

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

®FENTANYL INJECTION BP

50 mcg/mL fentanyl sous forme de citrate de fentanyl

Analgésique narcotique

Adjuvant pour l'anesthésie

SteriMax Inc.
Portland Drive
Oakville, ON
Canada
L6H 6R4

Date de préparation: le 6 février 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 227834

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	18
SURDOSAGE.....	23
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	24
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	27
PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT.....	28
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	28
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	30
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	30
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	31
TOXICOLOGIE	33
RÉFÉRENCES	36
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	39

®FENTANYL INJECTION BP

50 mcg/mL de fentanyl sous forme de citrate de fentanyl

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicamenteux
Intraveineuse Intramusculaire Épidurale	Solution à 50 mcg/mL	La solution peut contenir de l'hydroxyde de sodium ou de l'acide citrique pour l'ajustement du pH.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

Fentanyl injection BP, administré par voie intraveineuse ou intramusculaire, est indiqué dans les cas suivants :

- Comme analgésique de courte durée d'action au cours des étapes de prémédication, d'induction et de maintien de l'anesthésie, et, au besoin, pendant la période postopératoire immédiate (en salle de réveil);
- Comme supplément analgésique narcotique dans l'anesthésie générale ou régionale;
- Comme prémédication anesthésique administrée en association avec un neuroleptique tel le dropéridol injectable, pour l'induction de l'anesthésie, et comme appoint thérapeutique dans le maintien de l'anesthésie générale et régionale;
- Comme agent anesthésique associé à l'oxygène chez certains patients à risque élevé, dans les cas notamment d'intervention à cœur ouvert ou d'interventions neurologiques ou orthopédiques compliquées.

Fentanyl injection BP, administré par voie épidurale, est indiqué pour le traitement postopératoire de la douleur consécutive aux interventions de chirurgie générale et aux césariennes.

Fentanyl injection BP n'est pas indiqué comme traitement analgésique au besoin (prn).

Personnes âgées (> 65 ans)

En général, on doit déterminer la dose d'un patient âgé avec prudence et commencer habituellement au bas de l'éventail des doses, vu la fréquence accrue d'un dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, d'une maladie concomitante ou d'un autre traitement médicamenteux.

Enfants (< 2 ans)

L'efficacité et l'innocuité de fentanyl n'a pas été évaluée chez les enfants de moins de 2 ans. Par conséquent, l'emploi de Fentanyl injection BP n'est pas recommandé chez les patients de moins de 2 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à l'ingrédient actif, le fentanyl, aux autres analgésiques opioïdes ou à l'un des ingrédients des produits. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- Les patients chez qui une occlusion gastro-intestinale (p. ex., occlusion ou sténose intestinale) ou une maladie qui entrave le transit intestinal (p. ex., tout type d'iléus) a été établie ou est soupçonnée
- Les patients chez qui un abdomen aigu est soupçonné (p. ex., appendicite ou pancréatite aiguës)
- Les patients qui éprouvent une douleur légère pouvant être prise en charge par d'autres analgésiques
- Les patients atteints d'asthme aigu ou sévère, de la maladie obstructive chronique des voies respiratoires ou de l'état de mal asthmatique
- Les patients qui présentent une dépression respiratoire aiguë, un taux élevé de gaz carbonique dans le sang ou un cœur pulmonaire
- Les patients atteints d'alcoolisme aigu, de delirium tremens ou de troubles convulsifs
- Les patients qui souffrent d'une dépression sévère du système nerveux central (SNC), d'une augmentation de la pression céphalorachidienne ou intracrânienne ou d'un traumatisme crânien
- Les patients qui prennent (ou ont pris il y a 14 jours ou moins) un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO)
- Les patients qui présentent une septicémie
- Les patients atteints d'une hémorragie ou d'un choc sévère
- Les patients atteints d'une infection localisée au point de ponction choisi
- Les patients qui présentent des anomalies morphologiques de l'héogramme et/ou qui prennent un anticoagulant ou encore qui suivent un autre traitement médicamenteux ou qui sont atteints d'affections interdisant la technique d'administration par voie épidurale

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Limites de l'utilisation

Compte tenu du risque de dépendance et d'emploi abusif ou détourné associé au traitement par les opioïdes, et ce, même aux doses recommandées, et en raison du risque de surdose et de décès lié aux préparations d'opioïdes à libération immédiate, l'utilisation de Fentanyl injection BP doit être réservée aux patients chez qui les autres options de traitement (p. ex., les analgésiques non opioïdes) sont inefficaces, non tolérées ou seraient inadéquates pour soulager la douleur (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Comme pour tout autre dépresseur du SNC, les patients qui ont reçu du fentanyl doivent être surveillés de près. Il faut avoir à portée de la main, pour traiter l'apnée, du matériel de réanimation et un antagoniste des narcotiques comme la naloxone.

Dépendance et emploi abusif ou détourné

L'administration de Fentanyl injection BP entraîne un risque de dépendance aux opioïdes ou encore d'emploi abusif ou détourné qui peuvent mener à une surdose ou à la mort. Ce risque doit être évalué chez chaque patient avant la prescription de Fentanyl injection BP. Tous les patients chez qui ce médicament est employé doivent également faire l'objet d'une surveillance régulière afin de déceler la survenue de ces comportements (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Emploi abusif ou détourné). Fentanyl injection BP doit être entreposé en lieu sûr de façon à prévenir le vol ou l'emploi détourné.

Dépression respiratoire potentiellement mortelle : SURDOSE

Une dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle ou mortelle peut survenir durant l'utilisation de Fentanyl injection BP. Les bébés exposés in utero ou par le lait maternel sont à risque de dépression respiratoire potentiellement mortelle pendant l'accouchement ou l'allaitement. Il faut donc surveiller l'apparition d'une dépression respiratoire, particulièrement au moment de la mise en route de l'analgésie par Fentanyl injection BP ou à la suite d'une augmentation de la dose. En outre, il faut indiquer aux patients les risques associés à l'utilisation d'opioïdes, notamment des surdoses mortelles.

Exposition accidentelle

L'exposition accidentelle à Fentanyl injection BP, même à une seule dose, peut causer une surdose mortelle, particulièrement chez les enfants (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Mise au rebut, pour obtenir des directives afin de mettre le produit au rebut de façon appropriée).

Syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes

L'emploi prolongé de Fentanyl injection BP durant la grossesse peut provoquer un syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes, qui peut s'avérer mortel (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes*).

Interaction avec l'alcool

Il faut éviter de consommer de l'alcool lors de l'emploi de Fentanyl injection BP, car des effets additifs dangereux peuvent en résulter et causer des lésions graves ou la mort (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions du médicament sur le mode de vie*).

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

L'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC), dont l'alcool, peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma et le décès (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

- Il faut réserver l'utilisation concomitante de Fentanyl injection BP avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC pour les patients chez qui les autres options thérapeutiques sont inadéquates.
- Il faut limiter les doses et la durée au minimum nécessaire.
- Il faut surveiller les patients pour déceler d'éventuels signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Généralités

Fentanyl injection BP doit être entreposé en lieu sûr de façon à prévenir le vol ou l'emploi détourné.

Fentanyl injection BP ne doit être prescrit que par un professionnel de la santé connaissant bien l'administration continue des opioïdes puissants, la prise en charge des patients recevant un tel agent pour le soulagement de la douleur ainsi que le dépistage et le traitement de la dépression respiratoire, notamment par les antagonistes opioïdes.

Si le fentanyl est administré avec un tranquillisant tel que le dropéridol, l'utilisateur doit s'assurer de bien connaître les propriétés de chaque médicament, tout particulièrement la durée d'action, qui diffère largement d'un produit à l'autre. Par ailleurs, lorsqu'on emploie cette association, il faut avoir à portée de la main des solutions destinées à corriger l'hypotension et pouvoir instituer sans délai d'autres mesures correctives (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Il faut mettre les patients en garde contre la consommation d'alcool durant un traitement par

Fentanyl injection BP, car leur utilisation concomitante peut augmenter le risque d'effets indésirables graves, y compris la mort.

Il se peut qu'une hyperalgésie ne répondant pas aux augmentations de la dose de fentanyl survienne à des doses très élevées. Il peut être nécessaire de réduire la dose de fentanyl ou de passer à un opioïde différent.

Emploi abusif ou détourné

Le recours à Fentanyl injection BP, comme à tout autre opioïde, entraîne un risque d'emploi abusif ou détourné qui peut mener à une surdose ou à la mort. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence dans la manipulation et l'administration de Fentanyl injection BP.

Il est recommandé d'évaluer le risque clinique d'emploi abusif ou de dépendance des patients chez qui on envisage l'administration d'opioïdes avant la prescription de ceux-ci. Il faut également surveiller régulièrement tous les patients prenant des opioïdes afin de déceler les signes d'emploi abusif ou détourné.

Les opioïdes, comme Fentanyl injection BP, doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui présentent des antécédents d'emploi abusif d'alcool, de drogues illicites ou de médicaments. Les préoccupations en matière d'emploi abusif ou détourné et de dépendance ne doivent cependant pas entraver le soulagement approprié de la douleur.

Appareil cardiovasculaire

L'administration de fentanyl peut causer une hypotension sévère chez les patients dont la capacité de maintenir une tension artérielle adéquate est compromise par une baisse de la volémie ou par l'administration concomitante de médicaments comme les phénothiazines ou d'autres tranquillisants, les hypnotiques, les antidépresseurs tricycliques ou les anesthésiques généraux. Après l'instauration d'un traitement par Fentanyl injection BP ou un réglage de la dose, on doit surveiller l'apparition de signes annonciateurs d'une hypotension chez ces patients.

