

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^N SANDOZ FENTANYL PATCH

Systeme transdermique de fentanyl (Matrice)

12 mcg/h
25 mcg/h
37 mcg/h
50 mcg/h
75 mcg/h
100 mcg/h

Analgesique opioïde

Sandoz Canada Inc.
110 Rue de Lauzon
Boucherville (Québec), Canada
J4B 1E6

Date de révision : 26 février 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 236309

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	19
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	23
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	25
SURDOSAGE.....	33
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	33
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	37
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	37
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	38
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	40
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	40
ESSAIS CLINIQUES	40
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	42
TOXICOLOGIE	45
RÉFÉRENCES	48
RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS	51

N Sandoz Fentanyl Patch

Système transdermique de fentanyl

12 mcg/h, 25 mcg/h, 37 mcg/h, 50 mcg/h, 75 mcg/h, 75 mcg/h et 100 mcg/h

Analgésique opioïde

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Transdermique	Timbres ; 12 mcg/h, 25 mcg/h, 37 mcg/h, 50 mcg/h, 75 mcg/h, 75 mcg/h et 100 mcg/h	adhésif de copolymère d'acétate de vinyle acrylique, membrane de support en polyéthylène téréphthalate et pellicule contrôlant la libération du médicament en polyéthylène téréphthalate siliconé

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

Sandoz Fentanyl Patch (système transdermique de fentanyl) est indiqué pour la prise en charge de la douleur suffisamment sévère pour nécessiter un traitement opioïde quotidien, continu et à long terme et que cette douleur :

- répond aux opioïdes, et
- n'est pas soulagée efficacement par d'autres options thérapeutiques.

Ce médicament ne doit être utilisé que chez les patients qui reçoivent déjà un traitement aux opioïdes à une dose quotidienne totale d'au moins 60 mg/jour d'équivalent morphine.

Sandoz Fentanyl Patch n'est pas indiqué comme un analgésique à utiliser « au besoin » (prn).

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

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

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

Pédiatrie (< 18 ans):

L'innocuité et l'efficacité de Sandoz Fentanyl Patch chez les enfants n'ont pas été étudiées. Par conséquent, l'utilisation de Sandoz Fentanyl Patch chez les patients de moins de 18 ans n'est pas recommandée. On a signalé des cas d'hypoventilation potentiellement fatale chez certains patients pédiatriques chez qui un système transdermique de fentanyl était utilisé.

Gériatrie (> 65 ans):

Chez les patients âgés, cachectiques ou affaiblis, les paramètres pharmacocinétiques du système transdermique de fentanyl peuvent être modifiés en raison de réserves insuffisantes en tissus adipeux, d'atrophie musculaire ou d'altération de la clairance. En général, il faut faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez un patient âgé, la dose initiale devant se situer habituellement dans la fourchette inférieure de l'intervalle posologique en raison de la plus grande fréquence de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, et de maladies et de traitements médicamenteux concomitants chez ces patients (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Par conséquent, il peut être approprié, en fonction de l'évaluation clinique, d'instaurer Sandoz Fentanyl Patch à une dose inférieure à celle recommandée par les tables de conversion, y compris l'utilisation à la dose de 12 mcg/h seule ou en association avec une autre dose, pourvu que le patient ait une tolérance acquise aux opioïdes (voir CONTRE-INDICATIONS). Étant donné qu'il est recommandé de modifier la dose par petits paliers afin d'améliorer la tolérabilité du traitement opioïde, la concentration de 12 mcg/h peut aussi être utilisée pour effectuer des ajustements posologiques vers le haut ou vers le bas (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

CONTRE-INDICATIONS

Étant donné qu'il peut entraîner une hypoventilation grave ou potentiellement fatale, Sandoz Fentanyl Patch est contre-indiqué :

1. dans le traitement de la douleur aiguë ou périopératoire, particulièrement en cas d'intervention chirurgicale en clinique externe ou hôpital de jour (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations périopératoires);
2. dans le traitement de la douleur légère, intermittente ou de courte durée qui peut être soulagée par d'autres moyens;
3. chez des patients n'ayant pas de tolérance acquise aux opioïdes (à quelque dose que ce soit);
4. dans des cas de dépression respiratoire marquée, en particulier dans les milieux non surveillés qui manquent d'équipement de réanimation;
5. chez les patients qui souffrent d'asthme bronchique aigu ou grave;
6. chez les patients qui présentent une hypersensibilité à l'ingrédient actif (fentanyl), à d'autres analgésiques opioïdes ou à l'un des ingrédients de sa formulation. Pour obtenir une liste complète des excipients, consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie de produit;
7. chez les patients qui présentent une occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou soupçonnée (p. ex. obstruction intestinale, sténoses) ou toute maladie ou affection nuisant au transit intestinal (p. ex. iléus, quel que soit le type);
8. dans le cas des patients chez qui on soupçonne un abdomen chirurgical (p. ex. appendicite ou pancréatite aiguë);

9. chez les patients qui présentent un alcoolisme aigu, un delirium tremens ou des troubles convulsifs;
10. chez les patients qui présentent une dépression grave du SNC, une pression céphalo-rachidienne ou intracrânienne augmentée ou un traumatisme crânien;
11. chez les patients sous inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO) (ou dans les 14 jours suivant un tel traitement);
12. pendant l'allaitement, la grossesse, le travail et l'accouchement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)..

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Limites d'utilisation

Étant donné que la prise d'opioïdes présente des risques de toxicomanie, d'abus et de mésusage, même aux doses recommandées, et que les risques de surdosage et de décès sont plus élevés avec les préparations opioïdes à libération prolongée, Sandoz Fentanyl Patch ne doit être utilisé que chez les patients chez qui les autres traitements se sont avérés inefficaces, n'ont pas été tolérés (p. ex. les analgésiques non opioïdes), ou ne suffisaient pas autrement à assurer une prise en charge adéquate de la douleur (p. ex. les opioïdes à libération immédiate) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Toxicomanie, abus et mésusage

Sandoz Fentanyl Patch est un opioïde qui présente des risques de toxicomanie, d'abus et de mésusage, pouvant entraîner un surdosage et provoquer la mort. Le risque de présenter ces comportements ou ces troubles doit être évalué chez chaque patient avant que DURAGESIC® MAT ne soit prescrit et tous les patients doivent faire l'objet d'un suivi régulier pour en déceler les signes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Sandoz Fentanyl Patch doit être conservé en lieu sûr afin d'éviter le vol ou le mésusage.

Dépression respiratoire mettant la vie en danger : SURDOSE

Une dépression respiratoire grave, pouvant mettre la vie en danger ou s'avérer mortelle, peut survenir avec l'utilisation de Sandoz Fentanyl Patch. Les bébés exposés in utero ou par le lait maternel risquent de subir une dépression respiratoire pouvant mettre leur vie en danger dès l'accouchement ou pendant l'allaitement. Les patients doivent faire l'objet d'un suivi pour déceler les signes de dépression respiratoire, en particulier au moment de l'instauration du traitement par Sandoz Fentanyl Patch ou à la suite d'une augmentation de la dose. Le fait de placer le patch Sandoz Fentanyl Patch dans la bouche, de le mastiquer, de l'avaler ou de l'utiliser d'une façon autre que celle indiquée peut entraîner

une suffocation ou une surdose potentiellement fatale (MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). De plus, il faut informer les patients des risques associés à la prise d'opioïdes (toxicomanie, tolérance et surdose fatale).

Exposition accidentelle

Des conséquences médicales graves, y compris la mort, peuvent se produire chez des personnes exposées accidentellement à Sandoz Fentanyl Patch. Ceci est particulièrement vrai pour les enfants. Comme exemples d'exposition accidentelle, on peut citer le transfert de Sandoz Fentanyl Patch lors d'une étreinte, en partageant un lit ou en déplaçant un patient (voir la sous-section Mise au rebut du Sandoz Fentanyl Patch de la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, pour obtenir les instructions sur l'élimination appropriée du produit).

Syndrome de sevrage néonatal des opioïdes

L'utilisation prolongée de Sandoz Fentanyl Patch pendant la grossesse peut provoquer un syndrome de sevrage néonatal des opioïdes, ce qui pourrait mettre la vie du nouveau-né en danger (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interaction avec l'alcool

La prise concomitante d'alcool et de Sandoz Fentanyl Patch doit être évitée parce qu'elle peut entraîner des effets additifs dangereux pouvant causer des lésions graves ou la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Risques liés à l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC

L'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC, y compris l'alcool, peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma ou la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets neurologiques, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

- **La prescription concomitante de Sandoz Fentanyl Patch et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC doit être réservée aux patients chez qui les autres options thérapeutiques ne conviennent pas.**
- **La dose et la durée du traitement doivent être limitées au minimum nécessaire.**
- **L'apparition de signes et de symptômes de dépression respiratoire et de sédation doit être surveillée chez ces patients.**

Généralités

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

Les contre-indications suivantes réduisent le risque d'hypoventilation grave ou potentiellement fatale :

Sandoz Fentanyl Patch ne doit pas être utilisé dans le traitement de la douleur aiguë ou postopératoire parce que l'emploi à court terme ne permet pas d'ajuster la dose et il

pourrait donc entraîner une hypoventilation grave ou potentiellement fatale. De même, Sandoz Fentanyl Patch ne doit pas être administré aux patients qui n'ont pas acquis un certain degré de tolérance aux effets secondaires des opioïdes. Sandoz Fentanyl Patch doit être prescrit SEULEMENT aux patients qui nécessitent une analgésie continue aux opioïdes pour la prise en charge de la douleur et qui ont acquis une tolérance à au moins l'équivalent morphine de la dose initiale minimale de Sandoz Fentanyl Patch.

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

Sandoz Fentanyl Patch ne doit être prescrit que par des personnes qualifiées dans l'administration continue d'opioïdes puissants, dans le traitement de patients recevant des opioïdes puissants pour le soulagement de la douleur et dans la détection et le traitement de la dépression respiratoire, y compris l'emploi des antagonistes des opioïdes.

Comme les concentrations sériques de fentanyl diminuent progressivement après le retrait du système, les patients qui ont subi des effets indésirables graves doivent être surveillés pendant au moins 24 heures après le retrait de Sandoz Fentanyl Patch ou jusqu'à la disparition de l'effet indésirable.

APRÈS LE RETRAIT DU PATCH DE SANDOZ FENTANYL PATCH, UNE SURVEILLANCE DE 24 HEURES OU PLUS (SELON LES SYMPTÔMES CLINIQUES) EST DE MISE CHEZ LES PATIENTS QUI ONT PRÉSENTÉ DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES GRAVES. CETTE SURVEILLANCE S'IMPOSE CAR LES CONCENTRATIONS SÉRIQUES DE FENTANYL DIMINUENT GRADUELLEMENT ET SONT ENVIRON 50 % PLUS BASSES 20 À 27 HEURES APRÈS LE RETRAIT DU PATCH.

Sandoz Fentanyl Patch est seulement prévu pour une utilisation transdermique sur travers une peau intacte et son application sur une peau compromise peut augmenter l'exposition au fentanyl.

Risque d'augmentation accidentelle d'exposition au médicament

Patients présentant de la fièvre : les concentrations sériques de fentanyl peuvent théoriquement augmenter d'environ un tiers chez les sujets présentant une température corporelle de 40 °C (104 °F) en raison d'une augmentation, liée à la température, de la libération du fentanyl contenu

dans le système et d'une perméabilité accrue de la peau. Les patients qui ont de la fièvre doivent être surveillés pour que l'on puisse déceler tout effet secondaire associé aux opioïdes, et la dose de Sandoz Fentanyl Patch doit être ajustée si nécessaire.

Sources de chaleur externe : Il existe une possibilité de libération accrue du fentanyl contenu dans le système transdermique en fonction de la température, ce qui peut entraîner une surdose, voire le décès. Un essai de pharmacologie clinique mené chez des adultes sains a montré que l'application de chaleur sur le système transdermique de fentanyl multiplie par 120% les valeurs moyennes d'ASC du fentanyl et de 61 % les valeurs moyennes de C_{max}. On doit aviser tous les patients d'éviter d'exposer le site d'application de Sandoz Fentanyl Patch aux sources directes de chaleur externe, comme les coussins chauffants, les couvertures chauffantes, les matelas d'eau chauffée, les lampes chauffantes, les bouillottes, les saunas, les bains à remous chauds, l'exposition intensive au soleil, etc.

Cardiovasculaire

Maladies cardiaques

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

Hypotension : Le fentanyl peut entraîner une hypotension grave chez les patients dont la capacité à maintenir une tension artérielle adéquate est compromise par un volume sanguin réduit ou par l'administration concomitante de médicaments tels que les phénothiazines ou d'autres tranquillisants, les sédatifs/hypnotiques, les antidépresseurs tricycliques ou certains anesthésiques (voir également INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Chez ces patients, il faut surveiller l'apparition de signes d'hypotension après l'instauration du traitement par Sandoz Fentanyl Patch ou l'ajustement de la dose. L'utilisation de Sandoz Fentanyl Patch chez les patients qui présentent un choc circulatoire doit être évitée, car elle pourrait provoquer une vasodilatation susceptible de réduire davantage le débit cardiaque et la tension artérielle. Le fentanyl peut aussi provoquer une hypotension orthostatique chez les patients ambulatoires.

Usage concomitant d'inhibiteurs et d'inducteurs du CYP 3A4

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (incluant mais sans s'y limiter le ritonavir, le kétoconazole, l'itraconazole, le troléandomycine, le clarithromycine, le nelfinavir, le néfazodone, le vérapamil, le diltiazem, le amiodarone, le amprénavir, le fosamprénavir, l'aprépitant, le fluconazole, l'érythromycine et le jus de pamplemousse) avec Sandoz Fentanyl Patch pourrait provoquer une augmentation de la concentration plasmatique de fentanyl, et ainsi augmenter ou prolonger des effets indésirables médicamenteux ou entraîner une dépression respiratoire potentiellement fatale. Ces circonstances demandent une surveillance et une observation étroites du patient. De ce fait, l'utilisation concomitante de Sandoz Fentanyl Patch et d'inhibiteurs du CYP 3A4 n'est pas recommandée, à moins que le patient ne soit étroitement surveillé sur une période prolongée quant à des signes de dépression respiratoire, avec des ajustements posologiques en cas de nécessité (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

De même, l'arrêt du traitement par un inducteur du CYP 3A4 (comme la rifampicine, la

carbamazépine et la phénytoïne) chez les patients traités par DURAGESIC® pourrait entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de fentanyl et ainsi prolonger les effets indésirables des opioïdes, y compris la dépression respiratoire. Il faut donc surveiller étroitement et à intervalles réguliers les patients qui prennent DURAGESIC® en concomitance avec un inducteur du CYP 3A4 et envisager d'augmenter la dose d'opioïdes au besoin pour maintenir une analgésie adéquate ou en présence de symptômes de sevrage des opioïdes (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Toxicomanie, abus et mésusage

Sandoz Fentanyl Patch est un médicament qui présente des risques d'abus ou de mésusage, pouvant entraîner un surdosage et provoquer la mort. Par conséquent, Sandoz Fentanyl Patch doit être prescrit et manipulé avec prudence.

