée de douleur d'intensité moyenne à forte survenant chez des patients atteints de cancer présentant une douleur cancéreuse persistante autrement contrôlée au moyen de doses d'entretien d'opioïdes. Tous les patients recevaient des doses stables d'opioïdes oraux à action prolongée équivalant à  $\geq 60$  mg de morphine orale/jour (p. ex. 30 mg d'oxycodone, 20 mg de méthadone, ou 7,5 mg d'hydromorphone) ou  $\geq 50$  mcg/heure de fentanyl transdermique pour soulager leur douleur cancéreuse persistante.

Un essai ouvert sur la titration a fait ressortir une dose adéquate d'Onsolis, se situant dans la plage de 200 à 1 200 mcg. Une dose « adéquate » était définie comme une dose qui assure une analgésie adéquate au patient avec des effets indésirables tolérables. Sur les 152 patients recrutés, 69 (45,4 %) ont cessé de participer au cours de la période de titration; parmi ceux-ci, 15 sujets (9,9 %) ont cessé en raison de difficultés ou de non-respect de l'agenda électronique, 14 sujets (9,2 %) ont retiré leur consentement sans explication, 5 sujets (3,3 %) ont cessé de participer en raison du manque d'efficacité, 2 sujets (1,3 %) ont retiré leur consentement en raison de leur cancer ou du traitement qu'ils recevaient à l'égard de celui-ci, et 11 sujets (7,2 %) se sont retirés pour diverses autres raisons.

Dans le cadre de cette étude, les patients qui ont déterminé une dose adéquate ont été soumis de façon aléatoire à une séquence de neuf traitements; six ont été traités au moyen de la dose adéquate d'Onsolis et trois au moyen d'un placebo. La ventilation selon la dose des sujets qui ont obtenu une dose adéquate du médicament visé par l'étude à double insu (n = 81) est présentée dans le tableau 5.

**Tableau 5 Dose adéquate d'Onsolis à la suite de l'augmentation graduelle de la dose initiale**

<b>Dose de fentanyl administrée au moyen de pellicules à dissolution buccale (mcg)</b>	<b>Nombre total de sujets (%) (n = 81)</b>
200	4 (5 %)
400	15 (19 %)
600	23 (28 %)
800	19 (23 %)
1 200	20 (25 %)

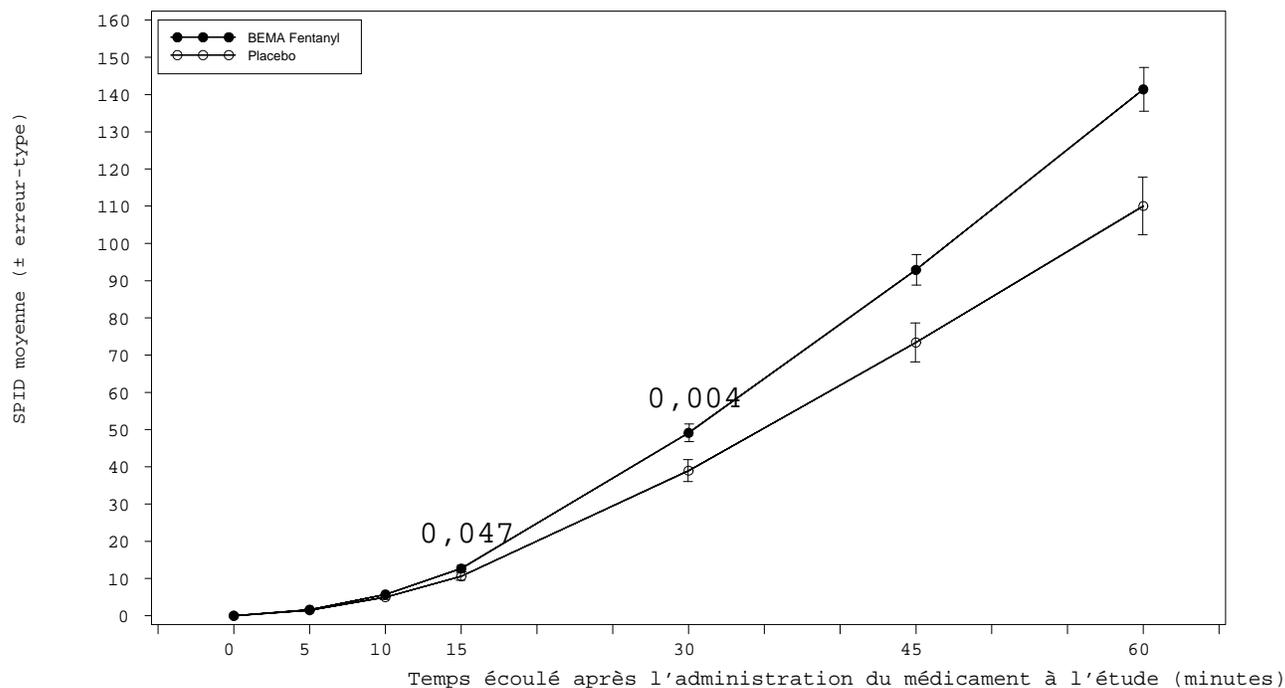
La dose finale d'Onsolis établie pour soulager l'accès douloureux transitoire d'origine cancéreuse n'était pas prévisible à partir de la dose de base d'opioïdes, ce qui fait ressortir la nécessité d'établir la dose individuellement à partir de 200 mcg.

L'âge moyen des sujets de la population à traiter (n = 80) était de 56,8 ans (plage de 31 à 82 ans), et celle-ci se composait de femmes à raison de 55,0 % et d'hommes à raison de 45,0 %.

La principale mesure des résultats, soit la somme moyenne des différences entre les scores d'intensité de la douleur à 30 minutes (SPID30) en ce qui concerne les épisodes traités au moyen d'Onsolis était statistiquement significativement plus élevée que celle des épisodes traités au moyen d'un placebo (p = 0,004). La différence de la moyenne des moindres carrés entre les traitements était de 9,74 (IC à 95 % : 3,31; 16,18).