Il faut éviter d'utiliser Fentanyl injection BP chez les patients en état de choc, car il peut causer une vasodilatation qui risque de réduire encore davantage le débit cardiaque et la tension artérielle.

L'administration rapide d'analgésiques opioïdes par voie intraveineuse augmente le risque d'hypotension et de dépression respiratoire et doit donc être évitée (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Les signes vitaux doivent être vérifiés régulièrement. Le fentanyl peut entraîner de la bradycardie, qui peut être corrigée par l'atropine; il faut toutefois employer le fentanyl avec prudence dans les cas de brady-arythmie. On a signalé que le protoxyde d'azote, associé à des doses élevées de fentanyl, produisait une dépression cardiovasculaire.

Dépendance/tolérance

Comme avec les autres opioïdes, une tolérance et une dépendance physique peuvent s'installer à la suite de l'administration répétée de Fentanyl injection BP; il existe également un risque de dépendance psychologique.

La dépendance physique et la tolérance sont le reflet d'une neuroadaptation des récepteurs des opioïdes à l'exposition chronique à un opioïde et se distinguent de l'emploi abusif et de la dépendance. La tolérance, tout comme la dépendance physique, peut survenir à la suite de l'administration répétée d'opioïdes et n'est pas en soi un signe d'un trouble addictif ou d'emploi abusif.

Chez les patients qui reçoivent un traitement prolongé, la dose doit être réduite progressivement si le médicament n'est plus nécessaire pour soulager la douleur. Des symptômes de sevrage peuvent se manifester après l'arrêt brusque du traitement ou de l'administration d'un antagoniste des opioïdes. Au nombre des symptômes qui sont associés à l'arrêt brusque d'un analgésique opioïde, citons les courbatures, la diarrhée, la chair de poule, la perte d'appétit, les nausées, la nervosité ou l'agitation, l'anxiété, la rhinorrhée, les éternuements, les tremblements ou les frissons, les crampes gastriques, la tachycardie, les troubles du sommeil, l'augmentation inhabituelle de la transpiration, les palpitations, la fièvre inexplicée, la faiblesse et les bâillements (*voir EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, **Ajustement ou réduction de la dose***).

Emploi dans le traitement des dépendances aux drogues et à l'alcool

Fentanyl injection BP est un opioïde dont l'utilisation n'est pas approuvée dans la prise en charge des troubles addictifs. Chez les personnes présentant une dépendance à des drogues ou à l'alcool actuelle ou en rémission, son emploi est réservé au soulagement de la douleur nécessitant un analgésique opioïde. Les patients qui ont des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme peuvent présenter des risques plus élevés de développer une dépendance à Fentanyl injection BP; une prudence et une vigilance extrêmes sont justifiées pour atténuer les risques.

Système endocrinien

Insuffisance surrénalienne : Des cas d'insuffisance surrénalienne ont été signalés à la suite de l'emploi d'opioïdes, et à une fréquence accrue lorsque l'utilisation dépassait un mois. Les manifestations de l'insuffisance surrénalienne peuvent comprendre des signes et des symptômes non pathognomoniques, notamment : nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse, étourdissements et hypotension. Tout soupçon d'insuffisance surrénalienne devrait commander des épreuves diagnostiques dans les plus brefs délais. Si le diagnostic est confirmé, il convient d'entreprendre une corticothérapie substitutive à des doses physiologiques. Sevrer le patient de l'opioïde pour permettre le rétablissement de la fonction surrénalienne et poursuivre la corticothérapie jusqu'à la normalisation de la fonction surrénalienne. Il pourrait être judicieux de faire l'essai d'autres opioïdes, car certains n'ont pas entraîné de retour de l'insuffisance surrénalienne. L'information dont on dispose ne permet pas de déterminer quels opioïdes sont plus susceptibles que d'autres d'être associés à une insuffisance surrénalienne.

Appareil digestif

Il a été montré que le fentanyl et d'autres opioïdes morphinomimétiques réduisent la motilité

intestinale. Le fentanyl peut rendre difficile le diagnostic des affections abdominales aiguës ou en masquer le cours (*voir* **CONTRE-INDICATIONS**).

Syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes

L'emploi prolongé d'opioïdes durant la grossesse peut provoquer des signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes, contrairement au syndrome de sevrage observé chez les adultes, peut s'avérer mortel.

Le syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes se manifeste par de l'irritabilité, de l'hyperactivité et un cycle de sommeil anormal, des pleurs stridents, des tremblements, des vomissements, de la diarrhée et une impossibilité de prendre du poids. Sa survenue, sa durée et sa gravité varient en fonction de l'opioïde consommé, de la durée de la consommation, du moment où la mère a pris sa dernière dose et de la quantité d'opioïde administrée à ce moment ainsi que de la vitesse d'élimination de la drogue par le nouveau-né.

L'utilisation de Fentanyl injection BP n'est pas recommandée pour les femmes enceintes à moins que, de l'avis du médecin, les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques. Si Fentanyl injection BP est utilisé pendant la grossesse, une attention particulière doit être portée au syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes.

Système nerveux

Interactions avec des dépresseurs du SNC (y compris les benzodiazépines et l'alcool) : Le fentanyl doit être administré avec prudence et à des doses réduites lorsqu'il est utilisé en même temps que d'autres analgésiques opioïdes, des anesthésiques généraux, des phénothiazines et d'autres tranquillisants, des hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques, des antihistaminiques, des benzodiazépines, des antiémétiques à action centrale et d'autres dépresseurs du SNC. Il peut en résulter une dépression respiratoire, une hypotension et une sédation profonde, un coma ou la mort.

Des études d'observations ont montré que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente le risque de mortalité iatrogène, comparativement aux analgésiques opioïdes en monothérapie. En raison de propriétés pharmacologiques similaires, il est raisonnable de s'attendre à un risque semblable lorsque d'autres dépresseurs du SNC sont utilisés en concomitance avec des analgésiques opioïdes (*voir* **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). S'il est décidé de prescrire une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC avec un analgésique opioïde, les deux médicaments doivent être prescrits aux doses efficaces les plus faibles pour une période minimale. Chez les patients qui reçoivent déjà un analgésique opioïde, la dose initiale de la benzodiazépine ou de l'autre dépresseur du SNC doit être plus faible que la dose indiquée en l'absence d'un opioïde, et doit être augmentée selon la réponse clinique. Si l'administration d'un analgésique opioïde est amorcée chez un patient qui prend déjà une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC, la dose initiale de l'analgésique opioïde doit être plus faible et doit être augmentée selon la réponse clinique. Il faut surveiller de près les patients pour déceler d'éventuels signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Il faut aviser les patients et les soignants du risque de dépression respiratoire et de sédation lié à

l'utilisation de Fentanyl injection BP avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool et les drogues illicites). Il faut également prévenir les patients de ne pas conduire un véhicule ni d'actionner de la machinerie lourde jusqu'à ce que les effets résultant de l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC ait été déterminés. Il faut dépister les patients qui pourraient être à risque de présenter un problème de toxicomanie, dont l'abus et l'usage détourné d'opioïdes, et les avertir du risque de surdose et de décès lié à l'utilisation de dépresseurs du SNC additionnels comme l'alcool et les drogues illicites (*voir* **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Fentanyl injection BP ne doit pas être pris avec de l'alcool, car son utilisation concomitante peut augmenter le risque d'effets indésirables graves, y compris la mort (*voir* **CONTRE-INDICATIONS, EFFETS INDÉSIRABLES, Sédation, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

La douleur sévère inhibe les effets subjectifs et dépresseurs sur l'appareil respiratoire des analgésiques opioïdes. Si la douleur s'estompe soudainement, ces effets peuvent se manifester rapidement.

Traumatisme crânien : Les effets dépresseurs du fentanyl sur l'appareil respiratoire et son aptitude à augmenter la pression du liquide céphalorachidien peuvent être amplifiés de façon considérable en présence d'une pression intracrânienne préalablement élevée par un traumatisme crânien. Par ailleurs, le fentanyl peut entraîner une confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets indésirables qui masquent l'évolution clinique des traumatismes crâniens. Le fentanyl doit être utilisé avec une extrême prudence chez ces patients, et seulement si on estime que le traitement est essentiel (*voir* **CONTRE-INDICATIONS**).

Syndrome sérotoninergique : Fentanyl injection BP peut causer un phénomène rare, mais potentiellement mortel, qui découle de l'administration concomitante de médicaments sérotoninergiques (antidépresseurs, antimigraineux, etc.). On doit mettre fin au traitement par le médicament sérotoninergique dans l'éventualité où survient un tel phénomène (caractérisé par la survenue d'une constellation de symptômes comme l'hyperthermie, la rigidité, les myoclonies, une instabilité du système autonome avec risque de fluctuations rapides des signes vitaux, des altérations de l'état mental, comme la confusion, l'irritabilité, une agitation extrême évoluant vers le délire et le coma) et on doit amorcer un traitement symptomatique de soutien. À cause du risque de syndrome sérotoninergique, Fentanyl injection BP ne doit pas être administré en association avec un IMAO ou un précurseur de la sérotonine (comme le L-tryptophane et l'oxitriptan) et doit être administré avec prudence aux patients traités par d'autres médicaments sérotoninergiques (triptans, certains antidépresseurs tricycliques, lithium, tramadol, millepertuis) (*voir* **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Conseils à l'intention des femmes aptes à procréer

Il est conseillé aux femmes aptes à procréer qui deviennent enceintes ou qui prévoient le devenir de consulter leur médecin avant de commencer ou de continuer à utiliser Fentanyl injection BP. Les femmes enceintes ou qui allaitent

devraient être informées des risques pour leur bébé s'il est exposé à Fentanyl injection BP in utero ou par le lait maternel.