Les patients devraient faire l'objet d'une évaluation du risque clinique d'abus ou de toxicomanie avant la prescription de ces médicaments opioïdes. Tous les patients recevant des opioïdes devraient être suivis régulièrement en veillant aux signes de mésusage ou d'abus.

Comme tous les opioïdes, Sandoz Fentanyl Patch doit être utilisé avec une grande prudence chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme, de consommation abusive de médicaments d'ordonnance ou de drogues illicites. Toutefois, les préoccupations concernant l'abus, la toxicomanie et le détournement ne devraient pas empêcher la prise en charge adéquate de la douleur.

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

Dépendance/tolérance

Comme avec d'autres opioïdes, l'utilisation répétée de Sandoz Fentanyl Patch pourrait entraîner une tolérance et une dépendance physique et comporter un risque de dépendance psychologique. Le risque est accru chez les patients avec des antécédents personnels ou familiaux de toxicomanie (y compris abus ou accoutumance [drogues ou alcool]) ou de maladie mentale (p. ex. dépression clinique).

La dépendance physique et la tolérance, qui se distinguent de l'abus et de la toxicomanie, s'expliquent par la neuroadaptation des récepteurs opioïdes à une exposition chronique à un opioïde. La tolérance et la dépendance physique peuvent survenir avec l'administration répétée d'opioïdes et ne constituent pas en soi des signes de troubles toxicomaniaques ou d'abus.

La dose du médicament peut être diminuée graduellement chez les patients sous traitement prolongé si ce dernier n'est plus nécessaire pour la prise en charge de la douleur. Des symptômes de sevrage pourraient survenir après l'arrêt soudain du traitement ou avec l'administration d'un antagoniste des opioïdes. Les symptômes pouvant se manifester à la suite de l'arrêt soudain de la

prise d'un analgésique opioïde comprennent notamment les courbatures, la diarrhée, la chair de poule, la perte d'appétit, les nausées, la nervosité ou l'agitation, l'anxiété, l'écoulement nasal, les étournelements, les tremblements ou les frissons, les crampes d'estomac, la tachycardie, la difficulté à dormir, l'augmentation inhabituelle de la transpiration, les palpitations, la fièvre inexpliquée, la faiblesse et les bâillements (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Diminution de la dose et arrêt du traitement par Sandoz Fentanyl Patch).

Il ne faut pas arrêter brusquement Sandoz Fentanyl Patch chez un patient qui est physiquement dépendant des opioïdes. Des cas de symptômes graves de sevrage et de douleur non contrôlée ont été signalés en cas de réduction progressive rapide de la dose de Sandoz Fentanyl Patch chez un patient physiquement dépendant des opioïdes (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Diminution de la dose et arrêt du traitement par Sandoz Fentanyl Patch).

Toxicomanie ou alcoolisme

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

On doit utiliser Sandoz Fentanyl Patch avec prudence chez les patients ayant des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme, et tout particulièrement chez ceux qui manquent d'encadrement médical. Bien que le contrôle de la douleur intense chez les patients ayant des antécédents d'abus demande une attention particulière, les opioïdes ne sont pas nécessairement contre-indiqués chez ces patients. Cette population de malades peut aussi présenter un risque accru de détournement du médicament. Ce risque peut être réduit en surveillant les profils des demandes de prescription et en prescrivant des opioïdes seulement dans le cadre d'une relation continue entre le patient et le fournisseur de soins. Les patients qui ont des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme courent un risque accru de présenter une dépendance à Sandoz Fentanyl Patch, à moins d'en faire une utilisation extrêmement prudente et consciencieuse.

Le comportement de recherche de médicaments inclut : appels ou visites d'urgence vers la fin des heures de consultation; refus de se soumettre aux examens ou aux tests appropriés, ou d'accepter de se faire diriger vers des soins spécialisés; « perte » répétée d'ordonnances; modification d'ordonnances; consultation de plusieurs médecins pour obtenir des ordonnances additionnelles; réticence à fournir des dossiers médicaux antérieurs ou les coordonnées permettant de communiquer avec d'autres médecins traitants.

Effets neurologiques

Administration aux patients atteints de troubles convulsifs : Le fentanyl contenu dans Sandoz Fentanyl Patch peut aggraver les convulsions chez les patients atteints de troubles convulsifs, et peut provoquer ou aggraver les crises dans certains contextes cliniques. Par conséquent, Sandoz Fentanyl Patch ne doit pas être utilisé chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS).

Syndrome sérotoninergique : La prudence est recommandée lorsque Sandoz Fentanyl Patch est coadministré avec des médicaments qui affectent les systèmes de neurotransmission sérotoninergique. L'administration concomitante de Sandoz Fentanyl Patch et de médicaments sérotoninergiques (p. ex. antidépresseurs, anxiolytiques, antimigraineux) pourrait entraîner un

syndrome sérotoninergique, une affection rare mais pouvant menacer le pronostic vital. Cela pourrait survenir à la dose recommandée. Si de tels événements (caractérisés par un ensemble de symptômes tels qu'hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité du système nerveux autonome avec possibles fluctuations rapides des signes vitaux, altération de l'état mental, y compris confusion, irritabilité, agitation extrême progressant jusqu'au délire et au coma et/ou symptômes gastro-intestinaux comme des nausées, vomissements et diarrhées) se produisent, le professionnel de la santé devra déterminer si le traitement par Sandoz Fentanyl Patch et/ou le médicament sérotoninergique doit être arrêté et un traitement symptomatique de soutien amorcé. Sandoz Fentanyl Patch ne doit pas être utilisé en association avec des inhibiteurs de la MAO ou des précurseurs de la sérotonine (tels que le L-tryptophane, l'oxitriptan) et doit être utilisé avec précaution lors de l'association avec d'autres médicaments sérotoninergiques (triptans, certains antidépresseurs tricycliques, lithium, tramadol, millepertuis commun) en raison du risque de syndrome sérotoninergique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Interactions avec des dépresseurs du système nerveux central (SNC) (y compris les benzodiazépines, l'alcool et certaines drogues illicites)

Sandoz Fentanyl Patch doit être utilisé avec prudence et à des doses réduites en cas d'administration concomitante avec d'autres analgésiques opioïdes, des anesthésiques généraux, des phénothiazines et autres tranquillisants, des sédatifs hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques, des antihistaminiques, des benzodiazépines, des anti-émétiques agissant sur le SNC et autres dépresseurs du SNC, y compris l'alcool et certaines drogues illicites. Il peut en résulter une dépression respiratoire, une hypotension et une sédation profonde, un coma ou la mort. Lorsqu'une telle association médicamenteuse est prévue, les doses et durées minimales efficaces pour les deux agents doivent être prescrites. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler tout signe de dépression respiratoire ou de sédation (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Des études d'observation ont démontré que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente le risque de mortalité d'origine médicamenteuse comparativement à l'utilisation d'analgésiques opioïdes seuls. En raison de la similarité de leurs propriétés pharmacologiques, il est raisonnable de supposer que la prise concomitante d'autres dépresseurs du SNC avec des analgésiques opioïdes comporte un risque similaire (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Si un médecin prend la décision d'administrer une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC conjointement avec un analgésique opioïde, il doit prescrire les doses efficaces les plus faibles pour la période de prise concomitante la plus courte possible. Chez les patients qui prennent déjà un analgésique opioïde, il faut prescrire une dose initiale de benzodiazépine ou d'un autre dépresseur du SNC plus faible que celle indiquée en l'absence de traitement concomitant par un opioïde et ajuster cette dose en fonction de la réponse clinique. Chez les patients qui prennent déjà une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC, il faut prescrire une dose initiale plus faible de l'analgésique opioïde, et ajuster la dose en fonction de la réponse clinique. Les patients doivent être surveillés étroitement afin de déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Il faut aviser les patients et les personnes soignantes des risques de dépression respiratoire et de sédation lorsque DURAGESIC® est utilisé conjointement avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool et les drogues illicites). Il faut avertir les patients de ne

pas conduire un véhicule et de ne pas faire fonctionner de machinerie lourde tant que les effets de l'utilisation concomitante de la benzodiazépine ou d'un autre dépresseur du SNC n'ont pas été déterminés. Il faut dépister les patients à risque de toxicomanie, y compris l'usage abusif ou le mésusage d'opioïdes, et les mettre en garde contre le risque de surdose et de décès associé à l'utilisation concomitante de dépresseurs du SNC, y compris l'alcool et les drogues illicites (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

DURAGESIC® ne doit pas être pris avec de l'alcool, puisque cette combinaison peut accroître le risque d'effets secondaires dangereux, y compris la mort (voir CONTRE-INDICATIONS et EFFETS INDÉSIRABLES, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

La douleur intense inhibe la dépression respiratoire et les effets subjectifs induits par les analgésiques opioïdes. Lorsque la douleur s'atténue soudainement, ces effets peuvent rapidement se manifester.

Traumatisme crânien et augmentation de la pression intracrânienne

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

Syndrome de sevrage néonatal des opioïdes

L'utilisation prolongée d'opioïdes pendant la grossesse pourrait entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage néonatal des opioïdes, contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez l'adulte, peut mettre la vie du nouveau-né en danger.

Le syndrome de sevrage néonatal des opioïdes présente les caractéristiques suivantes : irritabilité, hyperactivité et rythme du sommeil perturbé, cris aigus, tremblements, vomissements, diarrhée et absence de prise de poids. L'apparition, la durée et la sévérité du syndrome de sevrage néonatal des opioïdes varient en fonction de l'opioïde utilisé, de la durée d'utilisation, de la date de la dernière prise et de la quantité utilisée lors de la dernière dose prise par la mère, ainsi que du taux d'élimination du médicament par le nouveau-né.

L'utilisation de Sandoz Fentanyl Patch est contre-indiquée chez les femmes enceintes (voir CONTRE-INDICATIONS).

Considérations périopératoires

Sandoz Fentanyl Patch est contre-indiqué pour le soulagement de la douleur périopératoire, particulièrement dans le cadre de la chirurgie programmée. Dans le cas de patients subissant une cordotomie programmée ou une autre intervention visant à soulager la douleur, Sandoz Fentanyl Patch ne devrait pas être utilisé dans les 72 heures précédant l'opération ni dans la période post-opératoire immédiate. Par la suite, si l'on décide de continuer le traitement par Sandoz Fentanyl Patch une fois que le patient se soit remis de la période post-opératoire, une nouvelle posologie devrait être administrée en fonction de la nécessité modifiée de soulagement de la douleur, le cas

échéant, et afin de réduire le risque de symptômes de sevrage chez des patients ayant une tolérance élevée aux opioïdes.

L'administration d'analgésiques pendant la période périopératoire devrait être gérée par des fournisseurs de soins de santé ayant une formation et une expérience suffisantes (p. ex. un anesthésiste) (voir CONTRE-INDICATIONS).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Étant donné le métabolisme hépatique du fentanyl, Sandoz Fentanyl Patch doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une dysfonction hépatique.

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

Si des patients atteints d'insuffisance hépatique reçoivent Sandoz Fentanyl Patch, ils doivent faire l'objet d'une surveillance soignée à la recherche de signes de toxicité due au fentanyl et la dose de Sandoz Fentanyl Patch doit être diminuée au besoin (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers).

Troubles psychomoteurs

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

Rénal

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

Si des patients atteints d'insuffisance rénale reçoivent Sandoz Fentanyl Patch, ils doivent faire l'objet d'une surveillance soignée à la recherche de signes de toxicité due au fentanyl et la dose doit être diminuée au besoin. Les propriétés pharmacocinétiques du fentanyl n'ont pas été étudiées chez cette population de patients et par conséquent, la prudence est de mise (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers). Le traitement par fentanyl ne doit être envisagé chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal que si les avantages thérapeutiques l'emportent sur les risques.

Dépression respiratoire

Des cas de dépression respiratoire grave, pouvant mettre la vie en danger ou s'avérer mortelle, ont été signalés avec l'utilisation d'opioïdes, même lorsqu'ils étaient utilisés de la manière recommandée. Si elle n'est pas détectée et traitée immédiatement, la dépression respiratoire engendrée par la prise d'un opioïde pourrait entraîner un arrêt respiratoire et provoquer la mort.

La rétention de dioxyde de carbone (CO₂) due à la dépression respiratoire causée par la prise d'opioïdes peut accentuer l'effet sédatif des opioïdes.

Bien qu'une dépression respiratoire grave, pouvant mettre la vie en danger ou s'avérer mortelle, puisse survenir à n'importe quel moment pendant l'utilisation de Sandoz Fentanyl Patch, le risque est le plus élevé pendant l'instauration du traitement ou après une augmentation de la dose. Le risque d'hypoventilation augmente toutefois aux concentrations sériques de fentanyl supérieures à 2 ng/ml chez des patients n'ayant pas de tolérance acquise aux opioïdes, et tout particulièrement chez ceux qui présentent une atteinte pulmonaire sous-jacente ou qui reçoivent en plus de Sandoz Fentanyl Patch des doses habituelles d'opioïdes ou d'autres dépresseurs du SNC associés à l'hypoventilation (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler les signes de dépression respiratoire lors de l'instauration du traitement par Sandoz Fentanyl Patch et à la suite d'une augmentation de la dose. Comme les mesures d'autres médicaments, les concentrations sériques de fentanyl peuvent se révéler utiles au point de vue clinique, bien qu'elles ne reflètent pas la sensibilité des patients au fentanyl et ne doivent pas être utilisées par les médecins comme unique indice d'efficacité ou de toxicité.

Une dépression respiratoire sous l'effet de Sandoz Fentanyl Patch peut durer au-delà du retrait du système (voir aussi SURDOSAGE au sujet de la dépression respiratoire).