La différence en ce qui a trait à la SPID a atteint une signification statistique (p = 0,047) en aussi peu que 15 minutes après l'administration de la dose, et la différence est demeurée

statistiquement significative à tous les points temporels par la suite jusqu'à l'évaluation finale effectuée 60 minutes après l'administration de la dose (figure 4).



**Figure 4 Somme moyenne des différences entre les scores d'intensité de la douleur (SPID) à la suite de l'administration d'Onsolis ou d'un placebo chez des patients adultes présentant des accès douloureux transitoires d'origine cancéreuse**

Les paramètres secondaires ainsi que la SPID à des points temporels autres que celui de 30 minutes fournissent des éléments probants à l'appui de l'efficacité d'Onsolis dans le soulagement des accès douloureux transitoires.

Le soulagement total moyen de la douleur procuré par Onsolis était supérieur à celui du placebo pour tous les points temporels à la suite de l'administration de la dose, et les différences étaient statistiquement significatives aux intervalles de 30, 45 et 60 minutes après l'administration de la dose ( $p = 0,002$ ,  $p = 0,005$  et  $p = 0,001$ , respectivement).

Onsolis a influé de façon positive sur la satisfaction globale des patients à l'égard de leur médicament et a appuyé le paramètre primaire d'efficacité.

L'efficacité est également appuyée par les résultats de l'étude ouverte à long terme sur Onsolis. On a constaté l'efficacité d'une dose initiale de 1 200 mcg d'Onsolis ou moins chez

168 des 179 patients (94 %) et parmi ce groupe, seulement 14 sujets (environ 8 %) ont par la suite augmenté la dose à n'importe quel moment, ce qui indique que la plage posologique suggérée de 200 à 1 200 mcg est adéquate pour la majorité des patients.

Au cours de la phase d'entretien de cette étude, qui portait également sur des patients provenant de l'étude croisée, à double insu et contrôlée par placebo, 6 des 179 sujets (3,4 %) se sont retirés en raison du manque d'efficacité. Près de 90 % des épisodes traités n'ont pas nécessité l'emploi d'un médicament de secours.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### **Essais non cliniques**

#### **Pharmacodynamique primaire**

Il est bien établi que le fentanyl est un puissant agoniste véritable, synthétique et à action brève des récepteurs  $\mu$  des opioïdes, dont la principale activité pharmacologique est l'analgésie. La puissance analgésique du fentanyl est approximativement 100 fois plus élevée que celle de la morphine. Le fentanyl produit une analgésie efficace sans entraîner de dépression respiratoire profonde à des concentrations plasmatiques allant de 0,6 à 2 ng/mL. À des concentrations plasmatiques plus élevées (> 2 ng/mL), une dépression respiratoire profonde peut survenir. Les effets indésirables non respiratoires importants associés au fentanyl comprennent la rigidité musculaire, la bradycardie, l'hypotension, des nausées et des vomissements, le prurit, et la rétention urinaire. Comme dans le cas d'autres analgésiques narcotiques, les sujets peuvent devenir tolérants aux effets du fentanyl à la suite d'une administration répétée.

#### **Dépendance**

Récemment, les effets du sevrage du fentanyl sur la fonction de gratification du cerveau et les symptômes somatiques de sevrage ont été évalués chez des rats mâles Wistar. Les rats ont été entraînés au moyen d'une procédure modifiée d'autostimulation intracrânienne dans le cadre d'un essai discret puis on leur a implanté des minipompes renfermant une solution saline ou du citrate de fentanyl (1,2 mg/kg/jour) pour une durée de 14 jours. L'arrêt abrupt de l'administration du fentanyl a provoqué une élévation liée au temps des seuils de gratification du cerveau et des signes somatiques de sevrage, ce qui évoque une grave déficience de la fonction de gratification du cerveau. La naloxone a provoqué une élévation liée à la dose des seuils de gratification du cerveau et des signes somatiques de sevrage chez les rats traités au moyen du fentanyl; toutefois, elle n'a pas modifié la latence de réponse.

## Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du fentanyl a fait l'objet d'études approfondies. Des observations cliniques, des observations au point d'administration du produit testé, ainsi qu'une surveillance toxicocinétique ont été effectuées pendant une période pouvant atteindre 12 heures après l'application. Toutes les formulations ont produit des expositions systémiques au fentanyl mesurables, ainsi que des signes concomitants de sédation chez les chiens. Aucun effet indésirable important et aucune irritation locale importante n'ont été attribués à l'administration d'Onsolis dans le cadre de ces études. Les sujets ont bien toléré Onsolis, la sédation étant l'effet constant lié au traitement qui a été attribué à l'administration du produit testé.

## TOXICOLOGIE

Le profil de toxicité du fentanyl administré par différentes voies a été bien établi. Les formulations de pellicules de fentanyl à dissolution buccale ont été évaluées dans le cadre de quatre études de toxicité à la suite de l'administration de doses uniques et de doses répétées chez le chien.

Une étude de toxicité de 28 jours à doses répétées de citrate de fentanyl et trois études de tolérance locale (dont deux sur le citrate de fentanyl et une sur la base libre de fentanyl) ont été exécutées chez des chiens afin d'évaluer l'innocuité des formulations de pellicules de fentanyl à dissolution buccale (tableau 6). Aucun nouvel effet indésirable systémique n'a été observé au cours de ces études.