Considérations péri-opératoires

Fentanyl injection BP n'est pas indiqué pour l'analgésie préemptive (administration avant la chirurgie en vue de soulager la douleur postopératoire).

Si une chordotomie ou toute autre intervention chirurgicale visant à soulager la douleur est prévue, le traitement par Fentanyl injection BP doit être interrompu au moins 24 heures avant l'intervention et le médicament ne doit pas être employé dans la période qui la suit immédiatement.

Les médecins doivent adapter le traitement analgésique (p. ex., par voie orale ou parentérale) en fonction du patient. Si le traitement par le fentanyl est remis en route une fois le patient rétabli, il faut déterminer la dose à administrer selon les nouveaux besoins du patient en matière de soulagement de la douleur. Le risque de sevrage chez les patients présentant une tolérance aux opioïdes doit être pris en charge suivant l'état du patient.

L'administration d'analgésiques durant la période péri-opératoire doit être réalisée par un professionnel de la santé qui a reçu une formation adéquate et qui est expérimenté à ce chapitre (p. ex., un anesthésiste).

Il a été montré que le fentanyl et d'autres opioïdes morphinomimétiques réduisent la motilité intestinale. L'iléus est une complication postopératoire courante, qui survient particulièrement à la suite des interventions intra-abdominales mettant en jeu une analgésie par des opioïdes. Il faut donc surveiller attentivement la motilité intestinale des patients ayant reçu des opioïdes en contexte opératoire. En cas de diminution de la motilité intestinale, un traitement de soutien standard doit être instauré.

Fentanyl injection BP ne doit pas être administré peu de temps (de 12 à 24 heures) après une intervention chirurgicale, sauf si le patient est ambulatoire et que ses fonctions digestives sont normales.

Perturbation psychomotrice

Fentanyl injection BP peut altérer les capacités physiques et/ou mentales requises pour exécuter des tâches pouvant être dangereuses comme la conduite d'un véhicule ou l'opération de machines. Les patients doivent en être avertis. On doit aussi avertir les patients des effets combinés du fentanyl et des autres déprimeurs du SNC utilisés de façon concomitante, comme les autres opioïdes, les phénothiazines, les hypnosédatifs et l'alcool.

Appareil respiratoire

Dépression respiratoire : Des cas de dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle ou mortelle ont été signalés avec l'emploi d'opioïdes, même lorsque ceux-ci ont été administrés selon les recommandations. Si la dépression respiratoire découlant de la prise d'opioïdes n'est pas immédiatement décelée et traitée, elle peut mener à un arrêt respiratoire et à la mort. Sa prise en charge peut comprendre une surveillance étroite, des mesures de soutien et l'administration

d'antagonistes opioïdes selon l'état clinique du patient. Le fentanyl doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients ayant une réserve respiratoire nettement réduite ou souffrant de dépression respiratoire préexistante, d'hypoxie ou d'hypercapnie (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

S'il est vrai qu'une dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle ou mortelle peut survenir à tout moment du traitement par Fentanyl injection BP, le risque est à son comble lors de la mise en route du traitement ou à la suite d'une augmentation de la dose. Sa survenue doit donc être étroitement surveillée au début du traitement et après un ajustement posologique à la hausse.

Le risque de dépression respiratoire potentiellement mortelle est le plus élevé chez les patients âgés, cachectiques ou affaiblis étant donné que la pharmacocinétique et la clairance du médicament peuvent être altérées chez ces patients comparativement à celles chez de jeunes patients en santé.

Pour réduire le risque de dépression respiratoire, il est essentiel d'établir et de régler la dose de Fentanyl injection BP de façon appropriée. Les patients chez qui la dose de Fentanyl injection BP a été surestimée lors de la substitution à un autre opioïde peuvent subir une surdose fatale dès la première administration. On doit considérer l'emploi d'analgésiques non opioïdes chez ces patients, si possible (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Sujets à risque, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Comme pour les autres narcotiques puissants, l'effet dépresseur respiratoire du fentanyl peut persister plus longtemps que les effets analgésiques mesurés. Le médecin doit tenir compte de la dose totale de tous les analgésiques narcotiques administrés avant de prescrire d'autres analgésiques narcotiques durant la période de réveil qui suit l'anesthésie. S'il faut administrer des narcotiques, il est recommandé de réduire la dose initiale à aussi peu qu'un quart ou un tiers de la dose habituelle.

Le fentanyl peut entraîner de l'hypertonie, touchant particulièrement les muscles respiratoires. De plus, on a signalé, au cours de l'induction de l'anesthésie avec le fentanyl, des mouvements des muscles squelettiques des extrémités, du cou et du coin externe de l'œil; ces mouvements musculaires peuvent, en de rares occasions, être suffisamment marqués pour rendre la prise en charge du patient difficile. Cet effet est lié à la vitesse d'injection, et on peut en réduire la fréquence par des injections intraveineuses lentes. Quand cet effet se produit, on procède à une ventilation assistée ou contrôlée et, au besoin, on administre un inhibiteur neuro-musculaire compatible avec l'état du patient.

DÈS QUE L'ON ADMINISTRE DES DOSES MOYENNES OU ÉLEVÉES DE FENTANYL (SUPÉRIEURES À 10 mcg/kg), IL FAUT POUVOIR DISPOSER D'INSTALLATIONS ADÉQUATES PERMETTANT L'OBSERVATION POSTOPÉRATOIRE ET, AU BESOIN, LA VENTILATION DES PATIENTS. CES INSTALLATIONS DOIVENT COMPRENDRE TOUT LE MATÉRIEL NÉCESSAIRE AU TRAITEMENT DE LA DÉPRESSION RESPIRATOIRE, AUSSI GRAVE SOIT-ELLE.

L'administration de fentanyl peut aussi produire d'autres signes et symptômes caractéristiques des analgésiques narcotiques, dont l'euphorie, le myosis, la bradycardie et la bronchoconstriction.

Anesthésie de conduction : Certaines formes d'anesthésie de conduction, notamment la rachianesthésie et certaines anesthésies péridurales, peuvent gêner la respiration en bloquant les nerfs intercostaux. Le fentanyl peut lui aussi, par d'autres mécanismes, modifier la respiration (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Par conséquent, lorsque le fentanyl est utilisé comme complément de ces formes d'anesthésie, l'anesthésiste doit bien connaître les actions physiologiques en jeu et être prêt à instituer au besoin les mesures qui s'imposent.

Emploi chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire chronique : Il faut surveiller la survenue d'une dépression respiratoire chez les patients présentant une maladie pulmonaire obstructive chronique ou un cœur pulmonaire graves, une réserve respiratoire nettement réduite, une hypoxie, une hypercapnie ou une dépression respiratoire pré-existante, tout particulièrement au début du traitement par Fentanyl injection BP ou lors d'un réglage de la dose, car, chez ces patients, même une dose thérapeutique habituelle peut intensifier l'insuffisance respiratoire au point de provoquer une apnée. On envisagera alors l'emploi d'analgésiques non opioïdes, si possible. L'utilisation de Fentanyl injection BP est contre-indiquée chez les patients atteints d'asthme aigu ou sévère, de la maladie obstructive chronique des voies respiratoires ou de l'état de mal asthmatique (*voir* **CONTRE-INDICATIONS**).

Une surveillance étroite est de mise, car la durée de la dépression respiratoire liée aux doses de fentanyl employées en anesthésie peut dépasser la durée d'action de l'antagoniste des narcotiques. Consulter les renseignements posologiques propres à chaque produit (lévallorphan, nalorphine et naloxone) avant l'emploi d'un antagoniste des narcotiques.

Fonction sexuelle et reproduction

L'utilisation prolongée d'opioïdes peut entraîner une baisse des taux d'hormones sexuelles et l'apparition de symptômes comme la diminution de la libido, la dysfonction érectile et l'infertilité (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES, Données recueillies après la commercialisation**).

Populations particulières

Sujets à risque : Le fentanyl doit être administré avec prudence aux patients présentant des antécédents d'emploi abusif d'alcool et de drogues. De plus, il convient de réduire la dose chez les patients affaiblis et ceux qui sont atteints d'insuffisance respiratoire sévère, de la maladie d'Addison, d'hypothyroïdie, de myxœdème, de psychose toxique, d'hypertrophie de la prostate ou d'un rétrécissement de l'urètre.

Femmes enceintes : Aucune étude n'a pas été réalisée chez les humains. Fentanyl injection BP traverse la barrière placentaire et il n'est pas recommandé pour les femmes enceintes à moins que, de l'avis du médecin, les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques.

L'emploi prolongé d'opioïdes durant la grossesse peut provoquer des signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes, contrairement au syndrome de sevrage observé chez les adultes, peut s'avérer mortel (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes*).

Les femmes enceintes qui utilisent des opioïdes ne doivent pas cesser brusquement de prendre leur médicament, car cela pourrait mener à des complications de la grossesse comme une fausse couche ou une mortinaissance. La diminution du médicament doit se faire lentement et progressivement et sous supervision médicale afin d'éviter des effets indésirables graves pour le fœtus.

Femmes qui accouchent et qui allaitent : Étant donné que les opioïdes peuvent traverser la barrière placentaire et sont excrétés dans le lait maternel, l'utilisation de Fentanyl injection BP n'est pas recommandée chez les femmes qui allaitent et pendant le travail et l'accouchement à moins que, de l'avis du médecin, les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques. L'administration d'opioïdes à la mère peut entraîner une dépression respiratoire potentiellement mortelle chez le nouveau-né. La naloxone, un médicament pouvant contrer les effets des opioïdes, doit être à portée de main si Fentanyl injection BP est utilisé chez cette population.

Enfants (< 2 ans) : L'efficacité et l'innocuité de fentanyl n'ont pas été évaluées chez les enfants de moins de 2 ans. L'emploi de ce médicament chez ce groupe d'âge n'est donc pas recommandé.