Une posologie et un ajustement posologique appropriés de Sandoz Fentanyl Patch sont essentiels pour réduire le risque de dépression respiratoire (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Chez les patients qui prenaient un autre opioïde, la surestimation de la dose de Sandoz Fentanyl Patch lors du passage d'un autre opioïde à Sandoz Fentanyl Patch peut entraîner un surdosage fatal à la première dose.

Les opioïdes peuvent causer des troubles respiratoires du sommeil tels que des syndromes d'apnées du sommeil (y compris des apnées centrales du sommeil [ACS]) et une hypoxie (y compris une hypoxie du sommeil) (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Le recours à des opioïdes augmente le risque d'ACS en fonction de la dose. Il faut évaluer les patients de façon continue pour surveiller la survenue d'une apnée du sommeil ou l'aggravation d'une apnée du sommeil préexistante. Dans de tels cas, la réduction ou l'arrêt du traitement opioïde doit être considéré si cela est approprié, en respectant les pratiques optimales de réduction progressive des opioïdes (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Diminution de la dose et arrêt du traitement par Sandoz Fentanyl Patch).

Système endocrinien

Insuffisance surrénalienne

Des cas d'insuffisance surrénalienne liée à la prise d'opioïdes ont été signalés, la plupart du temps à la suite d'une utilisation de plus d'un mois. L'insuffisance surrénalienne peut se manifester par des signes et des symptômes non spécifiques comme les nausées, les vomissements, l'anorexie, la fatigue, la faiblesse, les étourdissements et une tension artérielle basse. Si l'on soupçonne une insuffisance surrénalienne, il faut confirmer le diagnostic dès que possible au moyen d'épreuves de laboratoire. Si l'insuffisance surrénalienne est confirmée, il faut la traiter par l'administration de doses de remplacement physiologique de corticostéroïdes. Il

faut sevrer le patient de l'opioïde pour permettre à la fonction surrénalienne de se rétablir et poursuivre la corticothérapie jusqu'à ce que la fonction surrénalienne soit rétablie. L'administration d'autres opioïdes peut être tentée, car des cas d'utilisation d'un opioïde différent sans récurrence de l'insuffisance surrénalienne ont été rapportés. Les renseignements disponibles ne permettent pas de déterminer s'il y a des opioïdes qui sont plus susceptibles que d'autres de causer une insuffisance surrénalienne.

Fonction sexuelle/reproduction

L'utilisation prolongée d'opioïdes peut être associée à une diminution des taux d'hormones sexuelles et à l'apparition de symptômes tels qu'une baisse de la libido, une dysfonction érectile ou une infertilité (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés depuis la commercialisation).

Tractus gastro-intestinal

Les opioïdes augmentent la tonicité et réduisent les contractions péristaltiques des muscles lisses du tractus gastro-intestinal. La prolongation du temps de transit gastro-intestinal qui en résulte pourrait expliquer l'effet constipant du fentanyl. Les patients doivent être informés des mesures préventives contre la constipation et devraient envisager l'emploi prophylactique des laxatifs. La prudence est de mise chez les patients qui présentent une constipation chronique. L'apparition confirmée ou soupçonnée d'un iléus paralytique impose l'arrêt du traitement par Sandoz Fentanyl Patch (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie).

Patients atteints de maladie pulmonaire chronique

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

Informations destinées aux consommateurs :

Les renseignements pour le consommateur sont inclus dans l'emballage des timbres Sandoz Fentanyl Patch à remettre au patient.

Le médecin doit donner les consignes suivantes aux patients recevant Sandoz Fentanyl Patch :

1. Il faut informer les patients que l'exposition accidentelle au médicament ou son utilisation chez des personnes autres que la personne désignée sur l'ordonnance d'origine, chez les enfants ainsi que chez les animaux de compagnie, peut entraîner des conséquences graves, voire même fatales.
2. Le patient doit être informé que les timbres Sandoz Fentanyl Patch renferment du fentanyl, un analgésique opioïde qui ressemble à la morphine, à l'hydromorphone, à la méthadone, à l'oxycodone et à l'oxymorphone.
3. Le patient doit être informé qu'il peut porter chaque Sandoz Fentanyl Patch de façon

continue pendant 72 heures, et qu'il doit appliquer chaque timbre sur un endroit différent de la peau après le retrait du timbre transdermique précédent.

4. Le patient doit être informé qu'il faut appliquer Sandoz Fentanyl Patch sur une peau intacte, non irritée et non irradiée, à un endroit plat comme la poitrine, le dos, le flanc ou le haut du bras. De plus, le patient doit être informé des consignes suivantes :
 - Chez les jeunes enfants et les personnes présentant un déficit cognitif, le timbre devrait être situé sur le haut du dos afin de réduire les chances que le timbre soit enlevé et placé dans la bouche.
 - Des poils situés au site d'application doivent être coupés (et non pas rasés) avant l'application.
 - Si le site d'application de Sandoz Fentanyl Patch doit être nettoyé avant l'application du timbre, on procédera au nettoyage à l'eau claire.
 - Ne pas utiliser de savon, d'huile, de lotion, d'alcool ou tout autre agent qui pourrait irriter la peau ou en modifier les caractéristiques.
 - Laisser la peau bien sécher avant d'appliquer le système.
5. Le patient doit être informé de la nécessité d'appliquer le timbre Sandoz Fentanyl Patch immédiatement après l'avoir retiré de sa pochette scellée et après avoir retiré la garniture protectrice. De plus, le patient doit être informé des consignes suivantes :
 - Le timbre Sandoz Fentanyl Patch ne doit pas être utilisé si sa pochette a été brisée, ni s'il a été modifié, coupé ou endommagé de quelque façon que ce soit avant l'application. On appuiera fermement sur le timbre transdermique avec la paume de la main pendant 30 secondes, en s'assurant d'un contact total avec la peau, tout particulièrement au niveau des bords.
 - Le timbre ne doit pas être plié de façon à en exposer une partie seulement.
6. Le patient doit être informé que, pendant le port du timbre, il doit éviter d'exposer le site d'application de Sandoz Fentanyl Patch aux sources directes de chaleur externe, telles que:
 - coussins chauffants
 - couvertures chauffantes
 - lampes chauffantes
 - saunas
 - bains à remous chauds
 - matelas d'eau chauffés, etc.
7. Le patient doit être avisé de la possibilité d'une augmentation de la quantité de fentanyl libérée par le timbre en fonction de la température et qu'une telle augmentation pourrait entraîner un surdosage; par conséquent, en cas de fièvre élevée qui se développe pendant le port du timbre, il faudrait consulter son médecin.
8. Le patient doit être avisé qu'en cas de problèmes d'adhérence du timbre de Sandoz Fentanyl Patch, on peut fixer les bords du timbre au moyen d'un ruban adhésif pour premiers soins. Si

ces problèmes persistent, le patient peut recouvrir le timbre d'un pansement composé d'un film adhésif transparent.

9. Le patient doit être avisé que si le timbre se détache complètement avant le délai de 72 heures, on peut appliquer un nouveau timbre sur la peau à un site différent.
10. Le patient doit être informé que le timbre Sandoz Fentanyl Patch usagé doit être plié (de sorte que son côté adhésif adhère à lui-même) après l'avoir retiré de la peau, puis retourné à une pharmacie en vue d'une élimination appropriée.
11. Le patient doit être informé que, au cas où la couche adhésive contenant le médicament entrerait accidentellement en contact avec la peau, la région touchée doit être lavée à l'eau claire, et non au savon, à l'alcool ou avec d'autres produits chimiques, car ces substances pourraient augmenter la capacité du fentanyl à pénétrer la peau.
12. Le patient doit être informé qu'il ne faut JAMAIS ajuster la dose de Sandoz Fentanyl Patch sans les directives du professionnel de la santé ayant fait la prescription.
13. Le patient doit être avisé que Sandoz Fentanyl Patch pourrait porter atteinte aux facultés mentales et/ou physiques qui sont nécessaires à l'accomplissement de certaines tâches comportant un élément de danger (p. ex., la conduite automobile, l'utilisation de machines).
14. Le patient doit être avisé du besoin d'éviter toute activité pouvant s'avérer dangereuse au début du traitement par Sandoz Fentanyl Patch ou pendant l'ajustement de la dose, en attendant d'être certain que ses facultés ne sont pas affectées.
15. Le patient doit être avisé que Sandoz Fentanyl Patch ne doit pas être utilisé en même temps que l'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC (p. ex., somnifères, tranquillisants) car des effets additifs dangereux peuvent survenir, entraînant des dommages corporels ou la mort.
16. Le patient doit être informé du besoin de consulter son médecin ou son pharmacien en cas d'utilisation présente ou à venir d'autres médicaments en concomitance avec Sandoz Fentanyl Patch.
17. Le patient doit être avisé de la possibilité d'une constipation sévère.
18. Le patient doit être informé que, en cas d'arrêt prévu d'un traitement par Sandoz Fentanyl Patch, il pourrait être plus approprié de réduire progressivement la dose plutôt que de l'arrêter brusquement, à cause du risque d'amplification des symptômes de sevrage.
19. Le patient doit être avisé que Sandoz Fentanyl Patch contient du fentanyl, une substance qui présente un risque important d'abus.
20. Le patient, les membres de sa famille et les aidants doivent être avisés du besoin de protéger Sandoz Fentanyl Patch contre le vol ou le mésusage en milieu de travail ou à domicile.

21. Le patient doit être avisé de ne jamais donner Sandoz Fentanyl Patch à une personne autre que l'individu pour lequel il a été prescrit, en raison du risque de mort ou de problèmes médicaux graves pour la personne non désignée.
22. Le patient doit être informé de la nécessité de garder Sandoz Fentanyl Patch en lieu sûr et hors de la portée des enfants en raison du risque élevé de dépression respiratoire fatale.
23. Lorsque le traitement par Sandoz Fentanyl Patch n'est plus nécessaire, les timbres non utilisés doivent être retirés de leur pochette, pliés de sorte que le côté adhésif adhère à lui-même, puis retournés à une pharmacie en vue d'une élimination appropriée.
24. Les femmes en mesure de procréer qui deviennent enceintes ou ont l'intention de devenir enceintes doivent être avisées de consulter un médecin avant de commencer ou de continuer un traitement par Sandoz Fentanyl Patch.
25. Le patient doit être avisé que l'exposition accidentelle ou le mésusage comportent un danger de mort ou de problèmes médicaux graves.
26. Le patient doit être informé que, au cas où le timbre se détacherait et se collerait accidentellement à la peau d'une autre personne, il faudrait enlever le timbre immédiatement, laver la zone du contact avec de l'eau et chercher de l'assistance médicale immédiate pour la personne ainsi exposée.

Populations particulières

Femmes enceintes : les recherches ont démontré que le fentanyl altère la fécondité et a un effet embryocide chez les rates qui ont reçu des doses intraveineuses correspondant à 0,3 fois la dose humaine pendant 12 jours. Aucun signe d'effet tératogène n'a été observé après l'administration de fentanyl à des rates.

On n'a pas établi l'innocuité du fentanyl par rapport aux effets indésirables possibles sur le développement du fœtus humain. On ne doit donc pas utiliser Sandoz Fentanyl Patch chez les femmes en mesure de procréer à moins que, de l'avis du médecin, les avantages recherchés ne l'emportent sur les risques potentiels. L'utilisation prolongée d'opioïdes pendant la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage des opioïdes chez le nouveau-né, contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez l'adulte, peut mettre la vie du nouveau-né en danger (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage néonatal des opioïdes).

L'utilisation de Sandoz Fentanyl Patch est contre-indiquée chez les femmes enceintes (voir CONTRE-INDICATIONS).

L'utilisation de Sandoz Fentanyl Patch pendant le travail et l'accouchement est contre-indiquée parce que le fentanyl traverse le placenta et pourrait entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né.

Femmes qui allaitent : le fentanyl est excrété dans le lait maternel et Sandoz Fentanyl Patch est donc contre-indiqué chez les femmes allaitantes, en raison des effets possibles sur les nourrissons. Une dépression respiratoire menaçant le pronostic vital peut survenir chez le bébé si des opioïdes sont administrés à la mère. Il faut avoir facilement accès à de la naloxone, une substance qui contre les effets des opioïdes, si l'on utilise DURAGESIC® dans cette population.

Pédiatrie (< 18 ans) : l'utilisation de Sandoz Fentanyl Patch chez les personnes de moins de 18 ans n'est pas recommandée, car l'innocuité et l'efficacité du système transdermique de fentanyl n'ont pas été étudiées pour cette population de patients. On a signalé des cas d'hypoventilation potentiellement fatale chez certains patients pédiatriques traités par un système transdermique de fentanyl.

Gériatrie (> 65 ans): En général, il faut faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez un patient âgé, la dose initiale devant se situer habituellement dans la fourchette inférieure de l'intervalle posologique en raison de la plus grande fréquence de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, et de maladies et de traitements médicamenteux concomitants chez ces patients (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Par conséquent, il peut s'avérer approprié chez ces patients, en fonction de l'évaluation clinique, d'instaurer Sandoz Fentanyl Patch à une dose inférieure à celle recommandée par les tables de conversion, ce qui pourrait inclure l'utilisation de la dose de 12 mcg/h seule ou en association avec une autre dose, pourvu que le patient ait une tolérance acquise aux opioïdes (voir CONTRE-INDICATIONS). Étant donné qu'il est recommandé de modifier la dose par petits paliers afin d'améliorer la tolérabilité au traitement opioïde, la concentration de 12 mcg/h peut aussi être utilisée pour effectuer des ajustements posologiques vers le haut ou vers le bas (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Comme tous les patients recevant Sandoz Fentanyl Patch, ces personnes devraient faire l'objet d'une surveillance étroite de la douleur ressentie et des effets indésirables, en particulier l'hypoventilation.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Études sur le cancer - Adultes

Essais ouverts et contre témoin actif à double insu

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

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

Essai contrôlé par placebo

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

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

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

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

Résultats concernant l'innocuité

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

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

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

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

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

Effet indésirables les plus fréquents

Une relation de cause à effet entre les effets indésirables et l'utilisation du système

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

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

Site d'application : réaction au site d'application

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

Systèmes nerveux central et périphérique : tremblements, vertige, hypertonie

Système gastro-intestinal : sécheresse de la bouche, diarrhée, douleurs abdominales, dyspepsie

Fréquence et rythme cardiaques : palpitations

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

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

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

Appareil respiratoire : dyspnée

Peau et annexes cutanées : éruptions érythémateuses, troubles cutanés

Études sur la douleur chronique - Pédiatrie

L'innocuité du système transdermique de fentanyl a été évaluée chez 293 patients pédiatriques (âgés de 18 ans et moins) souffrant d'une douleur chronique et ayant une tolérance acquise aux opioïdes, dont 63 ont été traités par système transdermique de fentanyl pendant au moins deux mois. Environ 60 % des patients souffraient d'une douleur sous-jacente liée à une tumeur maligne. Le nombre de patients dans les groupes d'âge inférieurs était de : n = 2 patients < 2 ans; n = 65 patients de 2 ans à < 6 ans; n = 100 patients de 6 ans à < 12 ans. Les effets indésirables signalés le plus fréquemment, sans égard au lien causal, ont été les suivants : vomissements (14,3 %), nausées (11,6 %), constipation (9,2 %), prurit (8,2 %) et somnolence (5,8 %). Trois patients ont subi une dépression respiratoire dans les 96 heures suivant le début du traitement par le système transdermique de fentanyl; deux de ces patients sont décédés. Ces décès étaient en partie attribuables à l'état pathologique sous-jacent. La fréquence respiratoire du troisième patient s'est rétablie après l'arrêt temporaire du traitement par le système transdermique de fentanyl.