**Tableau 6 Aperçu du programme de toxicologie portant sur les pellicules de fentanyl à dissolution buccale**

Type d'étude	Voie d'administration	Espèce	Dose de fentanyl administrée au moyen de pellicules à dissolution buccale
Toxicité à doses répétées			
28 jours	Orale	Chien	273 mcg de la base libre de fentanyl à un pH de 6, 7,25, ou 8,5 deux fois par jour (429 mcg de citrate de fentanyl)
Études de tolérance locale			
Aiguë	Orale	Chien	368 mcg de la base libre de fentanyl (578 mcg de citrate de fentanyl)
Aiguë	Orale	Chien	844 mcg de la base libre de fentanyl (1 326 mcg de citrate de

Type d'étude	Voie d'administration	Espèce	Dose de fentanyl administrée au moyen de pellicules à dissolution buccale
Aiguë	Orale	Chien	383 mcg de la base libre de fentanyl

En résumé, le profil toxicologique du fentanyl a été bien caractérisé à la suite de son administration par plusieurs voies chez des animaux, et on a établi une corrélation directe entre ses effets indésirables graves et les taux plasmatiques du médicament. D'autres constituants des pellicules de fentanyl à dissolution buccale sont des excipients qui sont généralement reconnus comme étant sans danger pour l'administration par voie buccale ou orale. Les études de toxicité à doses répétées et de tolérance locale portant sur les formulations prévues de pellicules de fentanyl à dissolution buccale chez les chiens n'ont révélé aucun effet indésirable systémique nouveau ou grave, et aucune irritation locale notable au point d'application. Le fentanyl a été abondamment absorbé à partir des pellicules de fentanyl à dissolution buccale, produisant des profils d'exposition systémique similaires à ceux obtenus à la suite de l'administration de fentanyl par d'autres voies.

### **Toxicité à doses uniques**

Compte tenu des nombreuses données non cliniques disponibles sur la toxicité à doses uniques et des données probantes historiques sur l'utilisation du fentanyl pour le soulagement de la douleur chez les humains, aucune nouvelle étude n'a été effectuée pour évaluer plus à fond la toxicité à doses uniques du fentanyl. Les déterminations de la DL<sub>50</sub> intraveineuse ont révélé que les rats et les cobayes présentant une DL<sub>50</sub> se situant dans la plage de 2 à 3 mg/kg étaient les plus sensibles des espèces ayant été soumises aux essais. Une DL<sub>50</sub> intramusculaire de 1 mg/kg a été observée chez le rat tandis qu'une DL<sub>50</sub> de 65 mg/kg a été relevée chez le hamster.

### **Toxicité à doses répétées**

Au cours de l'étude de 28 jours portant sur les pellicules de fentanyl à dissolution buccale menée chez des chiens, les effets liés au traitement qui ont été observés comprennent une baisse d'activité, une démarche et une posture anormales, une salivation excessive, des tremblements, des vomissements, une perte de poids et une prise de poids, une diminution de la consommation alimentaire, une diminution des paramètres des globules blancs ainsi qu'une légère augmentation des poids absolu et relatif de la rate. Aucune différence absolue liée au pH des disques (pH de 6,5, 7,25, ou de 8,5) n'a été décelée sur le plan de la toxicité et aucune lésion importante attribuable à une irritation locale liée au traitement n'a été relevée dans les échantillons de muqueuse buccale soumis à un examen histopathologique. En raison de la légère diminution des paramètres des globules blancs et de la légère augmentation des poids absolu et relatif de la rate, des examens histopathologiques supplémentaires portant sur la rate et la moelle osseuse ont été réalisés. Ces investigations n'ont pas non plus révélé de toxicité liée au produit testé.

### **Études de génotoxicité**

Des essais de génotoxicité normalisés (dans le cadre de tests d'Ames effectués *in vitro* sur des lymphomes de souris, des hépatocytes de rats, la transformation de cellules BALB/c 3T3, des lymphocytes humains, ou sur des aberrations chromosomiques dans les cellules ovariennes de hamsters chinois et dans le cadre de l'essai effectué *in vivo* sur le micronucléus de souris) portant sur le citrate de fentanyl et le chlorhydrate de fentanyl ont fait l'objet de rapports signalant qu'aucun signe de génotoxicité n'a été observé.

### **Études de cancérogénicité**

Aucune étude de cancérogénicité n'a été effectuée sur le fentanyl.

### **Études sur la toxicité pour la reproduction et le développement**

Dans le cadre d'études sur la toxicité pour la reproduction et le développement menées chez des rats, il a été démontré que le fentanyl nuit à la fertilité et accroît les résorptions lorsqu'il est administré pendant l'organogenèse au cours des jours 12 à 21 de la période de gestation à des doses de 30 mcg/kg administrées par voie intraveineuse et de 160 mcg/kg par voie sous-cutanée. Les effets potentiels du fentanyl sur le développement embryofœtal ont été étudiés à partir de modèles de souris, de rats et de lapins et aucune preuve manifeste de tératogénicité n'a été décelée. Les effets potentiels du fentanyl sur le développement prénatal et postnatal ont été examinés par le biais de l'infusion intraveineuse chez le rat. Le traitement au fentanyl (0,4 mg/kg/jour) a entraîné une diminution significative du poids corporel chez les rejetons mâles et femelles et a aussi réduit la survie des rejetons au jour 4. Les animaux recevant 0,1 et 0,4 mg/kg/jour de fentanyl ont présenté des changements sur le plan de certains indicateurs du développement physique (retard d'éruption des incisives et de l'ouverture des yeux) ainsi que des effets transitoires sur le plan du développement comportemental (diminution de l'activité locomotrice au jour 28 et rétablissement de celle-ci dès le jour 50).

### **Tolérance locale**

L'irritation et la tolérance locales ont été évaluées au point d'application des pellicules de fentanyl à dissolution buccale à la suite d'une application unique ou répétée dans le cadre des études pharmacocinétiques et toxicologiques. Aucune irritation locale cliniquement pertinente n'a été attribuée à l'administration de pellicules de fentanyl à dissolution buccale dans le cadre de ces études.

### **Autres études de toxicité**

Le fentanyl peut induire une rigidité musculaire chez le rat à la suite de l'administration intraveineuse de 100 mcg/kg de fentanyl, en activant les récepteurs  $\mu$  des opioïdes au locus coeruleus. La rigidité musculaire induite par le fentanyl a été antagonisée par le prétraitement effectué au moyen de l'anatoxine coquelucheuse, N-éthylmaléimide, ou de 1-(5-isoquinolinesulfonyl)-2-méthylpiperazine, mais non au moyen de la toxine cholérique ou de la forskolin, ce qui laisse entendre qu'en plus de la protéine Go, d'autres protéines G sensibles à l'anatoxine coquelucheuse, peut-être les sous-types Gi et Gp, peuvent aussi intervenir

dans les processus de transduction de signal qui sous-tendent la rigidité musculaire à la suite de l'activation par le fentanyl.