Personnes âgées (> 65 ans) : En général, on doit déterminer la dose d'un patient âgé avec prudence et commencer habituellement au bas de l'éventail des doses, puis l'augmenter graduellement, vu la fréquence accrue d'un dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, d'une maladie concomitante ou d'un autre traitement médicamenteux.

Patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale : Le fentanyl doit être administré avec prudence aux patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale compte tenu du rôle de premier plan que jouent le foie et les reins dans la biotransformation et l'excrétion des médicaments.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables de Fentanyl injection BP sont semblables à ceux des autres analgésiques opioïdes et représentent une extension des effets pharmacologiques de la classe de médicaments. La dépression respiratoire et celle du SNC comptent au nombre des risques les plus importants posés par les opioïdes, tout comme, dans une moindre mesure, la dépression circulatoire, l'arrêt respiratoire ou cardiaque et le choc.

Les effets indésirables le plus fréquemment associés à l'emploi de fentanyl

sont la dépression respiratoire, l'apnée, l'hypertonie et la bradycardie. En l'absence de traitement, il y a risque d'arrêt respiratoire, de dépression circulatoire et d'arrêt cardiaque.

On a fréquemment observé un prurit, touchant principalement le visage et la poitrine, suivant l'administration épidurale de fentanyl. Parmi les autres réactions défavorables signalées, on note les suivantes : toux, hypotension, étourdissements, vision trouble, nausées, vomissements, laryngospasme, transpiration profuse, démangeaisons, somnolence et rétention urinaire.

On a signalé à l'occasion des cas de dépression respiratoire réactionnelle en période postopératoire. Ce risque doit être surveillé de près, et les mesures appropriées instaurées au besoin.

L'administration concomitante d'un neuroleptique tel que le dropéridol et du fentanyl peut s'accompagner des réactions suivantes : frissons, agitation, hallucinations postopératoires (parfois accompagnées de dépression mentale passagère) et symptômes extrapyramidaux (dystonie, acathisie et crises oculogyres). Ces symptômes extrapyramidaux, qui peuvent survenir jusqu'à 24 heures après l'intervention, sont habituellement supprimés par les antiparkinsoniens. La somnolence postopératoire est aussi signalée fréquemment après l'emploi du dropéridol.

Une élévation de la tension artérielle, avec ou sans hypertension préexistante, est apparue à la suite de l'administration simultanée de fentanyl et de dropéridol. Cette élévation pourrait être due à des modifications inexplicables de l'activité sympathique consécutives à l'administration de fortes doses; on l'attribue cependant souvent à la stimulation anesthésique et chirurgicale durant une anesthésie légère.

Bien qu'on ait signalé des cas de crises de grand mal suivant l'administration intraveineuse de doses de 100 mcg de fentanyl, aucun résultat électroencéphalographique ne le confirme. Certains auteurs pensent plutôt que l'hypertonie serait la cause des mouvements myocloniques, car aucun des patients n'a présenté de trouble neurologique après la crise.

Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Sédation : La sédation est un effet indésirable courant des analgésiques opioïdes, particulièrement chez les patients n'ayant jamais pris d'agents appartenant à cette classe. Dans bien des cas, elle peut être partiellement attribuable à la fatigue prolongée causée par une douleur persistante. La plupart des patients viennent à tolérer les effets sédatifs des opioïdes en l'espace de 3 à 5 jours, et, si ces effets ne sont pas marqués, ils ne nécessitent aucun traitement; il suffit de rassurer le patient. En présence d'une sédation excessive qui persiste au-delà de quelques jours, on doit réduire la dose de l'opioïde et explorer les autres causes possibles. Au nombre de celles-ci se trouvent la prise concomitante d'un dépresseur du SNC, le dysfonctionnement hépatique ou rénal, les métastases au cerveau, l'hypercalcémie et l'insuffisance respiratoire. S'il est nécessaire de réduire la dose de Fentanyl injection BP, il est possible de l'augmenter de nouveau avec précaution après 3 ou 4 jours si la douleur n'est manifestement pas bien maîtrisée. Les étourdissements et le manque d'équilibre peuvent être entraînés par une hypotension orthostatique, particulièrement chez les patients âgés ou affaiblis;

le patient peut les soulager en s'allongeant.

Nausées et vomissements : Les nausées surviennent fréquemment lors de la mise en route d'un traitement par un analgésique opioïde. On croit qu'elles sont probablement attribuables à la stimulation de la zone chémoréceptrice réflexe ou du système vestibulaire ou encore à une prolongation du temps de vidange gastrique. La prévalence des nausées diminue avec la poursuite du traitement. Lors de l'instauration d'une analgésie par un opioïde dans les cas de douleur chronique, il est recommandé de prescrire systématiquement un antiémétique en concomitance. Chez les patients atteints de cancer, l'exploration des causes des nausées doit envisager la constipation, l'occlusion intestinale, l'urémie, l'hypercalcémie, l'hépatomégalie, l'extension de la tumeur au plexus cœliaque et l'emploi simultané de médicaments ayant des propriétés émétogènes comme sources possibles. Les nausées persistantes qui ne sont pas atténuées par une réduction de la dose peuvent s'avérer être secondaires à une stase gastrique due aux opioïdes; elles sont alors généralement accompagnées d'autres symptômes comme l'anorexie, une satiété précoce, des vomissements et une sensation de plénitude abdominale. Ces symptômes répondent à un traitement de longue durée par un prokinétique gastro-intestinal.

Constipation : Presque tous les patients sont atteints de constipation lors d'un traitement prolongé par un opioïde. Chez certains d'entre eux, particulièrement les personnes âgées ou alitées, la constipation peut évoluer en fécalomes. Il est donc essentiel d'en avertir les patients et d'instaurer des mesures appropriées de prévention de la constipation dès le début du traitement prolongé par un opioïde. Celles-ci peuvent comprendre la prise d'un laxatif stimulant ou d'un émoullient fécal, au besoin. Comme les fécalomes peuvent prendre la forme d'une diarrhée par regorgement, on doit exclure la présence de constipation chez les patients recevant un opioïde avant d'instaurer un traitement contre la diarrhée.

Données recueillies après la commercialisation

Syndrome sérotoninergique : Depuis la commercialisation du produit, on a signalé des cas de patients ayant présenté des symptômes évoquant un syndrome sérotoninergique ou ayant reçu un diagnostic de syndrome sérotoninergique à la suite de l'administration concomitante de fentanyl et d'un médicament sérotoninergique tel qu'un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine ou qu'un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Déficit androgénique : L'utilisation prolongée d'opioïdes peut avoir un effet sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique et ainsi entraîner un déficit androgénique pouvant se manifester de diverses façons (faible libido, impuissance, dysfonction érectile, aménorrhée, infertilité). On ignore s'il existe un lien de cause à effet entre les opioïdes et les manifestations cliniques de l'hypogonadisme, puisque jusqu'à présent, les divers facteurs (médicaux, physiques, comportementaux et psychologiques) susceptibles d'agir sur les taux d'hormones produites par les gonades n'ont pas été rigoureusement pris en compte dans les études. La présence de symptômes de déficit androgénique commande des analyses de laboratoire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interaction avec des benzodiazépines et d'autres dépresseurs du SNC : En raison d'un effet pharmacologique additif, l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (p. ex., autres opioïdes, sédatifs-hypnotiques, antidépresseurs, anxiolytiques, tranquillisants, myorelaxants, anesthésiques généraux, antipsychotiques, phénothiazines, neuroleptiques, antihistaminiques, antiémétiques et alcool) et de bêta-bloquants augmente le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma et de décès. Il faut réserver l'utilisation concomitante de Fentanyl injection BP avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC pour les patients chez qui les autres options thérapeutiques sont inadéquates. Il faut limiter les doses et la durée au minimum nécessaire. Il faut surveiller étroitement les patients afin de déceler d'éventuels signes de dépression respiratoire et de sédation (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Interactions avec des dépresseurs du SNC [y compris les benzodiazépines et l'alcool] et Perturbation psychomotrice*). Fentanyl injection BP ne doit pas être pris avec de l'alcool, car son utilisation concomitante peut augmenter le risque d'effets indésirables graves.

Interactions médicament-médicament

L'administration concomitante du fentanyl et d'un neuroleptique tel que le dropéridol peut abaisser la pression artérielle pulmonaire. Ce risque doit être pris en considération lorsque l'interprétation des mesures de la pression artérielle pulmonaire peut influencer sur le diagnostic ou le traitement chirurgical mis en œuvre. Les signes vitaux doivent être vérifiés régulièrement.

Lorsque des doses élevées ou des doses anesthésiques de fentanyl sont employées, même une dose relativement faible de diazépam risque de provoquer une dépression cardiovasculaire.

D'autres dépresseurs du SNC (tels les barbituriques, les tranquillisants, les narcotiques et les anesthésiques généraux) produisent un effet d'addition ou de potentialisation avec le fentanyl. Il faut donc diminuer la dose de fentanyl chez les patients qui ont reçu ces médicaments. De même, on réduira la dose des autres dépresseurs du SNC consécutivement à l'administration du fentanyl.

L'administration concomitante de fentanyl et d'un neuroleptique tel que le dropéridol peut occasionner de l'hypotension. Le cas échéant, la possibilité d'une hypovolémie doit également être prise en considération et traitée par l'administration de solutions parentérales appropriées. On envisagera de mettre le patient en position pour améliorer le retour veineux lorsque les circonstances de l'intervention le permettent. Il ne faut déplacer ou mettre les patients en position qu'avec beaucoup de prudence à cause du risque d'hypotension orthostatique. Si l'administration de solutions de remplissage et d'autres mesures ne corrigent pas l'hypotension, on envisagera d'administrer des vasopresseurs **autres que l'épinéphrine**. En effet, en raison de l'activité alpha-bloquante du dropéridol, l'épinéphrine peut, paradoxalement, abaisser la tension artérielle des patients traités par le dropéridol.