Des recommandations posologiques en vue d'assurer l'innocuité et l'efficacité du système transdermique de fentanyl parmi cette population de patients n'ont pas été établies, en raison des considérations suivantes :

- i) la diversité des facteurs qui peuvent entraîner une exposition excessive au système transdermique de fentanyl chez les enfants comparativement aux adultes (y compris un poids corporel inférieur et une surface corporelle significativement différente, des différences au niveau des caractéristiques de la peau et un potentiel d'amplification, par rapport aux adultes, de l'influence des réserves lipidiques, de l'atrophie musculaire, de la fièvre et de la chaleur externe);
- ii) le caractère limité à la fois des données pharmacocinétiques officielles (voir MODE

D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers) et des données sur l'exposition (voir ci-dessus).

Effets indésirables du médicament déterminés depuis la commercialisation

Au cours de l'expérience post-commercialisation, des décès dus à une hypoventilation ont été signalés dans des cas d'usage inapproprié du système transdermique de fentanyl. D'autres manifestations respiratoires associées à l'utilisation du système transdermique de fentanyl comprennent l'apnée, les syndromes d'apnées du sommeil, la détresse respiratoire et l'hypoxie.

D'autres effets indésirables liés aux opioïdes comprennent : nausées, vomissements, constipation, iléus ou subiléus, douleurs abdominales supérieures, hypotension, bradycardie, cyanose, myosis, somnolence, maux de tête, confusion, désorientation, hallucinations, euphorie, baisse du niveau de conscience ou perte de conscience, vision trouble, prurit, sueurs, pyrexie, maladie pseudo-grippale, tachycardie, hypoesthésie, paresthésie, œdème périphérique, spasmes musculaires ou contractions musculaires involontaires, dysfonction sexuelle, dysfonction érectile et rétention urinaire.

Des réactions cutanées telles qu'éruptions, érythème et démangeaisons ont été signalées. En général, ces réactions disparaissent d'elles-mêmes dans les 24 heures ou après le retrait du timbre. D'autres réactions cutanées telles qu'hypersensibilité au site d'application, érosion au site d'application, ulcère au site d'application, dermatite, dermatite allergique, dermatite de contact et eczéma ont également été signalées.

Des cas d'hypersensibilité ont été signalés suite à l'utilisation du système transdermique de fentanyl. De très rares cas de réaction anaphylactique ou anaphylactoïde ont également été signalés, y compris des cas de Syndrome de Stevens-Johnson, de constriction des voies aériennes, de gonflement, de choc anaphylactique et deux cas de décès dans les 24 heures suivant une réaction anaphylactique. Dans un des cas signalés, c'était l'aidant du patient qui avait éprouvé une dyspnée, de l'urticaire et un gonflement survenus dans les 10 minutes suivant l'application du timbre au patient.

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

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

Les rapports de pharmacovigilance décrivent des cas de patients ayant présenté des symptômes évocateurs d'un syndrome sérotoninergique, ou ayant reçu un tel diagnostic, suivant l'administration concomitante du fentanyl et d'un médicament sérotoninergique, comme un

inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets neurologiques et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

Déficiences androgéniques : L'utilisation chronique d'opioïdes peut influencer sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadotrope, entraînant une déficience androgénique qui peut se manifester par une faible libido, une impuissance, une dysfonction érectile, une aménorrhée ou une infertilité. Le rôle causal que jouent les opioïdes dans l'apparition du syndrome clinique d'hypogonadisme demeure inconnu, car les divers facteurs de stress médicaux, physiques, psychologiques et liés au mode de vie qui peuvent influencer sur les taux d'hormones gonadiques n'ont pas été adéquatement contrôlés dans le cadre des études menées à ce jour. Les patients qui présentent des symptômes de déficience androgénique doivent subir des épreuves de laboratoire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

D'après ses propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, le fentanyl montre un potentiel d'interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques. Les différents types d'interactions, les recommandations générales qui y sont rattachées et des listes d'exemples sont présentés ci-dessous. Ces listes d'exemples ne sont pas exhaustives et il est donc recommandé de consulter les renseignements pharmacologiques de chaque médicament administré avec le fentanyl pour en savoir plus sur les voies d'interaction, les risques potentiels et les mesures spécifiques à prendre par rapport à la coadministration

Aperçu

Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central (SNC) (y compris les benzodiazépines et l'alcool) : La dose prescrite de **Sandoz Fentanyl Patch** (système transdermique de fentanyl) doit être établie avec prudence chez les patients qui prennent simultanément d'autres dépresseurs du SNC ou d'autres médicaments susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde ou potentiellement le coma. Ces produits comprennent les antidépresseurs, les antihistaminiques, les antipsychotiques, les anxiolytiques, les barbituriques, les benzodiazépines, les antiémétiques à action centrale, l'hydrate de chloral, la clonidine et les substances apparentées, les anesthésiques généraux, certains médicaments pour le cœur (p. ex. les bêtabloquants), les neuroleptiques, les autres dérivés d'opioïdes (analgésiques et antitussifs), les phénothiazines et les sédatifs ou hypnotiques. Lorsqu'une telle association médicamenteuse est prévue, il faut envisager de réduire considérablement la dose d'un ou des deux produits, et le patient doit être suivi de près. Il faut également informer le patient que cette association médicamenteuse augmente la dépression du SNC et rend la conduite de véhicules et l'utilisation de machines dangereuses (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles psychomoteurs**). Sandoz Fentanyl Patch ne doit pas être pris avec de l'alcool, car leur utilisation concomitante peut accroître le risque d'effets

secondaires dangereux..

Inhibiteurs du CYP 3A4

Le fentanyl, médicament à clairance élevée, est métabolisé rapidement et largement, essentiellement par le système enzymatique du cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4); par conséquent, des interactions sont possibles lorsqu'on utilise Sandoz Fentanyl Patch en association avec des agents qui influencent l'activité du CYP 3A4. L'utilisation concomitante du fentanyl transdermique avec le ritonavir ou d'autres **inhibiteurs du CYP 3A4** puissants tels que kétoconazole, itraconazole, troléandomycine, clarithromycine, nelfinavir, néfazodone, vérapamil, diltiazem, amiodarone, amprénavir, fosamprenavir, aprépitant, fluconazole, voriconazole, érythromycine et le jus de pamplemousse, peut entraîner une augmentation des taux plasmatiques de fentanyl susceptible d'augmenter ou de prolonger les effets indésirables du médicament et causer ainsi une dépression respiratoire grave (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Usage concomitant d'inhibiteurs du CYP 3A4). Ces circonstances demandent des soins particuliers et une observation du patient. L'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP 3A4 et de Sandoz Fentanyl Patch n'est pas recommandée, à moins que le patient ne soit étroitement surveillé.

Inducteurs du CYP 3A4

Une potentialisation marquée et imprévisible par les inhibiteurs de la MAO (IMAO) a été signalée avec les analgésiques opioïdes. Les interactions entre les opioïdes et les IMAO peuvent prendre la forme d'un syndrome sérotoninergique ou d'une intoxication aux opioïdes (p. ex. dépression respiratoire, coma). Sandoz Fentanyl Patch est contre-indiqué chez les patients traités par des IMAO (p. ex. phénelzine, tranlycypromine, linézolide) ou pendant les 14 jours suivant l'arrêt du traitement (voir CONTRE-INDICATIONS)..

Inhibiteurs de la MAO

Une potentialisation marquée et imprévisible par les inhibiteurs de la MAO (IMAO) a été signalée avec les analgésiques opioïdes. Sandoz Fentanyl Patch est contre-indiqué chez les patients traités par des IMAO ou pendant les 14 jours suivant l'arrêt du traitement (voir CONTRE-INDICATIONS).

Médicaments sérotoninergiques

L'administration concomitante du fentanyl et d'un agent sérotoninergique, tel qu'un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRN), pourrait augmenter le risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique, une affection pouvant mettre la vie en danger. L'utilisation concomitante doit être faite avec prudence. Une surveillance étroite est de mise chez ces patients, particulièrement au moment de l'instauration du traitement et au moment d'ajuster la dose. (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets neurologiques et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés depuis la commercialisation).

Interaction avec les analgésiques agonistes/antagonistes mixtes : L'utilisation de DURAGESIC® en concomitance avec des analgésiques agonistes/antagonistes mixtes (p. ex. buprénorphine, butorphanol, nalbuphine, pentazocine) n'est pas recommandée. En effet, les analgésiques agonistes/antagonistes mixtes possèdent une forte affinité pour les récepteurs

opioïdes et une activité intrinsèque relativement faible; par conséquent, ils antagonisent partiellement l'effet analgésique du fentanyl et peuvent entraîner des symptômes de sevrage chez les patients qui présentent une dépendance aux opioïdes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance).

Myorelaxants

Le fentanyl peut accentuer l'effet de blocage neuromusculaire des relaxants des muscles squelettiques et aggraver la dépression respiratoire. Il convient donc de surveiller l'état des patients pour déceler les signes de dépression respiratoire qui pourraient être plus importants que prévu et de réduire la dose de Sandoz Fentanyl Patch et/ou du myorelaxant, au besoin.

Diurétiques

Les opioïdes peuvent diminuer l'efficacité des diurétiques en déclenchant la sécrétion de l'hormone antidiurétique. Il convient donc de surveiller l'état des patients pour déceler les signes d'une baisse de la diurèse ou les effets sur la tension artérielle et d'augmenter la dose du diurétique, au besoin.

Anticholinergiques

L'utilisation concomitante d'anticholinergiques peut augmenter le risque de rétention urinaire ou de constipation grave, ce qui peut entraîner un iléus paralytique. Il convient donc de surveiller l'état des patients qui prennent Sandoz Fentanyl Patch en concomitance avec des anticholinergiques pour détecter les signes de rétention urinaire ou de motilité gastrique réduite.

Effets du médicament sur le style de vie

La consommation concomitante d'alcool est à éviter (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets Neurologiques).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Généralités

Sandoz Fentanyl Patch (système transdermique de fentanyl) ne doit être utilisé que chez les patients chez qui les autres traitements se sont avérés inefficaces, n'ont pas été tolérés (p. ex. les analgésiques non opioïdes), ou ne suffisaient pas autrement à assurer une prise en charge adéquate de la douleur (p. ex. les opioïdes à libération immédiate).

Sandoz Fentanyl Patch ne doit être prescrit que par des personnes qualifiées dans l'administration continue d'opioïdes puissants, dans le traitement de patients recevant des opioïdes puissants pour le soulagement de la douleur et dans la détection et la prise en charge de la dépression respiratoire, y compris l'emploi des antagonistes des opioïdes.

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

Placer le timbre Sandoz Fentanyl Patch dans la bouche, le mâcher, l'avaler ou l'utiliser d'une façon autre que celle indiquée peut causer une suffocation ou un surdosage pouvant entraîner la mort (voir l'encadré MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES).

Considérations posologiques

Les doses de Sandoz Fentanyl Patch doivent être individualisées en fonction de l'état de chaque patient et doivent être évaluées à intervalles réguliers après leur application. L'optimisation adéquate des doses proportionnellement au soulagement de la douleur de l'individu doit viser une administration régulière de la dose efficace la plus faible de Sandoz Fentanyl Patch qui permette d'atteindre l'objectif thérapeutique global, c.-à-d. le soulagement de la douleur tout en gardant les effets indésirables dans des limites acceptables. La posologie doit être individualisée selon la réponse et la tolérance du patient. Le facteur le plus important à prendre en considération dans la détermination de la dose appropriée est le niveau de tolérance préexistante aux opioïdes. On recommande de prescrire des doses réduites de Sandoz Fentanyl Patch aux patients âgés et aux autres groupes de patients cités sous MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

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

L'instauration du traitement par Sandoz Fentanyl Patch chez des patients sans tolérance acquise aux opioïdes est contre-indiquée quelle que soit la dose (voir CONTRE-INDICATIONS). La dose initiale de Sandoz Fentanyl Patch doit être obtenue à partir des tables de conversion figurant dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, et NE doit PAS dépasser l'équivalent de la dose totale d'opioïdes que le patient reçoit lors du passage au timbre. Chez certains patients, il peut s'avérer approprié, en fonction de l'évaluation clinique, d'instaurer Sandoz Fentanyl Patch à une dose inférieure à celle recommandée par les tables de conversion, y compris l'utilisation de la dose de 12 mcg/h seule ou combinée avec une autre dose, à condition que le patient ait une tolérance acquise aux opioïdes (voir CONTRE-INDICATIONS).

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

Les analgésiques opioïdes peuvent n'être que partiellement efficaces pour le soulagement de la douleur dysesthésique, de la névralgie postzostérienne, des douleurs en coup de poignard, de la douleur liée aux activités physiques et de certains types de maux de tête. Cela ne veut pas dire

que les patients présentant ces types de douleur ne doivent pas faire l'objet d'un essai approprié avec des analgésiques opioïdes, mais il peut être nécessaire de diriger précocement de tels patients vers d'autres formes d'antalgie.

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

Usage concomitant d'inhibiteurs du CYP 3A4

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

Posologie recommandée et modifications posologiques

Pédiatrie

L'utilisation de Sandoz Fentanyl Patch chez les enfants de moins de 18 ans n'est pas recommandée, car l'innocuité et l'efficacité du système transdermique de fentanyl chez les enfants n'ont pas été étudiées pour cette population de patients. On a signalé des cas d'hypoventilation potentiellement fatale chez certains patients pédiatriques traités par un système transdermique de fentanyl.