La toxicité du fentanyl chez les animaux juvéniles (2 à 35 jours d'âge) a été examinée dans le cadre d'une étude sur l'administration intraveineuse visant à évaluer les changements sur le plan de la ventilation par minute. Les résultats de cette étude indiquent qu'il n'y a pas de changement sur le plan de l'effet du fentanyl en fonction de l'âge des animaux, ce qui laisse entendre que le dosage ne devrait pas varier de façon marquée avec l'âge.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

### Études précliniques

1. Bragg P., M. Zwass, M. Lau, D. Fisher. *Opioid Pharmacodynamics in neonatal dogs: differences between morphine and fentanyl*, « American Physiology », 1995, 1519-1524.
2. El Mouedden M., TF Meert. *The impact of the opioids fentanyl and morphine on nociception and bone destruction in a murine model of bone cancer pain*, « Pharmacol Biochem Behav », 2007, 87, 30-40.
3. Lee T., M. Fu, P. Lui, S. Chan. *Subtypes of Guanine-nucleotide-Binding Regulatory Proteins at the Locus coeruleus involved in Fentanyl-Induced Muscular Rigidity in the Rat*, « J Biomed Sci », 1995, 2, 263-271.
4. Peng PWH, AN Sandler. *A review of the use of fentanyl analgesia in the management of acute pain in adults*, « Anesthesiology », 1999, 90, 576-599.
5. Poklis A. *Fentanyl: A review for clinical and analytical toxicologists*, « Clinical Toxicology », 1995, 33 (5), 439-447.
6. Vuckovic S., M. Ivanovic, M. Prostran, Z. Todorovic, Z. Ristovic, et coll. *Higher environmental temperature potentiates cataleptic effect of fentanyl in rats*, « Jpn JPharmacol », 1998, 78 (4), 523-527.
7. Zaveri N., WE Polgar, CM Olsen, AB Kelson, P. Grundt, JW Lewis, L. Toll. *Characterization of opiates, neuroleptics, and synthetic analogs at ORL1 and opioid receptors*. « Eur J Pharmacol », 2001, 428, 29-36.

### Études cliniques

8. Darwish M, M. Kirby, P. Robertson, et coll. *Absolute and relative bioavailability of fentanyl buccal tablet and oral transmucosal fentanyl citrate*, « J Clin Pharmacol », 2007, 47(3), 343-50.
9. De Conno F, A. Caraceni, A. Gamba, et coll. *Pain measurement in cancer patients: a comparison of six methods*, « Pain », 1994, 57, 161-6.
10. De Conno F, A. Caraceni, A. Gamba, L. Mariani, A. Abbattista, C. Brunelli, et coll. *Pain measurement in cancer patients: A comparison of six methods*, « Pain », 1994, 57, 161-6.
11. Farrar JT, J. Cleary, R. Rauck, M. Busch, E. Nordbrock. *Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blind, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients*, « J Natl Cancer Inst », 1998, 90, 611-616.

12. Farrar JT, RH Dworkin, MB Max. *Use of the cumulative proportion of responders analysis graph to present pain data over a range of cut-off points: Making clinical trial data more understandable*, « J Pain Symptom Manage », 2006, 31, 369-77.
13. Gupta, SK, S. Hwang, M. Southam et G. Sathyan. *Effects of application site and subject demographics on the pharmacokinetics of fentanyl HCl patient-controlled transdermal system (PCTS)*, « Clin Pharmacokinet », 2005, 44 (supplément 1), 25-32.
14. Kharasch D, C. Hoffer, D. Whittington. *Influence of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral transmucosal fentanyl citrate*, « Anesthesiology », 2004, 101, 738-43.
15. Portenoy RK, NA Hagen. *Breakthrough pain: Definition, prevalence and characteristics*, « Pain », 1990, 41, 273-281.
16. Portenoy RK, R. Payne, P. Coluzzi, et coll. *Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: A controlled dose titration study*, « Pain », 1999, 79, 303-12.
17. Portenoy RK, D. Taylor, J. Messina, L. Tremmel. *A randomized, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer*, « Clin J Pain », 2006, 22, 805-11.
18. Streisand JB, MA Busch, TD Egan, BG Smith, M. Gay, NL Pace. *Dose proportionality and pharmacokinetics of oral transmucosal fentanyl citrate*, « Anesthesiology », 1998, 88(2), 305-309.
19. Svendsen KB, S. Andersen, S. Arnason, S. Arnér, H. Breivik, T. Heiskanen, et coll. *Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases: A review of prevalence, characteristics and mechanisms*, « Eur J Pain », 2005, 9, 195-206.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### ONSOLIS<sup>MC</sup>

Pellicules de fentanyl à dissolution buccale

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de ONSOLIS<sup>MC</sup> pour la vente au Canada, 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 ONSOLIS<sup>MC</sup>. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez lire attentivement ce dépliant avant de commencer à prendre ONSOLIS et chaque fois qu'on vous le prescrit. N'oubliez pas que ces renseignements ne remplacent pas les directives de votre médecin.

- Conservez ONSOLIS en lieu sûr, hors de portée des enfants et des animaux de compagnie, et afin d'en prévenir le vol, le mésusage et l'abus. La consommation accidentelle de ce médicament par un enfant ou un animal de compagnie constitue une urgence médicale et peut entraîner la mort.
- N'employez pas ONSOLIS en présence d'enfants.
- Si un enfant ou un animal de compagnie consomme accidentellement ONSOLIS, demandez des soins d'urgence immédiatement. N'utilisez pas la pellicule ONSOLIS si le sceau est brisé ou si la pellicule a été coupée, endommagée ou modifiée d'une façon quelconque.
- Assurez-vous de lire les sections intitulées **UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**. Suivez les directives et utilisez toujours les pellicules ONSOLIS de la façon appropriée. ONSOLIS peut causer de graves problèmes respiratoires et la mort, en particulier s'il est mal utilisé.
- Informez votre médecin si vous (ou un membre de votre famille) avez déjà présenté un problème d'abus d'alcool, de médicaments sur ordonnance ou de drogues illicites ou de dépendance à ces produits.

#### RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS QUE JE DOIS CONNAÎTRE AU SUJET D'ONSOLIS

ONSOLIS, qui contient le médicament « fentanyl », est offert sous forme de pellicules à dissolution qui adhèrent à l'intérieur de votre joue. **Le fentanyl est un analgésique narcotique opioïde très puissant, qui peut entraîner des problèmes respiratoires graves et constituant un danger de mort à la suite d'un surdosage ou si vous prenez une dose trop forte pour vous. Faites immédiatement appel à une assistance médicale si vous avez :**

- de la difficulté à respirer ou une respiration lente ou superficielle

- une fréquence cardiaque basse
- une somnolence extrême
- la peau moite et froide
- une sensation d'évanouissement, d'étourdissement ou de confusion, ou de la difficulté à penser, à marcher ou à parler normalement
- une crise convulsive
- des hallucinations

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### IMPORTANT

ONSOLIS peut causer de graves difficultés à respirer susceptibles de mettre la vie en danger. Veillez lire attentivement ce dépliant avant de commencer à prendre ONSOLIS et chaque fois qu'on vous le prescrit.

##### Les raisons d'utiliser ce médicament :

###### Adultes

ONSOLIS est un puissant anti-douleur délivré sur ordonnance pour soulager les percées de douleur qui peuvent survenir subitement alors que vous recevez un traitement continu au moyen d'analgésiques opioïdes pour soulager votre douleur cancéreuse constante.

On appelle cette percée de douleur « accès douloureux transitoire » parce qu'elle ne dure généralement pas longtemps et qu'elle apparaît en dépit du traitement continu aux opioïdes analgésiques que vous recevez pour soulager votre douleur cancéreuse constante.

##### Les effets de ce médicament :

ONSOLIS contient du « fentanyl », lequel appartient à la classe de médicaments appelés « opioïdes ». Les opioïdes sont les plus puissants des anti-douleurs qui existent. ONSOLIS est offert sous forme de petites pellicules qui adhèrent à l'intérieur de votre joue pour acheminer rapidement le fentanyl vers votre circulation sanguine. Cette façon commode de prendre le médicament procure un soulagement qui peut être ressenti en aussi peu que 15 minutes suivant sa prise (voir la section Utilisation appropriée de ce médicament).

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

- **Ne prenez pas ONSOLIS si vous ne prenez pas déjà un médicament anti-douleur de la classe des opioïdes de façon régulière pour soulager votre douleur cancéreuse et si votre organisme n'y est pas habitué (tolérance aux opioïdes).**
- Ne prenez pas ONSOLIS si vous avez de graves problèmes respiratoires ou pulmonaires.
- Ne prenez pas ONSOLIS si vous êtes allergique à l'un de ses ingrédients (voir les deux prochaines sections).
- Ne prenez pas ONSOLIS si vous prenez actuellement un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) pour traiter une dépression majeure ou si vous en avez pris un au cours des 2 dernières semaines.

### **Enfants :**

**ONSOLIS n'est pas indiqué et ne doit pas être utilisé chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans, car son innocuité et son efficacité n'ont pas été établies chez cette population de patients.**

### **L'ingrédient médicinal :**

L'ingrédient médicinal d'ONSOLIS est le fentanyl.

### **Les ingrédients non médicinaux :**

Acétate de la vitamine E, acide citrique, benzoate de sodium, carboxyméthylcellulose sodique, dioxyde de titane, eau, huile de menthe poivrée, hydroxyde de sodium, hydroxyéthylcellulose, hydroxypropylcellulose, méthylparabène, oxyde de fer, phosphate monosodique, phosphate trisodique, polycarbophile, 1,2-propylène glycol, propylparabène, saccharine sodique.

### **La présentation :**

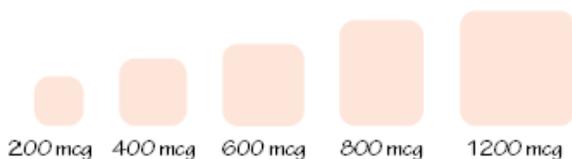
ONSOLIS est offert sous forme de petites pellicules minces d'une taille qui permet de les appliquer aisément à l'intérieur de la joue. Chaque pellicule possède un côté blanc et un côté rose. Le côté rose adhère rapidement à l'intérieur de la joue et le côté blanc réduit la libération de fentanyl dans la salive (voir la section intitulée Utilisation appropriée de ce médicament).

Les pellicules ONSOLIS sont présentées dans des sachets en aluminium individuels sécurité-enfants, d'une couleur différente selon leur teneur :

- 200 mcg – Bleu
- 400 mcg – Rouge
- 600 mcg – Vert
- 800 mcg – Orange
- 1 200 mcg – Mauve

Chaque unité est en forme de rectangle aux coins arrondis, et comporte un côté rose et un côté blanc.

- |                 |   |
|-----------------|---|
| 200 mcg/unité   | Chaque unité est marquée d'un « 2 » en creux, visible sur le côté blanc.  |
| 400 mcg/unité   | Chaque unité est marquée d'un « 4 » en creux, visible sur le côté blanc.  |
| 600 mcg/unité   | Chaque unité est marquée d'un « 6 » en creux, visible sur le côté blanc.  |
| 800 mcg/unité   | Chaque unité est marquée d'un « 8 » en creux, visible sur le côté blanc.  |
| 1 200 mcg/unité | Chaque unité est marquée d'un « 12 » en creux, visible sur le côté blanc. |



### **Mises en garde et précautions importantes**

- Des effets indésirables graves, y compris la mort, peuvent survenir si vous prenez ONSOLIS et que vous n'êtes pas tolérant(e) aux opioïdes, c'est-à-dire que vous n'avez pas pris de façon régulière un autre opioïde pour soulager votre douleur cancéreuse avant de commencer à prendre ONSOLIS afin d'apaiser les percées de douleur que vous éprouvez soudainement. Vous ne devez pas prendre ONSOLIS si vous n'utilisez un opioïde qu'à l'occasion, uniquement lorsque vous en ressentez le besoin.