Lorsque le fentanyl et le dropéridol sont administrés concurremment, l'EEG servant au monitoring en période postopératoire peut tarder à revenir à la normale.

On a signalé des cas d'intensification sévère et imprévisible des effets des analgésiques narcotiques

par les IMAO. L'administration du fentanyl aux sujets qui reçoivent ou ont reçu un IMAO depuis moins de 14 jours est contre-indiquée (*voir* **CONTRE-INDICATIONS**).

Médicaments sérotoninergiques : L'administration de fentanyl conjointement avec un agent sérotoninergique tel qu'un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine ou qu'un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine peut accroître le risque de syndrome sérotoninergique, un trouble susceptible de mettre la vie du patient en danger (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Interactions du médicament sur le mode de vie

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

L'emploi de Fentanyl injection BP doit être réservé aux patients chez qui les autres options de traitement (p. ex., les analgésiques non opioïdes) sont inefficaces ou non tolérées.

Fentanyl injection BP s'administre par injection intraveineuse, intramusculaire ou épidurale.

La posologie doit être adaptée au patient. Certains facteurs, dont les suivants, doivent être pris en considération au moment de fixer la dose : âge, poids corporel, état physique, affection sous-jacente, emploi d'autres médicaments et intervention chirurgicale en jeu. Les signes vitaux doivent être vérifiés régulièrement.

Pour le soulagement de la douleur aiguë, il est recommandé que Fentanyl injection BP soit utilisé pendant un maximum de sept jours à la dose la plus faible qui soulage adéquatement la douleur.

Des risques d'effets indésirables mortels et non mortels sont inhérents à toutes les doses d'opioïdes. Le risque est accru aux doses plus élevées. Pour le soulagement des douleurs chroniques non liées à un cancer, dans un contexte autre que palliatif, il est recommandé de ne pas excéder la dose de 0,9 mg (équivalent à 90 mg de morphine) de Fentanyl injection BP. Les risques devraient être évalués pour chaque patient avant de leur prescrire Fentanyl injection BP, car la probabilité d'éprouver des effets indésirables graves dépend du type d'opioïde, de la durée du traitement, de l'intensité de la douleur ainsi que du degré de tolérance du patient. De plus, l'intensité de la douleur devrait être évaluée de façon régulière afin de confirmer la dose la plus appropriée et le besoin de continuer l'utilisation de Fentanyl injection BP (*voir* **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique**).

Considérations posologiques

On doit utiliser Fentanyl injection BP avec prudence dans les 12 heures qui précèdent une intervention chirurgicale et dans les 12 à 24 heures qui la suivent (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations péri-opératoires*).

L'administration rapide d'analgésiques opioïdes par voie intraveineuse augmente le risque d'hypotension et de dépression respiratoire.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes

Prémédication

Comme prémédication, une dose (qui sera modifiée en conséquence chez les personnes âgées, affaiblies ou ayant reçu d'autres dépresseurs) variant entre 0,7 et 1,4 mcg/kg (de 0,014 à 0,028 mL/kg) peut être administrée par voie intramusculaire de 30 à 60 minutes avant l'intervention.

Médicament d'appoint pour l'anesthésie générale

Consulter le **Tableau posologique (Tableau 1)**.

Médicament d'appoint pour l'anesthésie régionale

Dans l'anesthésie régionale, pour un effet analgésique plus prononcé, on peut administrer de 0,7 à 1,4 mcg/kg (de 0,014 à 0,028 mL/kg) par voie intramusculaire ou intraveineuse lente, sur une période de une à deux minutes.

Comme anesthésique général

Dans les cas où il est particulièrement important d'atténuer les réactions au stress chirurgical, on peut administrer le fentanyl à raison de 50 à 100 mcg/kg (de 1 à 2 mL/kg) avec de l'oxygène et un myorésolutif, de manière à produire l'anesthésie sans recourir à des agents anesthésiques additionnels.

Dans certains cas, il faudra des doses allant jusqu'à 150 mcg/kg (3 mL/kg) pour produire l'anesthésie.

Tableau 1. Tableau posologique (médicament d'appoint pour l'anesthésie générale)

Faible dose	Dose moyenne	Dose élevée
(Petite chirurgie) 2 mcg/kg (0,002 mg/kg; 0,04 mL/kg) de Fentanyl injection BP. Le fentanyl est indiqué, à faible	(Chirurgie majeure) de 2 à 20 mcg/kg (de 0,002 à 0,02 mg/kg; de 0,04 à 0,4 mL/kg) de Fentanyl injection BP. Une dose plus forte est indiquée dans les cas de chirurgie plus	(Chirurgie à cœur ouvert et certaines interventions longues et compliquées) de 20 à 50 mcg/kg (de 0,02 à 0,05 mg/kg ; de 0,4 à 1 mL/kg) de Fentanyl injection BP. Dans les cas d'interventions à cœur ouvert et de neurochirurgie ou de chirurgie orthopédique longue et compliquée, lorsque l'anesthésiste juge que la réaction au stress chirurgical nuirait au bien-être du patient, l'administration de doses de 20 à 50 mcg/kg (de 0,02 à 0,05 mg/kg; de 0,4 à 1 mL/kg)

Faible dose	Dose moyenne	Dose élevée
dose, pour les interventions simples, mais douloureuses. Outre l'analgésie produite durant l'intervention, le fentanyl peut apporter un certain soulagement de la douleur en période postopératoire immédiate.	importante. À ces doses, on peut s'attendre à une analgésie suffisante et à l'abolition, dans une certaine mesure, de la réaction au stress. Cependant, la dépression respiratoire commandera la ventilation artificielle durant l'anesthésie et une surveillance étroite de la ventilation en période postopératoire est essentielle.	de Fentanyl injection BP associée à l'administration de protoxyde d'azote et d'oxygène a atténué la réaction au stress, réaction caractérisée par une augmentation des taux d'hormone de croissance, de catécholamines, d'ADH et de prolactine en circulation. L'administration de doses de cet ordre durant la chirurgie a dicté le recours à la ventilation postopératoire et une surveillance étroite en raison du risque de dépression respiratoire prolongée en période postopératoire. Cette technique vise principalement à produire une anesthésie « sans stress ».
Des doses additionnelles sont rarement nécessaires en petite chirurgie.	DOSE D'ENTRETIEN De 10 à 25 mcg (de 0,01 à 0,025 mg; de 0,2 à 0,5 mL) de Fentanyl injection BP par voie intraveineuse ou intramusculaire lorsque des mouvements ou des variations des signes vitaux traduisent un stress chirurgical ou l'allègement de l'analgésie.	La dose d'entretien de Fentanyl injection BP se situe entre 25 mcg (soit 0,025 mg ou 0,5 mL) et la demie de la dose d'attaque initiale. Elle sera dictée par l'apparition de modifications des signes vitaux traduisant un stress chirurgical et l'allègement de l'analgésie. La dose additionnelle devra être adaptée à chaque cas, particulièrement lorsque l'intervention doit se terminer sous peu.

Le fentanyl a été utilisé au cours d'interventions à cœur ouvert et d'autres interventions majeures chez des patients dont le myocarde ne doit pas être exposé à une demande excessive d'oxygène, et au cours de certaines interventions neurologiques et orthopédiques compliquées.

Douleur postopératoire

Pour le traitement postopératoire de la douleur consécutive aux interventions de chirurgie générale et aux césariennes, on peut administrer le fentanyl par voie épidurale à raison de 100 mcg (0,1 mg ou 2 mL). Il faut diluer la dose de 2 mL de fentanyl avec 8 mL de chlorure de sodium à 0,9 % de façon à obtenir une concentration finale de 10 mcg/mL. On donnera au besoin des bolus supplémentaires de 100 mcg à la demande ou en perfusion continue, à un rythme de 1 mcg/kg/h. Attention : Ces mélanges doivent être utilisés dans un délai de 24 heures à cause du risque de contamination microbienne durant la préparation.

Il est indispensable d'avoir à sa disposition un personnel qualifié et des installations appropriées en cas de détresse respiratoire.

Veillez consulter le **Tableau 2** pour connaître les doses équivalentes approximatives des autres analgésiques opioïdes.

Roulement d'opioïdes :

Les taux de conversion pour les opioïdes sont sujets à des variations cinétiques régies entre autres

par des facteurs génétiques. Lors d'une permutation de deux opioïdes, il faut envisager une réduction de la dose calculée de 25-50 % pour réduire au minimum le risque de surdose. La dose peut, au besoin, être augmentée jusqu'à la dose de maintien appropriée.

Tableau 2. Analgésiques opioïdes : équivalence analgésique approximative¹

Médicament	Dose équivalente (en mg) ² (comparativement à 10 mg de morphine IM)		Durée d'action (heures)
	Voie parentérale	Voie orale	
Agonistes opioïdes puissants :			
Morphine	10	60 ³	3-4
Oxycodone	15	30 ⁴	2-4
Hydromorphone	1,5	7,5	2-4
Aniléridine	25	75	2-3
Lévorphanol	2	4	4-8
Mépididine ⁶	75	300	1-3
Oxymorphone	1,5	5 (voie rectale)	3-4
Méthadone ⁵	-	-	-
Héroïne	5-8	10-15	3-4
Agonistes opioïdes faibles :			
Codéine	120	200	3-4
Propoxyphène	50	100	2-4
Angonistes-Antagonistes mixtes⁷ :			
Pentazocine ⁶	60	180	3-4
Nalbuphine	10	-	3-6
Butorphanol	2	-	3-4

Remarques:

¹Références:

- Comité consultatif expert sur la conduite à tenir vis-à-vis de la douleur chronique sévère chez les cancéreux, Santé et Bien-être social Canada : Une monographie sur la conduite à tenir vis-à-vis de la douleur cancéreuse. Ministère de l'Approvisionnement et des Services du Canada, 1987. N° de cat. H42-2/5-1984E.
- Foley KM. The treatment of cancer pain. N Engl J Med 1985;313(2):84-95.
- Aronoff GM, Evans WO. Pharmacological management of chronic pain: A review. In: Aronoff GM, editor. Evaluation and treatment of chronic pain. 2^e éd. Baltimore (MD): Williams and Wilkins; 1992. p. 359-68.
- Cherny NI, Portenoy RK. Practical issues in the management of cancer pain. Dans: Wall PD, Melzack R, éditeurs. Textbook of pain. 3^e éd. New York: Churchill Livingstone; 1994. p. 1437-67.