Adultes : Détermination de la dose initiale

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

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

moyenne de Sandoz Fentanyl Patch (20 heures), un patient qui semble avoir subi un effet indésirable grave, y compris un cas de surdosage, devra faire l'objet d'un programme de surveillance et de traitement pendant au moins 24 heures ou jusqu'à la résolution de l'effet indésirable.

Conversion de puissance équianalgésique à partir des voies parentérales/orales

Pour faire passer des patients adultes d'opioïdes oraux ou parentéraux à Sandoz Fentanyl Patch, consulter le tableau 1.1.

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

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

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

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

Patients âgés, cachectiques ou affaiblis : sélection de la dose initiale

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

Ajustement de la dose

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

d'intervalle.

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

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

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

Traitement d'entretien

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

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

Diminution de la dose et arrêt du traitement par Sandoz Fentanyl Patch

Une fois que le soulagement d'une douleur sévère est acquis, on devrait périodiquement essayer

de réduire la dose d'opioïde. La diminution de la dose ou l'arrêt total de l'analgésique opioïde peut être possible en raison de changements physiologiques ou d'une amélioration de l'état mental du patient.

Pour toute réduction posologique, il faut noter qu'après le retrait du système les concentrations sériques de fentanyl prennent 20 heures ou plus pour diminuer de 50 %.

L'administration chronique d'opioïdes, y compris Sandoz Fentanyl Patch entraîne souvent une dépendance physique, accompagnée ou non d'une dépendance psychologique. Des symptômes de sevrage (abstinence) peuvent apparaître après une interruption soudaine du traitement. Certains des symptômes qui peuvent être associés à un sevrage soudain des analgésiques opioïdes comprennent les courbatures, la diarrhée, la chair de poule, la perte d'appétit, les nausées, la nervosité ou l'agitation, l'écoulement nasal, les éternuements, les tremblements ou les frissons, les crampes d'estomac, la tachycardie, les troubles du sommeil, une augmentation inhabituelle de la transpiration, les palpitations, la fièvre inexplicée, la faiblesse et les bâillements.

Des cas de symptômes graves de sevrage et de douleur non contrôlée ont été signalés en cas d'arrêt rapide des analgésiques opioïdes chez des patients physiquement dépendants des opioïdes.

Les patients recevant un traitement prolongé doivent graduellement arrêter le médicament, si ce dernier n'est plus nécessaire pour atténuer la douleur. Chez les patients qui reçoivent un traitement approprié par des analgésiques opioïdes et qui subissent un sevrage graduel du médicament, les symptômes de sevrage sont généralement légers (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). La réduction graduelle du médicament doit être personnalisée et se dérouler sous supervision médicale.

Les patients doivent être informés que la réduction de la dose ou l'arrêt de la prise d'opioïdes diminue leur tolérance à ces médicaments. Si le traitement doit être repris, il faut commencer par la plus petite dose possible, puis augmenter celle-ci graduellement pour éviter une surdose.

Utilisation sécuritaire des tableaux 1.1 et 1.2

Quand on voudra adopter un autre opioïde, on retirera Sandoz Fentanyl Patch et on ajustera la dose du nouvel analgésique en se basant sur le niveau de douleur indiqué par le patient, jusqu'à ce qu'on obtienne une analgésie suffisante.

Les tableaux 1.1 et 1.2 ne doivent pas être utilisés pour obtenir la conversion de Sandoz Fentanyl Patch vers d'autres thérapies opioïdes. Étant donné que la conversion vers Sandoz Fentanyl Patch donne des valeurs restreintes, l'utilisation des tableaux 1.1 et 1.2 pour faire la conversion vers d'autres thérapies analgésiques pourrait causer une surestimation de la dose du nouvel agent analgésique. Un surdosage du nouvel agent analgésique serait alors possible.

Tableau 1.1 ¹

Guide de conversion des doses

Ce guide de conversion des doses est unidirectionnel et pour un usage chronique.

Utiliser ce tableau SEULEMENT pour la conversion de l'analgésique actuel vers Sandoz Fentanyl Patch. Ne PAS utiliser ce tableau pour la conversion de Sandoz Fentanyl Patch vers d'autres opioïdes car cela pourrait entraîner un surdosage et une toxicité.

Analgésique actuel	Dose quotidienne (mg/jour)						
	60-134	135-179	180-224	225-269	270-314	315-359	360-404
Morphine orale	60-134	135-179	180-224	225-269	270-314	315-359	360-404
Morphine IM/IV (basé sur un ratio IM:PO de 1:3)	20-44	45-60	61-75	76-90	S/O ²	S/O ²	S/O ²
Oxycodone orale	30-66	67-90	91-112	113-134	135-157	158-179	180-202
Codéine orale	150-447	448-597	598-747	748-897	898-1047	1048-1197	1198-1347
Hydromorphone orale	8-16	17-22	23-28	29-33	34-39	40-45	46-51
Hydromorphone IV ³	4,0-8,4	8,5-11,4	11,5-14,4	14,5-16,5	16,6-19,5	19,6-22,5	22,6-25,5
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Dose de Sandoz Fentanyl Patch	25 mcg/h	37 mcg/h	50 mcg/h	62 mcg/h	75 mcg/h	87 mcg/h	100 mcg/h

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

²S/O reflète un manque de données suffisantes pour permettre de faire des recommandations. Les prescripteurs devraient faire ces conversions avec beaucoup de soin et de retenue.

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

Tableau 1.2[#]

Dose initiale recommandée de Sandoz Fentanyl Patch basée sur la dose quotidienne de morphine orale[‡]

Morphine orale par 24 h (mg/jour)		Dose de Sandoz Fentanyl Patch (mcg/h)
Ajustement de la dose	45 - 59	12
Dose initiale	60-134	25
	135-179	25+12
	180-224	50
	225-269	50+12
	270-314	75
	315-359	75+12
	360-404	100
	405-494	125
	495-584	150
	585-674	175
	675-764	200
	765-854	225
	855-944	250
	945-1034	275
	1035-1124	300

[‡] Lors des essais cliniques, ces fourchettes de doses quotidiennes de morphine orale ont servi de base pour la

conversion au système transdermique de fentanyl. Voir Posologie recommandée et modification posologique
Ajustement de la dose.

la dose de 12 mcg/h incluse dans ce tableau est destinée aux ajustements de dose. Cette dose de 12 mcg/h ne devrait généralement pas être utilisée comme dose de départ, excepté dans le cas de patients chez lesquels il s'avère approprié, d'après l'évaluation clinique, d'instaurer Sandoz fentanyl Patch à une dose inférieure à 25 mcg/h; Sandoz Fentanyl Patch, qu'elle qu'en soit la dose, est contre-indiqué chez des patients n'ayant pas acquis de tolérance aux opioïdes (voir CONTRE-INDICATIONS).

Administration

Application du Sandoz Fentanyl Patch

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

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

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

Mise au rebut du Sandoz Fentanyl Patch

Sandoz Fentanyl Patch doit être conservé dans un endroit sûr, hors de la vue et de la portée des enfants avant, pendant et après son utilisation. Sandoz Fentanyl Patch ne doit pas être utilisé devant les enfants, car ceux-ci pourraient imiter les gestes posés par l'adulte.

Au moment du retrait, le timbre utilisé doit être plié en deux de sorte que son côté adhésif adhère à lui-même, puis doit être immédiatement emballé de façon à prévenir l'exposition accidentelle de personnes autres que le patient, celle d'un enfant ou d'un animal de compagnie, et ce, jusqu'à ce qu'il soit retourné à une pharmacie en vue d'une élimination appropriée. Si la couche adhésive du médicament entre accidentellement en contact avec la peau, la région atteinte doit être lavée à l'eau claire. Ne pas utiliser de savon, d'alcool ou d'autres solvants parce qu'ils peuvent augmenter la capacité du médicament à traverser la peau. Les timbres utilisés contiennent toujours une quantité considérable de médicament. Les timbres non utilisés doivent être retirés de leur pochette et pliés de sorte que leur côté adhésif adhère à lui-même, avant de s'en débarrasser de la même façon que les timbres utilisés. Il est possible de se procurer en pharmacie un contenant scellé muni d'un dispositif de sécurité à l'épreuve des enfants, comme un contenant pour déchets biologiques dangereux ou une boîte à médicaments pouvant être verrouillée, dans l'éventualité où le médicament devrait être entreposé temporairement avant son élimination.

Sandoz Fentanyl Patch **ne doit jamais être jeté avec les ordures ménagères**. Le recours à un

programme de reprise en pharmacie pour l'élimination du produit est recommandé.

SURDOSAGE

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

Symptômes

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

Traitement

Les mesures à prendre immédiatement en cas de dépression respiratoire incluent le retrait de Sandoz Fentanyl Patch et la stimulation physique ou verbale du patient. Ces mesures peuvent être suivies de l'administration d'un antagoniste spécifique des opioïdes comme la naloxone. Après le retrait du système transdermique de fentanyl, les concentrations sériques de fentanyl déclinent lentement avec une demi-vie moyenne de 20 heures. C'est pourquoi la dépression respiratoire liée à un surdosage peut durer plus longtemps que les effets de l'antagoniste des opioïdes (la demi-vie de la naloxone varie de 30 à 81 minutes). L'intervalle entre les doses d'antagoniste des opioïdes administré par voie IV doit être déterminé avec soin en raison du risque de renarcotisation après le retrait du système; l'administration répétée de naloxone peut être nécessaire. L'inversion de l'effet opioïde peut entraîner une reprise de douleur aiguë et la libération de catécholamines.

Si l'état clinique du patient le justifie, on établira et maintiendra la perméabilité des voies aériennes, on administre de l'oxygène et on envisagera la ventilation assistée ou contrôlée au besoin; on mettra en place une sonde oropharyngée ou une canule endotrachéale, si nécessaire. Si la dépression respiratoire est associée à une rigidité musculaire, un myorésolutif IV peut être requis pour faciliter la ventilation assistée ou contrôlée. On s'assurera de maintenir la chaleur corporelle et un apport suffisant de liquides.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pharmacodynamie

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

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

alités, tout comme la syncope orthostatique.

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

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

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

Les dosages d'histamine et les tests par intradermoréaction chez l'être humain indiquent que le fentanyl entraîne rarement une libération d'histamine. Des évaluations chez l'être humain n'ont indiqué aucune libération significative d'histamine sur le plan clinique avec des doses s'élevant jusqu'à 50 mcg/kg.

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

Pharmacocinétique

Sandoz Fentanyl Patch permet l'administration continue de fentanyl par voie générale pendant des périodes durant jusqu'à 72 heures. Le fentanyl est libéré selon le gradient de concentration existant entre la couche adhésive médicamenteuse du système et la concentration plus faible dans la peau.

Adultes

Système transdermique de fentanyl

Absorption : Le fentanyl est libéré à un taux relativement constant. La libération du médicament est assujettie au gradient de concentration existant entre la matrice et la concentration moins élevée dans la peau. Après l'administration initiale du système transdermique de fentanyl, les concentrations sériques de fentanyl augmentent progressivement; elles se stabilisent en général entre 12 et 24 heures et restent relativement constantes pendant le reste de la période d'application de 72 heures. On obtient généralement les concentrations sériques les plus élevées de fentanyl entre 24 et 72 heures après la première application. L'ASC et la C_{max} à l'état d'équilibre pendant un intervalle posologique sont environ 40 % plus élevées qu'avec une application unique.

Les concentrations sériques de fentanyl obtenues sont proportionnelles au taux d'administration du système transdermique de fentanyl (voir le tableau 1.3). En usage continu, les concentrations sériques de fentanyl augmentent progressivement au cours des premières applications. Après

plusieurs périodes d'application consécutives de 72 heures, les concentrations atteignent et maintiennent un état d'équilibre sérique, qui est déterminé par les variations individuelles de la perméabilité de la peau et de la clairance du fentanyl.

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

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

Après le retrait du système transdermique de fentanyl, les concentrations sériques de fentanyl baissent progressivement, à raison d'environ 50 % sur une période approximative de 20 heures (intervalle de 20 à 27 heures). L'absorption continue du fentanyl à partir de la peau explique que le médicament disparaît du sérum plus lentement qu'après une perfusion IV, la demi-vie apparente étant de 3 à 12 heures dans ce dernier cas.

Une hausse de la température cutanée peut accroître l'absorption du fentanyl administré par voie transdermique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque d'augmentation accidentelle d'exposition au médicament). Une hausse de la température cutanée par application d'un coussin chauffant réglé à basse température sur le système Sandoz Fentanyl Patch pendant les dix premières heures après une application unique a multiplié la valeur moyenne de l'ASC du fentanyl par 2,2 et a augmenté de 61 % la concentration moyenne à la fin de l'application de chaleur.

Distribution : Le fentanyl est distribué rapidement aux tissus et organes, comme l'indique le grand volume de distribution (3 à 10 L/kg après une dose par voie intraveineuse chez des patients). Le fentanyl s'accumule dans les muscles squelettiques et le tissu adipeux et est libéré lentement dans la circulation sanguine. Chez les sujets sains, il a été rapporté que le pourcentage de liaison du fentanyl aux protéines plasmatiques était d'environ 84 %. Dans une étude menée auprès de patients atteints du cancer traités par du fentanyl par voie transdermique, le pourcentage de liaison du fentanyl aux protéines était d'environ 95 % (intervalle de 77 à 100 %). Le fentanyl traverse facilement la barrière hématoencéphalique. Il traverse également le placenta et est excrété dans le lait maternel.

Métabolisme : la peau ne semble pas métaboliser le fentanyl administré par voie transdermique. Le fentanyl est essentiellement métabolisé dans le foie. Ceci a été établi par dosage sur des kératinocytes humains et lors d'études cliniques au cours desquelles 92 % de la dose libérée par le système transdermique était retrouvée sous forme de fentanyl inchangé apparaissant dans la circulation systémique. Chez l'être humain, ce médicament est surtout métabolisé par N-désalkylation en norfentanyl et en d'autres métabolites inactifs.

Excrétion : dans les 72 heures qui suivent l'administration d'une dose IV, environ 75 % du fentanyl est excrété dans l'urine, surtout sous forme de métabolites; moins de 10 % de la dose est éliminée sous forme inchangée. Environ 9 % de la dose est retrouvée dans les selles, principalement sous forme de métabolites.