- Vous ou un membre de votre famille devez communiquer avec votre médecin ou demander immédiatement des soins médicaux d'urgence si vous avez de la difficulté à respirer, si vous êtes somnolent(e) et que votre respiration est lente, si votre respiration est lente et superficielle (votre poitrine se soulève peu lorsque vous inspirez) ou si vous vous sentez faible, étourdi(e), confus(e) ou que vous avez d'autres symptômes inhabituels. Ces symptômes peuvent indiquer une surdose d'ONSOLIS. La dose qui vous a été prescrite pourrait être trop forte pour vous. Ces symptômes peuvent engendrer de graves problèmes et même la mort s'ils ne sont pas traités immédiatement. Si vous présentez l'un des symptômes énumérés ci-dessus, ne prenez aucune autre dose d'ONSOLIS.

- Lorsque vous commencez un traitement par ONSOLIS, vous devez prendre la plus faible dose offerte, soit 200 mcg.

- Si vous n'obtenez pas un soulagement adéquat de votre douleur au moyen d'une seule dose d'ONSOLIS, vous devez attendre 4 heures avant de prendre une nouvelle dose.

- ONSOLIS contient un médicament qui peut être fatal pour les enfants, un autre adulte à qui il n'est pas prescrit et les personnes qui ne prennent pas régulièrement un opioïde pour soulager leur douleur cancéreuse.

- Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez et consultez-le avant de prendre tout nouveau médicament lorsque vous prenez ONSOLIS. Certains médicaments peuvent avoir un effet sur la concentration d'ONSOLIS dans votre organisme et provoquer d'éventuelles difficultés respiratoires susceptibles de causer la mort.

**AVANT de prendre ONSOLIS, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien de tous vos problèmes de santé physique et mentale, particulièrement si vous présentez :**

- des troubles respiratoires ou pulmonaires comme l'asthme, une respiration sifflante ou un souffle court;
- un traumatisme crânien ou un trouble cérébral;
- un trouble hépatique ou rénal;
- des crises (convulsions ou spasmes);

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

- une fréquence cardiaque lente ou d'autres troubles cardiaques;
- une hypotension;
- des troubles de santé mentale comme une dépression majeure ou des hallucinations (voir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles);
- ou avez déjà présenté un problème de consommation d'alcool ou des antécédents familiaux d'alcoolisme;
- ou avez déjà présenté un problème de consommation de stupéfiants ou des antécédents familiaux de toxicomanie.

**Si vous êtes une femme, informez votre médecin :**

- **si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;** ONSOLIS peut nuire à votre enfant à naître;
- **si vous allaitez;** ONSOLIS passe dans le lait maternel et peut nuire gravement à votre bébé; vous ne devez pas prendre ONSOLIS lorsque vous allaitez.

**Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez**, y compris les médicaments sur ordonnance, les médicaments en vente libre, les vitamines et les produits à base de plantes médicinales.

Certains médicaments peuvent causer de graves problèmes de santé ou mettre la vie en danger lorsqu'ils sont pris en même temps qu'ONSOLIS.

La dose de certains médicaments ou celle d'ONSOLIS doivent parfois être modifiées s'ils sont pris en même temps.

- **Ne commencez à prendre aucun médicament alors que vous prenez ONSOLIS** avant d'en parler à votre médecin. Celui-ci vous dira si la prise d'un médicament donné durant votre traitement par ONSOLIS comporte des dangers.
- **Faites preuve d'une grande prudence lorsqu'il s'agit de prendre d'autres médicaments qui peuvent vous rendre somnolent(e)** comme d'autres anti-douleurs ou des antidépresseurs (qui causent de la somnolence), des somnifères, des anxiolytiques, des tranquillisants ou certains anti-allergiques (antihistaminiques qui causent de la somnolence).
- **Ne conduisez pas un véhicule automobile, ne faites pas fonctionner de machines et n'accomplissez pas de tâches dangereuses** avant de savoir comment vous réagissez à ONSOLIS, car ce dernier peut vous rendre somnolent(e).
- **Ne consommez pas d'alcool lorsque vous prenez ONSOLIS**, car cela peut accroître votre risque de présenter des effets secondaires dangereux.

Sachez exactement les médicaments que vous prenez. Dressez-en la liste que vous pourrez montrer à votre médecin et à votre pharmacien.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Des interactions peuvent se produire entre ONSOLIS et d'autres médicaments qui utilisent une voie de l'organisme appelée CYP 3A4. Avant de prendre ONSOLIS, informez votre médecin de tout autre médicament que vous prenez, y compris certains antidépresseurs (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine [ISRS] et inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN]), car la dose d'ONSOLIS indiquée pourrait devoir être augmentée ou diminuée pour en tenir compte.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

**Prenez ONSOLIS selon les consignes de votre médecin.**

### IMPORTANT :

- Suivez les directives de votre médecin à la lettre, à mesure qu'il ajustera graduellement votre traitement pour déterminer la dose qui soulagera adéquatement votre douleur.
- Ne prenez pas une dose supérieure à la dose prescrite.
- Ne prenez pas plus d'une dose par épisode d'accès douloureux transitoire.
- Ne prenez pas ONSOLIS pour plus de 4 épisodes d'accès douloureux transitoire de douleur cancéreuse par jour.
- Attendez 4 heures entre chaque dose.

### DOSE INITIALE

**La dose initiale du traitement par ONSOLIS est de 1 pellicule de 200 mcg POUR TOUS LES PATIENTS.**

### DOSES SUBSÉQUENTES

**Votre médecin vous dira comment augmenter votre dose de façon sécuritaire** jusqu'à ce que vous atteigniez la dose qui soulagera adéquatement votre douleur dans les 30 minutes et dont vous tolérerez les effets secondaires.