² La plupart de ces données sont dérivées d'études sur la douleur aiguë traitée par dose unique et devraient être considérées comme une simple approximation lors du processus de sélection des doses à prescrire pour traiter les douleurs chroniques. Comme les facteurs de conversion analgésique sont approximatifs et que la réponse du patient peut varier, on doit adapter la posologie en fonction du soulagement de la douleur souhaité et des effets secondaires. En raison d'une tolérance croisée incomplète, des réductions de 25 % à 50 % de la dose équianalgésique peuvent être appropriées chez certains patients lorsqu'on passe d'un opioïde à un autre, particulièrement à des doses élevées[†]. Une augmentation peut être requise pour atteindre des doses d'entretien appropriées.

[†]Levy MH. Pharmacologic treatment of cancer pain. N Engl J Med 1996;335:1124-1132.

³ Dans les cas de douleur aiguë, la dose orale ou rectale de morphine à administrer est six fois plus élevée que la dose injectable. Toutefois, en cas d'usage prolongé, l'expérience indique que ce rapport est de 2-3:1 (c'est-à-dire que 20 à 30 mg de morphine pour la voie orale ou rectale sont équivalents à 10 mg de morphine pour la voie parentérale).

⁴ Basé sur l'oxycodone pour la voie orale comme entité simple dans le traitement de la douleur aiguë.

⁵ Dose équianalgésique extrêmement variable. On ajustera de façon individuelle la dose requise par le patient en commençant par l'équivalent de 1/10^e de la dose de morphine.

⁶ Ces agents ne sont pas recommandés pour le traitement de la douleur chronique.

⁷ Les agonistes-antagonistes mixtes peuvent précipiter le sevrage chez les patients prenant des agonistes opioïdes purs.

Personnes âgées

Des cas de dépression respiratoire ont été signalés chez des personnes âgées qui ne toléraient pas les opioïdes ou qui prenaient d'autres agents entraînant un risque de dépression respiratoire et chez qui le traitement a été entrepris à une dose élevée. Le traitement par Fentanyl injection BP doit être mis en route à une dose faible, qui doit être graduellement augmentée jusqu'à l'obtention des effets souhaités (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS* et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Enfants (≥ 2 ans)

Pour l'induction et le maintien de l'anesthésie chez les enfants de 2 à 12 ans, on recommande de faibles doses de l'ordre de 2 à 3 mcg/kg (de 0,04 à 0,06 mL/kg) de poids corporel.

Utilisation avec des médicaments non opioïdes

Si le patient reçoit déjà un analgésique non opioïde, on peut continuer à l'administrer. Si on l'arrête toutefois, on devra envisager d'augmenter la dose de l'opioïde pour compenser l'analgésique non opioïde. On peut utiliser sans danger Fentanyl injection BP concomitamment à des analgésiques non opioïdes administrés aux doses habituelles.

Ajustement posologique

L'ajustement posologique est la clé du succès du traitement par les analgésiques opioïdes.

L'optimisation de la dose en fonction de la douleur ressentie par le patient devrait viser l'administration de la plus faible dose permettant d'atteindre l'objectif thérapeutique global, soit d'obtenir un soulagement satisfaisant de la douleur et des effets indésirables acceptables.

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

Ajustement ou réduction de la dose

L'administration prolongée d'opioïdes, y compris de Fentanyl injection BP, tend à entraîner une dépendance physique, accompagnée ou non de dépendance psychologique. Des symptômes de sevrage (abstinence) peuvent se manifester après l'arrêt brusque du traitement. Ces symptômes peuvent comprendre les courbatures, la diarrhée, la chair de poule, la perte d'appétit, les nausées, la nervosité ou l'agitation, la rhinorrhée, les éternuements, les tremblements ou les frissons, les crampes gastriques, la tachycardie, les troubles du sommeil, l'augmentation inhabituelle de la transpiration, les palpitations, la fièvre inexplicée, la faiblesse et les bâillements.

Lorsque des douleurs d'intensité modérée à sévère sont soulagées adéquatement, il faut tenter de réduire la posologie de l'opioïde. Un changement de l'état physique ou mental du patient peut permettre l'administration d'une dose plus faible ou l'arrêt complet du médicament. Les patients qui suivent un traitement prolongé devraient être sevrés progressivement si le médicament n'est plus nécessaire pour soulager la douleur. Les symptômes sont généralement légers chez les

patients traités de façon appropriée par des analgésiques opioïdes et dont le sevrage est progressif (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). La réduction graduelle de la dose devrait être personnalisée et se dérouler sous supervision médicale.

Le patient doit savoir que la réduction et/ou l'arrêt des opioïdes diminuent sa tolérance à ces médicaments. Si le traitement doit être repris, la plus petite dose doit être administrée au patient, puis augmentée graduellement pour éviter la surdose.

Les analgésiques opioïdes peuvent n'être que partiellement efficaces pour soulager la douleur dysesthésique, l'algie post-zostérienne, la douleur en coup de poignard, la douleur liée à l'activité et certaines formes de céphalées. Pour autant, cela ne veut pas dire que les patients atteints d'un cancer avancé qui souffrent de ces types de douleur ne doivent pas essayer de prendre des analgésiques opioïdes. Toutefois, il peut se révéler nécessaire de diriger assez rapidement ces patients vers d'autres formes de traitement de la douleur.

Mise au rebut

Fentanyl injection BP doit être conservé dans un endroit sûr, hors de la vue et de la portée des enfants, avant, pendant et après son utilisation. Ils ne doivent pas être pris devant des enfants, car ceux-ci pourraient reproduire le geste.

On ne doit jamais jeter Fentanyl injection BP dans les ordures ménagères. On recommande d'avoir recours au programme de récupération offert par les pharmacies pour la mise au rebut du médicament. Les quantités inutilisées ou périmées de Fentanyl injection BP doivent être éliminées de façon adéquate dès qu'elles ne sont plus nécessaires pour éviter que d'autres personnes ne soient exposées accidentellement au médicament, y compris les enfants et les animaux de compagnie. Si la solution doit être entreposée temporairement avant sa mise au rebut, elle doit l'être dans un contenant scellé à l'épreuve des enfants, comme un conteneur pour déchets biodangereux ou une boîte de rangement verrouillable, qu'il est possible d'obtenir dans une pharmacie.

Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une ou plusieurs doses, il doit prendre la dose suivante à l'heure prévue et en quantité normale.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

Symptômes

Le surdosage au fentanyl se manifeste par une prolongation de ses actions pharmacologiques.

Traitement

En présence d'hypoventilation ou d'apnée, il convient de donner de l'oxygène et, selon le cas, d'instituer la ventilation assistée ou contrôlée. Il faut aussi assurer la perméabilité des voies aériennes; une intubation oropharyngée ou endotrachéale peut alors être indiquée. Si la dépression respiratoire est accompagnée d'hypertonie, l'administration intraveineuse d'un inhibiteur neuromusculaire pourra être de mise pour faciliter la ventilation assistée ou contrôlée. Le patient devra être surveillé étroitement pendant 24 heures; sa température corporelle et l'apport liquidien devront en outre être maintenus. En cas d'hypotension sévère ou persistante, on songera à l'hypovolémie que l'on traitera par l'administration de solutions parentérales appropriées. On aura à portée de la main un antagoniste spécifique des narcotiques, tel que la nalorphine, le lévallorphanne ou la naloxone, à administrer au besoin pour lever la dépression respiratoire. Cela n'exclut pas le recours à des mesures plus urgentes. La durée de la dépression respiratoire consécutive à un surdosage par le fentanyl peut dépasser la durée d'action de l'antagoniste des narcotiques. Consulter le dépliant de conditionnement qui accompagne l'antagoniste des narcotiques pour connaître le mode d'administration.

On ignore si le fentanyl est dialysable.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Bien que le fentanyl ne soit pas chimiquement apparenté à la morphine, il produit des effets pharmacologiques et un degré d'analgésie semblables à ceux de cette dernière. À poids égal, cependant, le fentanyl est de 50 à 100 fois plus puissant que la morphine, mais sa durée d'action est plus courte que celle de la mépéridine ou de la morphine. L'administration parentérale d'une dose de 100 mcg (2,0 mL) de fentanyl équivaut à l'activité analgésique d'environ 10 mg de morphine ou 75 mg de mépéridine.

Les principales actions d'intérêt thérapeutique sont l'analgésie et la sédation (*voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE*).

Pharmacodynamie

Le fentanyl se présente comme un analgésique narcotique à début d'action rapide et à durée d'action brève.