Populations et états pathologiques particuliers

Patients pédiatriques de moins de 18 ans : Système Transdermique de fentanyl n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 2 ans. Les concentrations de fentanyl ont été mesurées chez plus de 250 enfants âgés de 2 à 17 ans à qui on a appliqué des patches de fentanyl à des doses allant de 12 à 300 mcg/heure. La clairance (L/h/kg), ajustée selon le poids corporel, semble être approximativement 80 % plus élevée chez les enfants de 2 à 5 ans et 25 % plus élevée chez les enfants de 6 à 10 ans, en comparaison avec des enfants de 11 à 16 ans, chez qui on s'attend à une clairance semblable à celle des adultes.

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

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

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

Des données provenant d'études réalisées avec le fentanyl administré par voie intraveineuse suggèrent que les patients âgés peuvent présenter une diminution de la clairance et une prolongation de la demi-vie, et qu'ils peuvent être plus sensibles au médicament que des patients plus jeunes. Dans une étude conduite avec le système transdermique de fentanyl chez des sujets sains âgés, les paramètres pharmacocinétiques du fentanyl ne différaient pas significativement de ceux des sujets sains jeunes, bien que les pics sériques aient eu tendance à être plus bas et que les valeurs moyennes de demi-vie aient été prolongées à environ 34 heures. Les patients âgés doivent faire l'objet d'une surveillance soignée à la recherche de signes de toxicité due au fentanyl et la dose doit être diminuée au besoin (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Insuffisance hépatique : Lors d'une étude menée chez des patients atteints d'une cirrhose hépatique, on a évalué la pharmacocinétique d'une dose unique de 50 mcg/h de fentanyl délivré

par système transdermique. Bien que le t_{max} et le $t_{1/2}$ n'aient pas été modifiés, les valeurs plasmatiques moyennes de la C_{max} et de l'ASC ont respectivement augmenté de 35 % et 73 % chez ces patients. À partir d'un modèle pharmacocinétique de population, des données simulées de patients atteints d'insuffisance hépatique de différents grades traités par fentanyl par voie transdermique semblent indiquer que l'ASC à l'état d'équilibre des patients présentant une maladie hépatique de grade B (score Child-Pugh = 8) ou de grade C (score Child-Pugh = 12,5) serait environ 1,36 et 3,72 fois plus grande, respectivement, que chez les patients dont la fonction hépatique est normale (grade A [Child-Pugh = 5,5]).

Les patients atteints d'insuffisance hépatique doivent être surveillés de près à la recherche de signes de toxicité due au fentanyl et la dose doit être diminuée au besoin.

Insuffisance rénale : D'après les données d'une étude sur l'administration IV de fentanyl chez des patients faisant l'objet d'une transplantation rénale, la clairance du fentanyl peut être réduite dans cette population de patients. Si des patients atteints d'insuffisance rénale reçoivent le système transdermique de fentanyl, ils doivent être surveillés de près à la recherche de signes de toxicité due au fentanyl et la dose doit être diminuée au besoin.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Lorsque conservé dans la pochette scellée, entre 15°C et 25 °C, Sandoz Fentanyl Patch demeure stable pendant deux ans après la date de fabrication. Ne pas réfrigérer. Protéger du gel.

En raison des risques associés à une ingestion accidentelle, à un mésusage ou à un abus, il faut conseiller aux patients de conserver Sandoz Fentanyl Patch de manière sécuritaire dans un endroit non accessible à d'autres personnes. Garder hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sandoz Fentanyl Patch doit être conservé dans un lieu sûr, hors de la vue et de la portée des enfants avant, pendant et après son utilisation.

Ne coupez pas les timbres Sandoz Fentanyl Patch.

Au moment du retrait, le timbre utilisé doit être plié en deux de sorte que son côté adhésif adhère à lui-même, puis doit être immédiatement emballé de façon à prévenir l'exposition accidentelle de personnes autres que le patient, celle d'un enfant ou celle d'un animal de compagnie, et ce, jusqu'à ce qu'il soit retourné à une pharmacie en vue d'une élimination appropriée. Si la couche adhésive du médicament entre accidentellement en contact avec la peau, la région atteinte doit être lavée à l'eau claire. Ne pas utiliser de savon, d'alcool ou d'autres solvants parce qu'ils peuvent augmenter la capacité du médicament à traverser la peau. Les timbres utilisés contiennent toujours une quantité considérable de médicament. Les timbres non utilisés doivent être retirés de leur pochette et pliés de sorte que leur côté adhésif adhère à lui-même, avant de s'en débarrasser de la même façon que les timbres utilisés. Il est possible de se procurer en pharmacie un contenant scellé muni d'un dispositif de sécurité à l'épreuve des enfants, comme un contenant pour déchets biologiques dangereux ou une

boîte à médicaments pouvant être verrouillée, dans l'éventualité où le médicament devrait être entreposé temporairement avant son élimination.

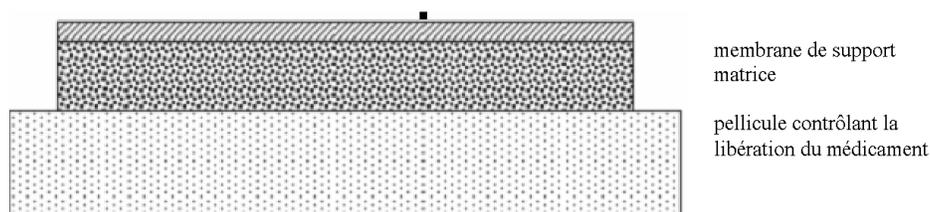
Il faut se laver les mains, à l'eau seulement, après avoir appliqué ou retiré un timbre.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Sandoz Fentanyl Patch est un timbre transdermique qui permet d'administrer le fentanyl, un puissant analgésique opioïde, par voie systémique en continu pendant une période de 72 heures.

Le système transdermique de fentanyl est un système typique à matrice; cette dernière fait office de réservoir de médicament et de couche adhésive. La résorption du principe actif dans la circulation systémique est contrôlée par la zone de contact avec la peau. Ce système ne comporte aucun élément de contrôle de la libération du médicament. La matrice est recouverte d'une pellicule transparente souple (membrane de support), qui permet le port agréable du système et protège la matrice des influences externes au cours de l'application.

L'autre côté de la matrice est recouvert d'une pellicule de protection siliconée facilement détachable (pellicule contrôlant la libération du médicament), qui doit être retirée avant l'application.



Sandoz Fentanyl Patch est offert en six concentrations différentes. Chaque système porte mention d'un flux nominal qui représente la quantité moyenne de médicament entrant dans la circulation systémique par heure à travers une peau typique. L'ingrédient actif du système est le fentanyl. La quantité de fentanyl libérée par chaque système par heure est proportionnelle à la surface de contact. Le taux de libération de fentanyl [mcg/h] est en corrélation directe avec le contenu de fentanyl (2,1 mg, 4,2 mg, 6,3 mg, 8,4 mg, 12,6 mg et 16,8 mg) et avec la surface de libération des timbres (5,25 cm², 10,5 cm², 15,75 cm², 21 cm², 31,5 cm² et 42 cm²).

Le contenu total en fentanyl et la taille des six présentations sont indiqués ci-dessous.

Tableau 1.4

Dose (mcg/h)	Format (cm ²)	Contenu en fentanyl (mg)
12	5,25	2,1
25	10,5	4,2
37	15,75	6,3
50	21	8,4

Dose	Format	Contenu en fentanyl
(mcg/h)	(cm²)	(mg)
75	31,5	12,6
100	42	16,8

Ingrédients non médicinaux : adhésif de copolymère d'acétate de vinyle acrylique, membrane de support en polyéthylène téréphthalate, pellicule contrôlant la libération du médicament en polyéthylène téréphthalate siliconé.

Sandoz Fentanyl Patch est présenté sous la forme de paquets contenant cinq systèmes en pochettes individuelles de feuille d'aluminium/PE/AL/PE.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

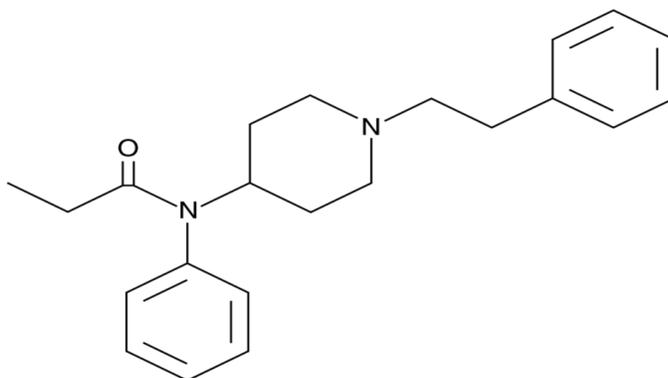
Substance pharmaceutique

Nom propre : fentanyl base

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

Formule
et masse moléculaires : $C_{22}H_{28}N_2O$ 336,46 g/mol

Formule développée :



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

ESSAIS CLINIQUES

Résumé d'une étude comparative de biodisponibilité

Une étude randomisée à double insu, à dose unique avec deux périodes croisées sur la bioéquivalence de Sandoz Fentanyl Patch 100 mcg/h par rapport aux timbres DURAGESIC 100 (Janssen-Ortho) a été menée sur une période de 72 heures pour évaluer la biodisponibilité relative du fentanyl à partir de deux systèmes transdermiques différents chez des sujets sains.

Vingt-huit sujets sains mâles âgés de 18 à 45 ans ont été enrôlés dans l'étude; 26 ont complété la phase clinique de l'étude. Les analyses statistiques et pharmacocinétiques ont été basées sur 26 sujets (âgés de 22 à 44 ans avec un âge médian de 34 ans).

Fentanyl (1 timbre, 100 mcg/h) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Sandoz Fentanyl	DURAGESIC [‡]	Rapport de moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₇₂ (h*pg/mL)	88744,4 94765,7 (38,3)	91513,1 94060,9 (23,3)	96,97	90,56 – 103,84
ASC ₁ (h*pg/mL)	109159,4 116459,5 (37,8)	112919,3 116576,4 (25,7)	96,67	90,56 – 103,19
ASC ₁ (h*pg/mL)	113363,6 121267,4 (38,6)	117847,7 122119,4 (27,7)	96,20	90,11 – 102,69
C _{max} (pg/mL)	1817,15 1959,66 (42,1)	1939,36 1998,54 (24,5)	93,70	86,84 – 101,10
T _{max} [§]	23,77 (38,8)	34,16 (37,1)		
t _{1/2} [§] (h)	17,62 (17,2)	18,47 (19,8)		

Sandoz Fentanyl Patch 100mcg/h fabriqué pour Sandoz Canada Inc.

[‡]DURAGESIC, fabriqué par Janssen-Ortho Inc, a été acheté Canada.

[§] Exprimés sous forme de moyenne arithmétique (CV %) uniquement.

Études sur le cancer - Adultes

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

Depuis le lancement du système transdermique de fentanyl, d'autres études ont été réalisées auprès d'environ 350 patients présentant des douleurs chroniques dues au cancer, dans le but de confirmer les conclusions antérieures. Dans la plus grande d'entre elles, une étude canadienne de surveillance postcommercialisation portant sur 199 patients, on a observé une réduction de la sévérité de la douleur et une amélioration du soulagement de la douleur et du bien-être pour les 127 patients chez lesquels on a pu évaluer l'efficacité du traitement.

On a également observé une préférence des patients pour le système transdermique de fentanyl

par rapport à leur traitement analgésique antérieur. Chez ces patients, la durée moyenne du traitement a été de 68 jours (extrêmes de 17 et 118 jours). La dose moyenne pour l'ensemble des sujets de l'étude a augmenté de 51 mcg/h au début de l'étude jusqu'à 128 mcg/h à la fin du traitement.

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

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

Voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques pour plus d'information sur les profils d'innocuité provenant des études portant sur le système transdermique de fentanyl.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

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

Le fentanyl a été efficace dans le test d'Haffner avec pincement de queue chez les souris; ce test est utilisé pour détecter l'activité analgésique opioïde. La DE_{50} du fentanyl a été calculée à 0,08 mg/kg par voie SC et celle de la morphine à 15 mg/kg par voie SC. Le début de l'effet analgésique a été observé après quatre minutes avec le fentanyl et sa durée a été de 30 minutes.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Le fentanyl administré à raison de 0,05 mg/kg IV à des chiens anesthésiés présentant une occlusion coronarienne expérimentale a entraîné une baisse marquée de la fréquence cardiaque, de la dp/dt maximale du ventricule gauche et du débit cardiaque. Ces effets ont été inversés par l'administration d'atropine. Le fentanyl a été efficace dans la prévention de la fibrillation ventriculaire chez ces animaux.

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

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

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

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

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

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

Pharmacologie humaine

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

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

Après le retrait du système, les concentrations sériques de fentanyl baissent progressivement et diminuent d'à peu près 50 % en 20 heures environ. Après une application d'une durée de 72 heures, la demi-vie moyenne varie de 20 à 27 heures. Le maintien de l'absorption du fentanyl à partir de la peau explique la disparition plus lente du médicament dans le sérum qu'après une perfusion IV, la demi-vie apparente étant de sept heures dans ce dernier cas. La biodisponibilité du fentanyl administré par voie transdermique est de 92 %.

Comme les autres analgésiques opioïdes, le fentanyl entraîne une dépression respiratoire qui peut

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

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

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

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

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

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

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

TOXICOLOGIE

On a administré le fentanyl par voie orale, intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée, de façon aiguë ou subaiguë, à des rats, des souris, des cobayes, des hamsters et des chats. Les

animaux de laboratoire tolèrent des doses relativement élevées de fentanyl par comparaison avec les doses recommandées chez l'être humain (en général pas plus de 0,002 à 0,005 mg/kg).

Toxicité aiguë

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

Carcinogénicité

Dans une étude de carcinogénicité sur deux ans conduite chez le rat, le fentanyl n'a pas été associé à une incidence accrue de tumeurs pour des doses sous-cutanées allant jusqu'à 33 mcg/kg/jour chez le mâle et 100 mcg/kg/jour chez la femelle (soit 0,16 et 0,39 fois l'exposition quotidienne chez l'être humain obtenue d'après la comparaison des ASC_{0-24h} avec le timbre de 100 mcg/h).