**Voici un guide étape par étape pour augmenter votre dose d'ONSOLIS de façon sécuritaire. Votre médecin vous l'expliquera.**

1. Commencez par prendre 1 pellicule de 200 mcg comme vous l'a prescrit votre médecin. Ne prenez pas plus de 1 dose la première fois que vous prendrez le médicament pour soulager un épisode d'accès douloureux transitoire.

2. Si vous n'obtenez pas le soulagement adéquat de votre douleur avec la première dose de 200 mcg, attendez au moins 4 heures et prenez 2 pellicules ONSOLIS de 200 mcg au prochain épisode d'accès douloureux transitoire.

3. Augmentez la dose de 200 mcg chaque fois que vous prenez ONSOLIS jusqu'à ce que vous atteigniez la dose qui soulagera adéquatement votre douleur et dont vous tolérerez les effets secondaires. Laissez toujours passer au moins 4 heures entre 2 doses. Lorsque vous utilisez plusieurs pellicules ONSOLIS de

200 mcg, elles ne doivent pas être superposées, mais doivent être réparties dans chacune des joues.

4. Si vous avez obtenu un soulagement adéquat avec 1 à 4 pellicules de 200 mcg, appelez votre médecin et dites-lui le nombre de pellicules qui s'est révélé efficace. Il vous prescrira cette dose.

5. Si 4 pellicules ONSOLIS de 200 mcg ne vous ont pas procuré un soulagement adéquat, informez-en votre médecin qui pourra vous prescrire une dose plus élevée.

**Votre médecin vous remettra une ordonnance selon laquelle vous pourrez prendre la dose efficace établie pour soulager les épisodes d'accès douloureux transitoire jusqu'à un maximum de 4 épisodes par jour.**

Il surveillera la façon dont vous réagissez à l'augmentation de votre dose d'ONSOLIS ainsi que l'apparition de tout effet secondaire que vous pourriez présenter.

Si vous avez plus de 4 épisodes d'accès douloureux transitoire par jour, parlez-en à votre médecin, car cela pourrait signifier qu'il faut modifier l'opiothérapie qui vous est prescrite pour soulager votre douleur cancéreuse constante.

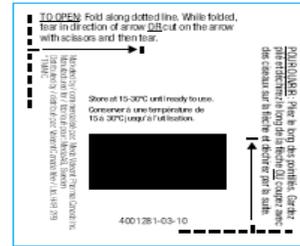
### **COMMENT PRENDRE LES PELLICULES ONSOLIS À DISSOLUTION BUCCALE**

ONSOLIS est présenté dans un sachet d'aluminium. N'ouvrez pas le sachet avant d'être prêt(e) à utiliser la pellicule qu'il contient. Ne coupez pas et ne déchirez pas la pellicule ONSOLIS.

**Lorsqu'un sachet est ouvert, utilisez immédiatement la pellicule ONSOLIS qu'il contient.**

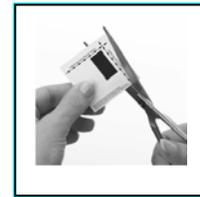
Pour ouvrir un sachet d'ONSOLIS :

1. L'envers du sachet d'aluminium sur le dessus :
  - Pliez le long des pointillés.
  - Gardez plié et déchirez le long des flèches.



OU

Coupez avec des ciseaux sur les flèches et déchirez par la suite.



2. Répétez l'opération sur l'autre bordure du sachet.
3. Écartez les deux couches d'aluminium, puis retirez la pellicule ONSOLIS.

Prenez ONSOLIS selon les consignes de votre professionnel de la santé.

Lisez attentivement les directives ci-dessous et suivez-les à la lettre.

**Ne mâchez pas et n'avalez pas les pellicules ONSOLIS**, car vous réduiriez probablement le soulagement que vous obtiendriez de votre accès douloureux transitoire.

- Humidifiez l'intérieur de votre joue avec votre langue ou, le cas échéant, rincez-vous la bouche avec de l'eau pour humidifier l'endroit où vous appliquerez la pellicule ONSOLIS.
- Les mains bien sèches, prenez la pellicule ONSOLIS entre votre index et votre pouce, ce dernier sur le côté rose de la pellicule (Figure 1).



Figure 1

- Placez la pellicule ONSOLIS à l'intérieur de votre bouche avec soins et appliquez le côté **rose** à l'intérieur de la joue humidifiée. Le côté **rose** de la pellicule adhère rapidement à la muqueuse à l'intérieur de votre joue. Il permet d'acheminer le fentanyl vers votre circulation sanguine à travers la muqueuse (Figure 2).



Figure 2

- À l'aide de votre doigt, appuyez sur la pellicule ONSOLIS à l'intérieur de votre joue pendant 5 secondes. Le côté blanc de la pellicule réduit la libération de fentanyl dans la salive et aide la pellicule à rester en place suffisamment longtemps pour délivrer le fentanyl. La pellicule se dissout généralement de 15 à 30 minutes après son application (Figure 3).



Figure 3

- Retirez votre doigt de la pellicule ONSOLIS. Elle restera collée à l'intérieur de votre joue (Figure 3).
- Laissez la pellicule en place jusqu'à ce qu'elle se dissolve.
- Vous pouvez boire 5 minutes après l'application de la pellicule, mais ne mangez rien avant que celle-ci soit complètement dissoute.
- Évitez de toucher ou de déplacer la pellicule pendant qu'elle se dissout.

#### **Surdose :**

Si vous prenez accidentellement une dose d'ONSOLIS supérieure à la dose qui vous est prescrite, obtenez immédiatement des soins d'urgence en appelant au centre antipoison de votre région ou en composant le 911. **Si vous croyez avoir pris une surdose, essayez de retirer la pellicule ONSOLIS ou toute partie de pellicule encore dans votre bouche.**

Une surdose d'opioïdes comme ONSOLIS peut causer de sérieux problèmes, dont les plus graves sont les difficultés à respirer, une somnolence extrême accompagnée d'une respiration lente et une respiration lente et superficielle. De la fatigue, une somnolence ou une sédation extrême, une incapacité de penser, de parler ou de marcher normalement, une sensation de faiblesse, d'étourdissement ou de confusion, un épisode de spasmes et des hallucinations peuvent être d'autres signes de surdose d'ONSOLIS.

### EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

**Comme tous les médicaments, ONSOLIS peut causer des effets indésirables.** Les effets secondaires les plus fréquemment observés avec ONSOLIS sont les nausées, les vomissements, les étourdissements, la constipation, la somnolence, la fatigue, la sédation, l'arrière-goût, l'état de confusion, les maux de tête, la sécheresse de la bouche, les ulcères buccaux, les démangeaisons, les bouffées de chaleur et la transpiration.

- **ONSOLIS peut provoquer une chute de pression sanguine.** Cela peut faire que vous vous sentiez étourdi(e) si vous vous levez trop rapidement lorsque vous êtes assis(e) ou couché(e).
- **ONSOLIS peut engendrer une dépendance physique s'il est pris régulièrement.** N'arrêtez pas de prendre ONSOLIS ou tout autre opioïde sans en parler à votre médecin. Cela pourrait provoquer des symptômes de sevrage qui vous rendraient malade et inconfortable parce que votre organisme s'est habitué à ces médicaments. La dépendance physique à un médicament n'est pas la même chose que la toxicomanie.
- **ONSOLIS comporte un risque d'abus ou de toxicomanie.** Vous êtes exposé(e) à un risque plus élevé si vous avez déjà abusé d'autres médicaments, de drogues illicites ou d'alcool ou si vous avez des antécédents de troubles mentaux.

Parlez à votre médecin si vous éprouvez des effets secondaires qui vous incommode ou qui persistent. D'autres effets secondaires sont associés à ONSOLIS. Pour obtenir plus d'information, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

### EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Vous ou un membre de votre famille devez **communiquer immédiatement avec votre médecin ou demander des soins d'urgence** si vous ressentez l'un des symptômes suivants :

- difficultés à respirer;
- somnolence extrême accompagnée d'une respiration lente;
- respiration lente et superficielle (votre poitrine se soulève peu lorsque vous inspirez);
- sensation de faiblesse, d'étourdissement ou de confusion;
- incapacité de penser, de parler ou de marcher normalement;
- spasmes et hallucinations.

Ces symptômes peuvent indiquer une surdose d'ONSOLIS. La dose qui vous a été prescrite pourrait être trop forte pour vous. **Ces symptômes peuvent engendrer de graves problèmes et même la mort s'ils ne sont pas traités immédiatement. Ne prenez aucune autre dose d'ONSOLIS.**

**Si vous croyez avoir pris une surdose, essayez de retirer la pellicule ONSOLIS ou toute partie de pellicule encore dans votre bouche.**

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'ONSOLIS, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

## COMMENT CONSERVER ONSOLIS

Conservez les pellicules ONSOLIS en lieu sûr hors de portée des enfants.

- Conservez-le à une température entre 15 et 30 °C (59 et 86 °F) jusqu'à ce que vous soyez prêt(e) à l'utiliser.
- Protégez ONSOLIS du gel et de l'humidité.
- N'utilisez pas un sachet déjà ouvert.

**Les pellicules ONSOLIS contiennent une quantité de fentanyl pouvant être fatale pour un enfant. Elles doivent être utilisées en entier immédiatement après l'ouverture du sachet sécurité-enfants. Les patients et leur personne soignante doivent veiller à ce qu'ONSOLIS soit conservé hors de portée des enfants.**

### Comment mettre aux rebuts les pellicules ONSOLIS superflues

Apportez toute pellicule ONSOLIS superflue à votre pharmacien qui se chargera de la mettre aux rebuts de façon appropriée.

### Ou

Débarassez-vous de toute pellicule ONSOLIS superflue dès qu'elle n'est plus nécessaire en la jetant dans la toilette.

1. Retirez la pellicule ONSOLIS de son sachet d'aluminium.
  2. Jetez-la dans la toilette.
  3. Répétez les étapes 1 et 2 pour chaque pellicule ONSOLIS superflue. Tirez la chasse lorsque toutes les pellicules superflues ont été jetées dans la toilette.
- L'emballage de carton et les sachets d'aluminium ne doivent pas être jetés dans la toilette.

### Renseignements généraux

Des médicaments sont parfois prescrits dans des cas qui diffèrent des indications énumérées dans le dépliant de renseignements à l'intention du patient. Utilisez ONSOLIS uniquement dans le but pour lequel il vous a été prescrit. Ne donnez pas de pellicules ONSOLIS à d'autres personnes, même si elles ressentent les mêmes symptômes que vous. Le médicament pourrait être dangereux pour elles. Ce dépliant résume les renseignements les plus importants sur ONSOLIS. Pour en savoir davantage, adressez-vous à votre prestataire de soins de santé. Vous pouvez aussi communiquer avec MEDA VALEANT PHARMA CANADA INC. au 1-800-361-4261.

## DÉCLARATION D'EFFETS INDÉSIRABLES PRÉSUMÉS

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable présumé qui est associé à l'utilisation de produits de santé par l'entremise du Programme Canada Vigilance, de l'une des trois façons suivantes :

- **Déclaration en ligne à :**  
[www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- **Par téléphone (sans frais) au 1-866-234-2345**
- **Remplir un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et l'envoyer :**
  - **Par télécopieur (sans frais) au 1-866-678-6789, ou**
  - **Par la poste à :**  
Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse 0701D  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

**On peut se procurer des étiquettes préaffranchies, un formulaire de déclaration du Programme Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices relatives à la déclaration des effets indésirables sur le site Web de MedEffect<sup>MC</sup> à : [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)**

**REMARQUE :** *Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets indésirables, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

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

<http://webprod.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>

On peut aussi les obtenir en communiquant avec Meda Valeant Pharma Canada Inc. au : 1-800-361-4261.

Ce dépliant a été rédigé par

MEDA AB,  
Pipers väg 2A  
Boîte 906, S-170 09  
Solna (Suède)

Fabriqué à :  
Aveva Drug Delivery Systems, Miramar, FL 33025

Importé par :  
Valeant Canada LP  
Montréal (Canada)  
H4R 2P9

Dernière révision : 9 juillet 2012