Les modifications du rythme respiratoire et de la ventilation alvéolaire liées aux analgésiques narcotiques peuvent durer plus longtemps que l'effet analgésique. À mesure que la dose de narcotique est augmentée, la réduction des échanges pulmonaires s'intensifie. De fortes doses peuvent produire l'apnée. Le fentanyl semble avoir une action émétisante moins marquée que d'autres analgésiques narcotiques. Des épreuves à l'histamine et des tests cutanés effectués chez l'homme, ainsi que des épreuves *in vivo* chez le chien, révèlent que le fentanyl induit rarement la libération cliniquement significative d'histamine. Des épreuves effectuées chez l'homme n'ont mis en évidence aucune libération d'histamine cliniquement significative pour des doses allant

jusqu'à 50 mcg/kg (0,05 mg/kg; 1 mL/kg). Le fentanyl maintient la stabilité cardiaque et, à des doses plus élevées, il inhibe les modifications hormonales liées au stress.

Le fentanyl peut entraîner de l'hypertonie, touchant particulièrement les muscles respiratoires. Il peut aussi produire d'autres signes et symptômes caractéristiques des analgésiques narcotiques, dont l'euphorie, le myosis, la bradycardie et la bronchoconstriction.

Administré par voie intraveineuse, le fentanyl commence à agir presque immédiatement; son activité analgésique et ses effets dépresseurs sur le système respiratoire peuvent cependant mettre plusieurs minutes avant d'atteindre leur maximum. L'action analgésique persiste habituellement de 30 à 60 minutes suivant l'administration intraveineuse d'une dose unique allant jusqu'à 100 mcg (0,1 mg; 2,0 mL).

Administré par voie intramusculaire, le fentanyl commence à agir dans les sept ou huit minutes, et son effet dure de une à deux heures.

Lorsque le fentanyl est injecté par voie épidurale, son délai d'action varie entre cinq et dix minutes, et son effet dure généralement de deux à cinq heures. L'analgésie peut être entretenue par l'administration épidurale continue ou à la demande.

Comme c'est le cas des analgésiques narcotiques à durée d'action plus longue, l'effet dépresseur respiratoire peut persister plus longtemps que l'effet analgésique. Les observations qui suivent ont été faites quant aux modifications de la réponse respiratoire à une stimulation par le CO₂ suivant l'administration du fentanyl chez l'homme :

- i. La diminution de la sensibilité à la stimulation par le CO₂ peut persister plus longtemps que la dépression du rythme respiratoire. Cette modification de la sensibilité à la stimulation par le CO₂ a persisté jusqu'à quatre heures après l'administration d'une dose intraveineuse unique de 600 mcg de fentanyl (0,6 mg; 12 mL) à des volontaires sains. Le fentanyl ralentit souvent le rythme respiratoire, la durée et l'intensité de la dépression respiratoire étant liées à la dose.
- ii. Suivant l'injection intraveineuse d'une dose unique de fentanyl, l'effet dépresseur respiratoire atteint son maximum dans les cinq à 15 minutes (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Le fentanyl, administré aux doses cliniques usuelles (moins de 10 mcg/kg), a peu ou pas d'effet sur les fonctions myocardique et hémodynamique, exception faite de la survenue d'une bradycardie vagale.

Les effets de faibles doses de fentanyl (0,07 mcg/mL et 0,36 mcg/mL) sur l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène ont été comparés à ceux d'autres analgésiques. On a noté que ces doses déplaçaient la courbe de dissociation de l'hémoglobine vers la gauche, mais qu'une dose plus élevée (0,71 mcg/mL) ne modifiait pas cette courbe.

Chez des patients devant subir un pontage coronarien, on a noté des cas d'hémolyse suivant l'administration intraveineuse de doses de 37 mcg/kg de fentanyl, suivies de 53 mcg/kg; la portée clinique de cette observation n'a cependant pas encore été précisée.

Les effets de l'administration intraveineuse de cinq doses consécutives de 1 mcg/kg de fentanyl sur la circulation ont été étudiés chez des sujets conscients et des sujets anesthésiés. Chez les sujets conscients, le fentanyl n'a pas modifié la tension artérielle ni la fréquence cardiaque, alors que chez les sujets anesthésiés, on a observé une baisse de 20 % de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque.

Le fentanyl a été administré à 14 nouveau-nés devant subir une chirurgie lourde; des doses de 10 mcg/kg, de 25 mcg/kg et de 50 mcg/kg ont été données par voie intraveineuse. On a noté une dépression ventilatoire très prolongée, de 1,5 à 2 fois les valeurs normales chez l'adulte, ainsi que des élévations réactionnelles passagères des taux plasmatiques.

Système nerveux central

Le fentanyl entraîne une dépression respiratoire en agissant directement sur les centres respiratoires du tronc cérébral. La dépression respiratoire implique une baisse de l'aptitude des centres du tronc cérébral à répondre aux augmentations de tension du CO₂ et à la stimulation électrique.

Le fentanyl a un effet dépresseur sur le réflexe de la toux en agissant directement sur le centre de la toux dans le bulbe rachidien. Des effets antitussifs peuvent se manifester avec des doses inférieures à celles qui sont généralement requises pour obtenir l'analgésie.

Le fentanyl entraîne le myosis, même dans le noir complet. Les micropupilles sont un signe de surdose d'opioïdes, mais elles ne sont pas pathognomoniques (par exemple, les lésions pontiques d'origine hémorragique ou ischémique peuvent produire des résultats similaires). Plutôt qu'un myosis, on peut observer une mydriase marquée accompagnée d'une hypoxie à l'apparition d'une surdose au fentanyl.

Voies gastro-intestinales et autres muscles lisses

Le fentanyl cause une diminution de la motilité associée à une augmentation du tonus des muscles lisses dans l'antre de l'estomac et dans le duodénum. La digestion des aliments dans l'intestin grêle est retardée, et les contractions propulsives diminuent. Les ondes péristaltiques propulsives du côlon diminuent, alors que le tonus peut augmenter jusqu'au spasme, entraînant la constipation. Les autres effets liés aux opioïdes peuvent comprendre une réduction des sécrétions gastriques, biliaires et pancréatiques, un spasme du sphincter d'Oddi et des élévations passagères de la concentration sérique d'amylase.

Système cardiovasculaire

Le fentanyl peut entraîner la libération d'histamine associée ou non à une vasodilatation périphérique. Les manifestations de la libération d'histamine ou de la vasodilatation périphérique peuvent comprendre le prurit, les bouffées vasomotrices, la rougeur oculaire, l'hyperhidrose ou l'hypotension orthostatique.

Système endocrinien

Les opioïdes peuvent influencer les axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou hypothalamo-hypophyso-gonadique. Parmi les changements observés, on constate une augmentation de la concentration sérique de prolactine et une diminution de la concentration plasmatique de cortisol et de testostérone. Des signes cliniques et des symptômes dus à ces changements hormonaux peuvent se manifester.

Système immunitaire

Les études in vitro et les études expérimentales sur les animaux indiquent que les opioïdes ont divers effets sur les fonctions immunitaires, selon le contexte dans lequel ils sont utilisés. On ne connaît pas l'importance clinique de cette observation.

Pharmacocinétique

Chez l'homme, à des doses d'environ 3 à 30 mcg/kg administrées par voie intraveineuse, on peut décrire les courbes sériques à l'aide d'un modèle ouvert à trois compartiments.

On a signalé, à toutes les doses, que les taux plasmatiques chutaient rapidement à environ 20 % de la valeur maximale dans les cinq premières minutes.

La demi-vie d'élimination approximative est la suivante :

- de 0,73 à 1,63 minute pour la première phase de distribution;
- de 5,1 à 21 minutes pour la deuxième phase;
- de 86,6 à 346,5 minutes pour la troisième phase.

L'excrétion urinaire a été très faible au cours des deux premières heures.

Métabolisme et excrétion

De 8 à 10 % du fentanyl est habituellement excrété inchangé dans l'urine. Le fentanyl est métabolisé principalement dans le foie, un pourcentage minime étant métabolisé dans le rein.

Les métabolites du fentanyl sont les suivants : acide phénylacétique, norfentanyl (4-N-(N-propionyl-3H-anilino)pipéridine), acide propionique et despropiofentanyl (1-2 (phénéthyl)-4-N-anilinopipéridine).

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : Les enfants de moins de 2 ans ne doivent pas recevoir Fentanyl injection BP.

Personnes âgées : En général, on doit déterminer la dose d'un patient âgé avec prudence et commencer habituellement au bas de l'éventail des doses, vu la fréquence accrue d'un dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, d'une maladie concomitante ou d'un autre traitement médicamenteux.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière. Protéger du gel. Jeter toute portion inutilisée.

PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Fentanyl injection BP peut être dilué avec du Chlorure de Sodium Injection USP 0,9%. Les mélanges doivent être utilisés en dedans de 24 heures.

Comme c'est le cas avec tous les médicaments à administration parentérale, les préparations, pour injection intraveineuse doivent, avant d'être administrées, faire l'objet d'une inspection visuelle pour leur limpidité, afin de détecter la présence de particules, un changement de coloration, un précipité et une fuite éventuelle, chaque fois que la solution et le contenant le permettent. Les solutions injectables troubles ou présentant des particules, un précipité, une décoloration ou une fuite ne doivent pas être administrées. Jeter toute portion inutilisée.

Le citrate de fentanyl est décrit comme étant physiquement incompatible avec le pentobarbital sodique, le methohexital sodique et le thiopental sodique.

Mode d'emploi du format de pharmacie

Le format pharmacie est exclusivement réservé aux hôpitaux avec un programme de préparation de solution pour administration intraveineuse reconnu. Le format de pharmacie ne doit pas être percé qu'une seule fois pour extraire des doses multiples à administrer par voie intraveineuse seulement. L'utilisation du format de pharmacie doit être complétée aussitôt que possible après la première percée.