Toxicité subaiguë chez les rats

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

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

Toxicité subaiguë chez les chiens

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

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

Études sur l'irritation des tissus

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

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

Tératologie

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

Mutagénicité

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

Dans le test du lymphome de souris L5178Y, le fentanyl s'est révélé non génotoxique sans activation. Avec activation, le fentanyl à des concentrations de 37 mcg/ml et plus a fait ressortir des fréquences de mutation supérieures aux niveaux observés dans le groupe témoin; ces concentrations sont environ 2000 fois plus importantes que les niveaux plasmatiques observés avec le système transdermique de fentanyl utilisé en pratique clinique.

RÉFÉRENCES

Études précliniques

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

Études cliniques

11. Allen GD, Meyer RA. An evaluation of the analgesic activity of meperidine and fentanyl. *Anesth Progr* 1973;20:72-75.

12. Ahmedzai S, Brooks D et al. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. *J Pain Symptoms Management* 1997;13:254-261.
13. Andrews CJH, Prys-Roberts C. Fentanyl - a review. *Clin Anesthesiol* 1983;1:97-122.
14. Caplan RA, Southam M. Transdermal drug delivery and its application to pain control. *Adv Pain Res* 1990;14:233-240.
15. Duthie DJR, Rowbotham DJ, Wyld R, Henderson PD, Nimmo WS. Plasma fentanyl concentrations during transdermal delivery of fentanyl to surgical patients. *Br J Anaesth* 1988;60:614-618.
16. Ferrari HA, Gorten RJ, Talton IH, Canent R, Goodrich JK. The action of droperidol and fentanyl on cardiac output and related hemodynamic parameters. *Southern Med J* 1974;67:49-53.
17. Foley K. The treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 1985;313(2):84-95.
18. Foley KM. Dans : *Cancer, Principles and Practice of Oncology*, 4^e édition, sous la direction de VT Devita Jr, S Hellman et SA Rosenberg. JB Lippincott Co., Philadelphie, 1993;2417-2448.
19. Gourlay GK, Cousins MJ. Strong analgesics in severe pain. *Drugs* 1984;28:79-91.
20. Holley FO, van Steennis CV. Postoperative analgesia with fentanyl: pharmacokinetics and pharmacodynamics of constant-rate i.v. and transdermal delivery. *Br J Anaesth* 1988;60:608-613.
21. Jeal W, Benfield P. Transdermal fentanyl: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in pain control. *Drugs* 1997;53:109-138.
22. Miser AW, Narang PK, Dothage JA, Young RC, Sindelar W, Miser JS. Transdermal fentanyl for pain control in patients with cancer. *Pain* 1989;37:15-21.
23. Plezia PM, Kramer TH, Linford J, Hameroff SR. Transdermal fentanyl: pharmacokinetics and preliminary clinical evaluation. *Pharmacotherapy* 1989;9:2-9.
24. Schleimer R, Benjamine E, Eisele J, Henderson G. Radioimmunoassay of fentanyl pharmacokinetics in man. *Proc. Western Pharmacol Soc* 1976;19:237-238.
25. Simmonds MA, Blain C, Richenbacher J, Southam MA, Hershey MS. A new approach to the administration of opiates: TTS (fentanyl) in the management of pain in patients with cancer. *J Pain Symptom Management* 1988;3(3):S18.

26. Sokoll MD, Hoyt JL, Gergis SD. Studies in muscle rigidity, nitrous oxide and narcotic analgesic agents. *Anesth Analg* 1972;51:16-20.
27. Stoelting RK, Gibbs RS, Creasser CS, Peterson C. Hemodynamic and ventilatory responses to fentanyl, fentanyl-droperidol and nitrous oxide in patients with acquired valvular heart disease. *Anesthesiology* 1975;2:319-324.
28. Tammisto T, Takki S, Tiokka P. A comparison of the circulatory effects in man of the analgesics fentanyl, pentazocine and pethidine. *Brit J Anaesth* 1970;42:317-324.
29. Varvel JR, Shafer SL, Hwang SS, Coen PA, Stanski DR. Absorption characteristics of transdermally administered fentanyl. *Anesthesiology* 1989;70:928-934.
30. Woodroffe MA, Hays H. Fentanyl transdermal system. Pain management at home. *Can Fam Physician* 1997;43:268-272.
31. Allan L, Hays H, Jensen N-H, Le Polain de Waroux B, Bolt M, Donald R, Kalso E. Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and oral morphine in chronic noncancer pain. *British Medical Journal* 2001;322:1154-1158.
32. Milligan K, Lanteri-Minet M, Borchert K, Helmers H, Donald R, Kress H-G, Adriaensen H, Moulin D, Jarvimaki V, Haazen L. Evaluation of long-term efficacy and safety of transdermal fentanyl in the treatment of chronic non-cancer pain. *Journal of Pain* 2001;2(4):197-204.
33. Parenteral Drug Therapy Manual, Vancouver General Hospital, Pharmaceutical Sciences Clinical Services.
34. Skater TL. Practice Guidelines for Transdermal Opioids in Malignant Pain. *Drugs*: 64 (23) 2629 – 2638, 2004.
35. Berdine HJ, Nesbit SA. Equianalgesic Dosing of Opioids. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*: 20 (4) 79 – 84, 2006.
36. Johnson BL, Gross J. Chapter 8, Pharmacological Treatment of Cancer Pain in *Handbook of Oncology Nursing*, Jones & Bartlett Publishers, 1998. p. 313 – 327.
37. Ripamont, C. Pharmacology of Opioid Analgesia: Clinical Principles in Cancer Pain: Assessment and Management, edited by Bruera E and Portenoy RK. Cambridge University Press, 2003. p. 124.
38. Janssen Inc. Monographie de produit pour ^NDURAGESIC (® (fentanyl transdermal system), Contrôle #232433, Date de révision: 16 décembre 2019.

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

N SANDOZ FENTANYL PATCH Système transdermique de fentanyl

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser **Sandoz Fentanyl Patch** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements au sujet de **Sandoz Fentanyl Patch** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- **Même si vous utilisez Sandoz Fentanyl Patch comme il vous a été prescrit, vous présentez des risques de toxicomanie, d'abus et de mésusage des opioïdes pouvant entraîner une surdose et provoquer la mort.**
- **Des troubles respiratoires pouvant mettre la vie en danger peuvent survenir avec l'utilisation de Sandoz Fentanyl Patch, surtout si vous ne l'utilisez pas selon les directives. Les bébés risquent de présenter des problèmes respiratoires mettant leur vie en danger si leur mère prend des opioïdes lorsqu'elle est enceinte ou qu'elle allaite.**
- **Ne donnez jamais Sandoz Fentanyl Patch à une autre personne. L'utilisation de ce médicament pourrait la tuer. Le fait de toucher le côté médicamenteux du timbre peut causer une surdose fatale chez les personnes à qui le médicament n'a pas été prescrit, en particulier les enfants. Évitez tout contact accidentel entre le timbre et d'autres personnes, surtout au moment de prendre un enfant dans vos bras ou de vous en occuper.**
- **Si vous avez pris Sandoz Fentanyl Patch au cours de votre grossesse, à court ou à long terme, à des doses faibles ou élevées, votre bébé peut souffrir de symptômes de sevrage potentiellement mortels après la naissance. Ces symptômes peuvent se manifester dans les jours suivant la naissance et jusqu'à 4 semaines après l'accouchement. Si votre bébé présente l'un des symptômes suivants :**
 - Sa respiration change (p. ex. respiration faible, difficile ou rapide).
 - Il est anormalement difficile de le réconforter.
 - Il tremble.
 - Ses selles sont plus importantes, il éternue, bâille ou vomit davantage, ou il fait de la fièvre.

Consultez un médecin immédiatement.

- **La prise de Sandoz Fentanyl Patch avec d'autres opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (y compris des drogues de rue) peut provoquer une importante somnolence, une diminution de l'état de conscience, des difficultés respiratoires, le coma et la mort..**

Pourquoi utilise-t-on Sandoz Fentanyl Patch?

Sandoz Fentanyl Patch est un médicament utilisé pour la prise en charge à long terme de la douleur lorsque :

- la douleur est si sévère qu'il est nécessaire d'utiliser des médicaments contre la douleur tous les jours, 24 heures sur 24;
- le médecin considère que les autres options thérapeutiques ne peuvent pas soulager efficacement la douleur dont vous souffrez.

N'UTILISEZ PAS Sandoz Fentanyl Patch (« au besoin ») pour soulager une douleur que vous ne ressentez qu'à l'occasion.

Comment Sandoz Fentanyl Patch agit-il?

Sandoz Fentanyl Patch est un antidouleur appartenant à la classe des médicaments connus sous le nom d'opioïdes. Il soulage la douleur en agissant sur des cellules nerveuses précises dans la moelle épinière et le cerveau.

Qu'est-ce que Sandoz Fentanyl Patch?

Sandoz Fentanyl Patch est un timbre adhésif mince, rectangulaire, qui s'applique sur la peau. Sandoz Fentanyl Patch libère un médicament opioïde appelé fentanyl qui pénètre la peau de façon continue et entre dans la circulation sanguine pour maîtriser vos douleurs 24 heures sur 24.

Que pouvez-vous attendre de Sandoz Fentanyl Patch?

Comme le médicament contenu dans Sandoz Fentanyl Patch est libéré de façon progressive et absorbé lentement à travers la peau, ne vous attendez pas à un soulagement immédiat de la douleur après avoir appliqué votre premier timbre. Pendant cette période initiale, votre médecin peut vous demander de prendre d'autres médicaments analgésiques jusqu'à ce que tout l'effet bénéfique de Sandoz Fentanyl Patch se fasse sentir.

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

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

Suivez toujours attentivement les instructions de votre médecin et consultez-le avant de changer ou d'arrêter le traitement avec Sandoz Fentanyl Patch.

Quels sont les ingrédients de Sandoz Fentanyl Patch?

Ingrédient médicinal : fentanyl

Ingrédients non médicinaux :

- Adhésif de copolymère d'acétate de vinyle acrylique
- Membrane de support en polyéthylène téréphthalate

- Pellicule contrôlant la libération du médicament en polyéthylène téréphtalate siliconé

Sous quelles formes se présente Sandoz Fentanyl Patch?

Sandoz Fentanyl Patch est un timbre transdermique offert en six dosages : 2,1 mg, 4,2 mg, 6,3 mg, 8,4 mg, 12,6 mg et 16,8 mg de fentanyl par timbre libérant respectivement 12, 25, 37, 50, 75 et 100 mcg (microgrammes) de fentanyl par heure pendant 72 heures.

Sandoz Fentanyl Patch ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique au fentanyl ou à l'un des autres ingrédients de Sandoz Fentanyl Patch
- votre douleur peut être contrôlée par l'utilisation occasionnelle de médicaments contre la douleur, y compris ceux qui sont offerts en vente libre
- vous êtes atteint d'asthme grave, vous avez de la difficulté à respirer ou des problèmes de poumons
- vous avez une occlusion intestinale ou un rétrécissement de l'estomac ou de l'intestin
- vous devez subir très prochainement ou avez subi récemment une chirurgie prévue
- vous n'avez jamais été traités par des opioïdes puissants
- vous prenez aussi des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (médicaments utilisés dans le traitement de la dépression) ou avez pris de tels médicaments au cours des 14 jours qui ont précédé le traitement par Sandoz Fentanyl Patch
- vous avez un traumatisme crânien
- vous risquez de faire des convulsions
- vous souffrez d'alcoolisme
- vous avez des douleurs abdominales intenses et soudaines dont la cause n'a pas encore été établie
- vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir, ou vous êtes en travail (période qui précède l'accouchement)
- vous allaitez
- vous avez moins de 18 ans

Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant d'utiliser Sandoz Fentanyl Patch. Informez-le de toutes vos maladies ou problèmes de santé, notamment si :

- vous avez d'autres problèmes médicaux (comme une maladie du cœur, des poumons, du cerveau, du foie ou des reins)
- vous avez des antécédents d'apnée du sommeil ou si une personne remarque que vous arrêtez parfois de respirer lorsque vous dormez
- vous avez une maladie grave des reins ou du foie
- vous avez des problèmes de pancréas
- vous avez une blessure à la tête ou une tumeur cérébrale
- vous ou un membre de votre famille avez des antécédents d'abus de drogues illicites, de médicaments d'ordonnance ou d'alcool
- vous souffrez de constipation chronique grave
- vous souffrez de migraine

Autres mises en garde:

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines :

N'accomplissez pas de tâches qui pourraient nécessiter une attention particulière tant que vous ne savez pas comment vous réagissez à Sandoz Fentanyl Patch. Sandoz Fentanyl Patch peut causer les symptômes suivants :

- somnolence
- étourdissements
- sensation de tête légère

Ces symptômes se produisent habituellement après la prise de la première dose et lorsque la dose est augmentée.

Trouble des glandes surrénales: Vous pourriez présenter un trouble des glandes surrénales que l'on appelle « insuffisance surrénalienne ». Dans un tel cas, les glandes surrénales produisent des quantités insuffisantes de certaines hormones. Vous pourriez alors présenter des symptômes tels que :

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

Une atteinte des glandes surrénales est plus probable si vous prenez des opioïdes depuis plus d'un mois. Votre médecin peut vous faire subir des examens, vous prescrire un autre médicament et cesser graduellement l'administration de Sandoz Fentanyl Patch.

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

Les symptômes du syndrome sérotoninergique sont notamment les suivants :

- fièvre, transpiration, tremblements, diarrhées, nausées, vomissements;
- secousses musculaires, tremblements ou raideurs, réflexes exagérés, perte de la coordination;
- rythme cardiaque rapide, changement dans la tension artérielle;
- confusion, agitation, nervosité, hallucinations, changement d'humeur, inconscience et coma.

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

Fièvre/exposition à des sources de chaleur :

Lorsque la température est élevée, la quantité de fentanyl libérée dans l'organisme peut être plus importante. Si vous avez de la fièvre, communiquez avec votre médecin qui ajustera votre dose

au besoin. La dose de fentanyl libérée peut également augmenter en cas d'exposition directe à une source de chaleur.

Vous ne devez pas exposer la région du timbre à des **sources de chaleur** telles que coussins chauffants, couvertures chauffantes, lits d'eau chauffés, lampes à rayons infrarouges, saunas ou spas, bains de soleil intensifs, etc., car le médicament pourrait de ce fait passer plus facilement à travers la peau et entraîner ainsi une surdose. La fièvre pourrait avoir le même effet.

Tolérance

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

Dépendance

Il est possible que vous développiez une dépendance à Sandoz Fentanyl Patch (fentanyl) après un usage à plus long terme. Discutez-en avec votre médecin.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Sandoz Fentanyl Patch:

- alcool, y compris les médicaments avec ou sans ordonnance contenant de l'alcool. Ne consommez pas d'alcool pendant que vous utilisez Sandoz Fentanyl Patch. Ces substances pourraient provoquer de la somnolence, une dépression respiratoire, une respiration anormalement lente ou faible, des effets secondaires graves ou une surdose mortelle.
- autres médicaments sédatifs qui pourraient augmenter la somnolence causée par Sandoz Fentanyl Patch
- autres analgésiques opioïdes (pour soulager la douleur)
- anesthésiques généraux (utilisés lors d'une chirurgie)
- benzodiazépines (médicaments utilisés pour vous aider à dormir ou à réduire l'anxiété)
- antidépresseurs (contre la dépression ou les troubles de l'humeur) comme les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine-norépinéphrine (IRSN). N'utilisez pas Sandoz Fentanyl Patch si vous prenez déjà des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) ou avez pris des IMAO au cours des 14 jours précédant le traitement par Sandoz Fentanyl Patch
- médicaments utilisés contre les migraines (p. ex. triptans)
- médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux ou affectifs graves comme la schizophrénie
- certains médicaments utilisés pour le traitement des convulsions (comme la carbamazépine, le phénobarbital ou la phénytoïne)
- antihistaminiques (pour soulager les allergies)
- anti-émétiques (pour prévenir les vomissements)
- médicaments utilisés pour traiter les spasmes musculaires et les maux de dos
- médicaments antirétroviraux, antifongiques et antibiotiques

- millepertuis commun

Ne buvez pas de jus de pamplemousse lorsque vous utilisez ce médicament, car cela pourrait empirer les effets secondaires.

Comment utiliser le patch Sandoz Fentanyl Patch :

Sandoz Fentanyl Patch **ne doit être utilisé que sur la peau.**

- Notez le jour, la date et l'heure de l'application du patch afin de vous souvenir du moment où il doit être changé.
- Un patch contient suffisamment de médicament pour durer 3 jours (72 heures).
- Changez le patch à la même heure tous les 3 jours (72 heures).
- Retirez toujours l'ancien timbre avant d'en appliquer un nouveau. Il s'agit d'une étape importante afin d'éviter une surdose.
- Si plus d'un patch est utilisé à la fois, changez tous les patches en même temps.
- Appliquez le timbre sur un endroit propre, sec, intact et non poilu de la partie supérieure de la poitrine, du dos ou d'un bras. Si l'endroit que vous choisissez est recouvert de poils, coupez-les au ras de la peau avec des ciseaux (ne les rasez pas).
- Si vous devez nettoyer la peau où le timbre sera appliqué, n'utilisez que de l'eau claire.

Ne pas :

- appliquer de chaleur à l'endroit choisi avant ou après l'application du timbre;
- appliquer le patch au même endroit deux fois de suite;
- mettre le timbre dans votre bouche, ni le mâcher ou l'avaler, ou encore l'utiliser de toute autre façon ailleurs que sur la peau;
- porter plus d'un timbre à la fois, à moins que votre médecin vous le demande;
- utiliser Sandoz Fentanyl Patch si le sceau est brisé ou si le timbre est coupé, endommagé ou modifié de quelque façon que ce soit;
- appliquer le timbre devant des enfants, car ils pourraient vous imiter;
- dépasser la dose recommandée par votre médecin.

Dose initiale habituelle pour adulte

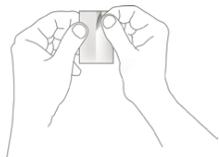
Avant de commencer à utiliser les timbres Sandoz Fentanyl Patch, vous êtes censé déjà prendre un autre type d'opioïde puissant.

La dose est déterminée de façon individuelle. Assurez-vous de suivre à la lettre les instructions de votre médecin concernant la dose.

Votre médecin déterminera la concentration de Sandoz Fentanyl Patch qui vous convient le mieux selon vos besoins particuliers. Ne modifiez pas la dose sans d'abord consulter votre médecin. Chaque timbre peut être utilisé pendant une période allant jusqu'à 72 heures (3 jours). La prise de doses supérieures à celles prescrites est associée à un risque accru d'effets indésirables et de surdose.

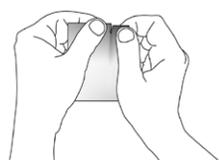
Comment appliquer Sandoz Fentanyl Patch?

Étape 1



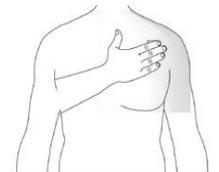
Chaque timbre se trouve dans sa propre pochette scellée. N'enlevez pas le timbre de sa pochette avant d'être prêt à l'utiliser. Quand vous êtes prêt, déchirez la pochette à partir du coin entaillé.

Étape 2



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

Étape 3



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

Les produits adhésifs n'adhèrent pas toujours à tous les patients. Si le timbre n'adhère pas bien ou se détache après l'application, fixez-en les bords seulement avec du ruban adhésif pour premiers soins.

Si le timbre se décolle avant trois jours ou 72 heures, jetez-le (voir Comment se débarrasser du timbre Sandoz Fentanyl Patch?) et appliquez-en un nouveau de la même dose à un endroit différent sur votre peau. Cela pourrait entraîner une hausse de la concentration sérique. Assurez-vous d'informer votre médecin de ce problème. Ne remplacez pas le nouveau timbre avant que trois jours (72 heures) se soient écoulés depuis son application (ou selon les directives de votre médecin).

Étape 4

Une fois le patch appliqué, lavez-vous les mains, à l'eau seulement, quand vous avez fini d'appliquer le timbre.

Étape 5

Des étiquettes spéciales sont fournies pour vous aider à vous rappeler quand vous avez mis votre timbre de fentanyl. Après avoir mis en place le timbre de fentanyl, inscrivez la date et l'heure sur la carte et gardez-la comme outil de référence.

Étape 6

Enlevez le timbre après l'avoir porté pendant trois jours ou la période indiquée par votre médecin (voir Comment se débarrasser du timbre Sandoz Fentanyl Patch?). Puis choisissez un endroit **différent** de votre peau pour appliquer un nouveau timbre et répétez les étapes 1 à 5 dans l'ordre présenté. **N'appliquez pas le nouveau timbre au même endroit que le timbre précédent à moins que plusieurs jours se soient écoulés.**

L'eau et Sandoz Fentanyl Patch

Vous pouvez vous baigner, nager ou prendre une douche quand vous portez Sandoz Fentanyl Patch. Si le timbre se détache, débarrassez-vous de manière appropriée (voir Comment se débarrasser du timbre Sandoz Fentanyl Patch?) et appliquez-en un nouveau à un endroit différent sur votre peau en vous assurant que le nouvel endroit que vous avez choisi est sec. N'oubliez pas de signaler le décollement du timbre à votre médecin. Notez l'heure à laquelle vous avez appliqué le nouveau timbre, et changez-le uniquement après le nombre d'heures requis.

Surdose :

Une respiration anormalement lente ou faible, des étourdissements, une confusion ou une somnolence extrême sont tous des signes de surdose.

Si une personne présente les signes de surdose décrits ci-dessus, vérifiez toutes les zones de sa peau et retirez les timbres. La personne pourrait porter plus d'un timbre si le timbre précédent n'a pas été retiré. Lavez la zone avec de l'eau et obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence.

Si vous pensez avoir utilisé une trop grande quantité de Sandoz Fentanyl Patch, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si un timbre est laissé en place au-delà de trois jours (72 heures), enlevez-le et appliquez-en un nouveau en suivant les indications données ci-dessus (voir Comment utiliser Sandoz Fentanyl Patch?).

Arrêt du traitement par Sandoz Fentanyl patch

N'arrêtez pas d'utiliser Sandoz Fentanyl Patch subitement, car des effets secondaires indésirables, comme des nausées, des vomissements, de la diarrhée, de l'anxiété et des frissons, pourraient se manifester. Votre médecin pourra vous indiquer la meilleure façon de cesser d'utiliser Sandoz Fentanyl Patch.

Renouvellement d'une ordonnance de Sandoz Fentanyl Patch

Vous devrez obtenir de votre médecin une nouvelle ordonnance écrite chaque fois que vous aurez besoin de timbres Sandoz Fentanyl Patch. Il est donc important que vous communiquiez avec votre médecin avant qu'il ne vous reste plus de timbres.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Sandoz Fentanyl Patch?

Lorsque vous utilisez Sandoz Fentanyl Patch, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires qui pourraient se manifester sont :

- Somnolence, insomnie
- Étourdissements, évanouissements
- Nausées, vomissements, manque d'appétit, bouche sèche
- Maux de tête
- Problèmes de vision
- Faiblesse, manque de coordination
- Démangeaison, urticaire, inflammations
- Irritations cutanées (amincissement ou rougeur de la peau; ulcère où le patch était appliqué)
- Transpiration
- Constipation
- Confusion
- Voir, ressentir, entendre ou sentir des choses qui n'existent pas (hallucinations)
- Dépression
- Taux faible d'oxygène dans le sang
- Arrêt de la respiration de temps en temps pendant le sommeil

Vous devez savoir que le fait d'enlever le timbre n'élimine pas complètement la source du médicament, car celui-ci est déposé sous la peau et continuera d'être libéré dans la circulation sanguine pendant encore quelques heures après le retrait du patch.

Symptômes de sevrage des opioïdes

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

Lorsque vous commencez à utiliser Sandoz Fentanyl Patch, renseignez-vous auprès de votre médecin ou de votre pharmacien au sujet des mesures à prendre pour prévenir la constipation.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
<u>RARE</u> Surdose : hallucinations, confusion, incapacité à marcher normalement, respiration lente ou faible, étourdissements, somnolence ou sédation extrêmes, manque de tonus/faible tonus musculaire, peau froide et moite.			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible.			√
Réactions allergiques : éruption cutanée, urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			√
Blocage intestinal (fécalome) : douleurs abdominales, constipation grave, nausées.			√
Sevrage : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau froide et moite, courbatures, perte d'appétit, transpiration.		√	
Battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers : palpitations cardiaques.		√	
Tension artérielle basse : étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère.	√		
Manifestations épileptiques (convulsions)			√
Syndrome de Stevens-Johnson : éruption cutanée grave accompagnée d'ampoules et de peau qui pèle, notamment autour de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales.			√
Syndrome sérotoninergique : combinaison de la plupart ou tous les symptômes suivants : agitation, tremblements, confusion, impatience psychomotrice, transpiration, frissons, hallucinations, contractions musculaires			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
involontaires soudaines, battement cardiaque rapide, tension artérielle instable, nausées, vomissements, diarrhée.			

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des [déclarations des effets indésirables](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Conservation:

Gardez les timbres inutilisés, utilisés ou périmés de Sandoz Fentanyl Patch dans un endroit sûr afin d'éviter le vol, le mésusage ou une exposition accidentelle. Ce médicament peut nuire à toute personne qui le prendrait par accident ou de manière intentionnelle sans avoir d'ordonnance.

Gardez Sandoz Fentanyl Patch dans sa pochette protectrice jusqu'à ce que vous soyez prêt à l'utiliser. Conservez Sandoz Fentanyl Patch à une température entre 15°C et 25 °C. Ne pas réfrigérer. Protéger du gel. N'oubliez pas que, par temps ensoleillé, la température à l'intérieur de votre voiture peut être nettement supérieure à 30°C. Ne portez pas la pochette dans votre poche, car elle pourrait atteindre la température de votre corps (36 °C).

Tenez Sandoz Fentanyl Patch hors de portée et de la vue des enfants.

Comment se débarrasser de Sandoz Fentanyl Patch?

Avant d'appliquer un nouveau timbre Sandoz Fentanyl Patch, retirez celui que vous portez. Pliez le timbre usagé en deux de sorte que le côté adhésif adhère à lui-même. Si la couche adhésive du médicament entre accidentellement en contact avec la peau, la région atteinte doit être lavée à l'eau claire. Un timbre Sandoz Fentanyl Patch usagé peut être très dangereux et même représenter un danger de mort pour les bébés, les enfants, les animaux de compagnie et les adultes auxquels il n'a pas été prescrit, puisqu'il contient encore une quantité importante de médicament après l'utilisation.

Ne jetez jamais le timbre Sandoz Fentanyl Patch avec les ordures ménagères, où les enfants et les animaux de compagnie pourraient le trouver. Le timbre doit être retourné à la pharmacie en vue d'une élimination appropriée.

Lavez-vous les mains, à l'eau seulement, après avoir enlevé le timbre.

À la fin d'un traitement, dès qu'ils ne sont plus requis, débarrassez-vous de tous les timbres non utilisés de votre ordonnance. Retirez les timbres de leur pochette et enlevez la pellicule protectrice. Pliez les timbres en deux et retournez-les à la pharmacie en vue d'une élimination appropriée.

Sécurité et manipulation :

Sandoz Fentanyl Patch est scellé pour empêcher que la couche adhésive médicamenteuse n'entre en contact avec vos mains ou votre corps. Si cette couche adhésive entre accidentellement en contact avec votre peau, lavez la région atteinte à grande eau.

N'utilisez pas de savon, d'alcool ou d'autres solvants, car ces agents peuvent augmenter la capacité du médicament à traverser la peau.

Des conséquences médicales graves, y compris la mort, ont été signalées en cas de transfert accidentel d'un timbre à une autre personne, par exemple en cas d'étreinte, en partageant un lit ou en déplaçant un patient. Si le timbre se détache et adhère accidentellement à la peau d'une autre personne, retirez-le-lui immédiatement, lavez la région touchée à l'eau et obtenez des soins médicaux sans tarder. Cela s'applique tant aux nouveaux timbres qu'aux timbres usagés qui peuvent encore contenir une quantité considérable de médicament après leur emploi.

Pour en savoir plus au sujet de Sandoz Fentanyl Patch

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Pour toute question ou préoccupation, contacter le fabricant, Sandoz Canada Inc. (www.Sandoz.ca)
- Lisez la version intégrale de la monographie du produit rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les renseignements destinés au patient. Vous pouvez les trouver sur le site Web de [Santé Canada](http://www.canada.ca/fr/sante-canada) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada>); en téléphonant au 1-800-361-3062, par courriel à medinfo@sandoz.com ou faites une demande écrite à l'adresse suivante :

110 Rue de Lauzon
Boucherville (Québec) Canada
J4B 1E6

Ce feuillet a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière Révision : 26 février 2020