Le citrate de fentanyl est décrit comme étant physiquement incompatible avec le pentobarbital sodique, le methohexital sodique et le thiopental sodique.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Fentanyl injection BP est une solution aqueuse stérile, sans agent de conservation. Chaque mL de solution contient : fentanyl 50 mcg (sous forme de citrate), acide citrique et/ou hydroxyde de sodium pour ajustement du pH et eau pour injection.

Fentanyl injection BP est disponible en ampoules de 2 mL, boîtes de 10.

Fentanyl injection BP est présenté également dans les formats suivants :

- Fioles en verre de 5 mL, à usage unique, boîte de 10;
- Fioles en verre de 20 mL, à usage unique, boîte de 5;
- Fioles grand format pour pharmacies, 50 mL, boîte de 1.

BOUCHON SANS LATEX - Le bouchon ne contient pas de caoutchouc sec et naturel.

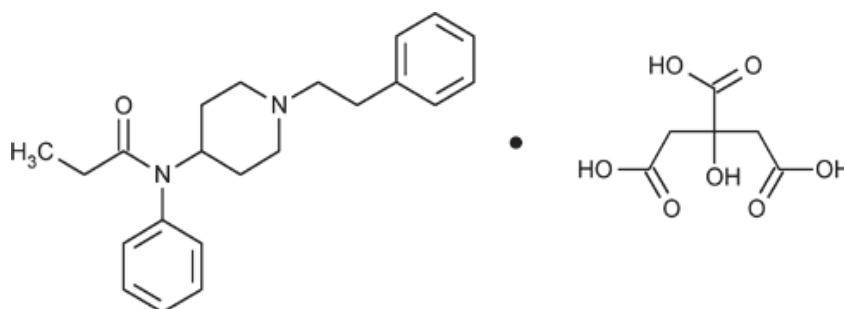
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

- Groupe chimique: Le citrate de fentanyl est un analgésique opioïde dérivé de l'anilino-pipéridine.
- Nom propre: Citrate de fentanyl
- Nom chimique: Propanamide, *N*-phényl-*N*-[1-(2-phényléthyl)-4-pipéridinyl]-,2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate (1:1).

Formule développée:



Formule moléculaire: $C_{22}H_{28}N_2O \cdot C_6H_8O_7$

Masse moléculaire: 528,60 g/mol

Masse moléculaire de la base libre: 336,5

Description: Le citrate de fentanyl est une poudre cristalline blanche à jaune pâle. Il est partiellement soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol et légèrement soluble dans l'éthanol, le chloroforme et l'éther.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Souris

Le fentanyl s'est révélé efficace dans un test modifié de Haffner consistant à pincer la queue des souris pour déceler une activité analgésique. La DE_{50} du fentanyl serait de 0,8 mg/kg, et celle de la morphine, de 15 mg/kg, lorsque les médicaments sont administrés par voie sous-cutanée. L'effet analgésique du fentanyl a commencé à se manifester au bout de quatre minutes, et sa durée d'action a été de 30 minutes.

Chez la souris, le fentanyl a provoqué une augmentation de l'activité motrice spontanée, le phénomène de Straub (catatonus de la queue), une augmentation du tonus musculaire, une dépression respiratoire et des convulsions.

Le fentanyl a entraîné de la constipation chez la souris. À des doses à peu près équianalgésiques, la morphine semble avoir un effet constipant plus grand.

Rats

Le fentanyl a fait preuve de son activité dans le test du retrait de la queue chez le rat, test qui mesure le temps que prend un rat à retirer sa queue d'un bain d'eau chauffé à 55 °C. On a constaté que le fentanyl était 269 fois plus puissant que la morphine à la suite d'une administration sous-cutanée, et que son début d'action était plus rapide que celui de la morphine et sa durée d'action plus courte.

On a rapporté que le fentanyl, administré à doses élevées (de 25 à 400 mcg/kg), modifiait la circulation cérébrale et le métabolisme du rat. Environ 25 % des rats ayant reçu de 200 à 400 mcg/kg ont eu des convulsions.

Lapins

L'effet analgésique du fentanyl a été mis en évidence chez le lapin par l'incapacité de produire la désynchronisation de l'EEG à la suite de l'application d'un stimulus douloureux sur le nerf trijumeau. L'augmentation des potentiels corticaux observés après l'administration de fentanyl a démontré la dépression du système activateur cortical.

Chats

Le fentanyl, comme les autres analgésiques narcotiques puissants, produit une hypertonie des muscles squelettiques. Cet effet peut être neutralisé par la succinylcholine.

On n'a observé aucun effet sur la transmission neuromusculaire chez le chat anesthésié à la suite de l'administration de doses de fentanyl de 10, de 20, de 40, de 80 et de 160 mcg/kg.

Chez le chat anesthésié, le fentanyl a produit un effet central sympatho-inhibiteur, le principal lieu d'action étant le bulbe rachidien.

Chiens

Chez le chien, le fentanyl a provoqué une diminution de l'activité motrice, l'ataxie, une diminution

de la réactivité aux stimuli auditifs et douloureux, une dépression respiratoire, la salivation et la défécation. La nalorphine, administrée à une dose de 1 mg/kg par voie intraveineuse, a immédiatement annulé la dépression centrale induite par le fentanyl, démontrant ainsi que le mécanisme d'action de ce dernier est semblable à celui des narcotiques.

Le fentanyl a été administré par voie intraveineuse à des chiens anesthésiés selon une posologie croissante de 2,5 à 160 mcg/kg. Ces doses n'ont provoqué aucun changement de la pression ventriculaire gauche. Des doses allant jusqu'à 30 mcg/kg ont augmenté la dp/dt maximale du ventricule gauche, la fréquence cardiaque et la postcharge cardiaque. Des doses plus élevées ont diminué l'index pression-temps et la consommation d'oxygène du myocarde d'approximativement 30 %. Des doses plus élevées de fentanyl, administrées rapidement, ont produit une chute de la tension artérielle périphérique moyenne.

D'autres études effectuées chez le chien anesthésié démontrent que le fentanyl administré par voie intraveineuse à une dose de 25 mcg/kg diminue la production de lactate par le myocarde, preuve que le fentanyl diminue les besoins en oxygène du myocarde.

La dynamique cardiovasculaire n'est pas altérée chez le chien anesthésié recevant des doses élevées de fentanyl ou de fentanyl associé à du protoxyde d'azote.

Dans une expérience réalisée avec des fibres de Purkinje et des fibres musculaires du ventricule isolées du chien, le fentanyl n'a eu aucun effet sur le potentiel transmembranaire cardiaque.

Lorsque le fentanyl a été administré par voie intraveineuse, à une dose de 50 mcg/kg, à des chiens anesthésiés souffrant d'occlusion expérimentale d'une artère coronaire, la fréquence et le débit cardiaques de même que la dp/dt maximale du ventricule gauche ont diminué de façon marquée. Ces effets ont été annulés par l'administration d'atropine. Le fentanyl s'est montré efficace pour prévenir la fibrillation ventriculaire chez ces animaux.

Des injections intra-artérielles de fentanyl à des chiens anesthésiés, à des doses de 10 et de 50 mcg, n'ont causé aucun changement dans le débit sanguin fémoral. L'injection intra-artérielle de 200 mcg de fentanyl a provoqué une diminution de la résistance vasculaire, démontrant ainsi qu'à des doses plus élevées, ce composé a un effet vasodilatateur.

Chez les chiens anesthésiés, le fentanyl a abaissé de façon significative la pression artérielle pulmonaire aussi bien que la pression de poussée artérielle pulmonaire, mais a provoqué peu de changement dans la résistance vasculaire et la compliance pulmonaire. Cette réduction de la pression artérielle pulmonaire est causée par une diminution du débit sanguin pulmonaire résultant d'une baisse du débit cardiaque et de la tension artérielle moyenne.

On a administré le fentanyl à une dose de 100 mcg/kg à des chiens, après l'occlusion d'une artère coronaire; ni le débit sanguin myocardique régional, ni la taille de l'infarctus du myocarde n'ont été modifiés.

On a rapporté que le fentanyl, administré à des chiens anesthésiés à une dose de 50 mcg/kg, produisait une constriction du territoire vasculaire rénal.

L'interaction du fentanyl avec le diazépam et le pancuronium a été étudiée chez les chiens anesthésiés. Le fentanyl administré seul par voie intraveineuse à une dose de 500 mcg/kg a diminué la fréquence et le débit cardiaques ainsi que la tension artérielle chez cet animal. L'administration intraveineuse de diazépam à une dose de 0,5 mg/kg après le fentanyl a contrecarré en partie la diminution de la fréquence et du débit cardiaques. L'administration ultérieure de pancuronium a complètement annulé la diminution de la fréquence et du débit cardiaques comme de la tension artérielle. Une diminution du débit cardiaque et de la tension artérielle conduit à une réduction de la pression artérielle et du débit sanguin pulmonaires.

Cobayes

Le fentanyl exerce un effet spasmogène sur le sphincter d'Oddi chez le cobaye.

TOXICOLOGIE

Le fentanyl a été administré par voie orale, intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée chez la souris, le chien, le rat et le chat.

Les animaux de laboratoire tolèrent des doses relativement élevées de fentanyl comparativement à la dose recommandée chez l'homme.

Toxicité aiguë

Tableau 3. Toxicité aiguë du fentanyl

Espèce	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	Intraveineuse	11,2 (7,4 - 16,8)
	Sous-cutanée	62,0 (27,0 - 142,0)
Rats	Intraveineuse	6,0 (4,6 - 7,7)
	Sous-cutanée	12,0 (7,9 - 19,6)
	Orale	18,0 (9,4 - 32,4)

Souris

Après l'administration sous-cutanée de citrate de fentanyl à des doses de 1 à 300 mg/kg, les effets suivants ont été notés : augmentation de l'activité motrice spontanée, mouvements circulaires, augmentation de la réactivité aux stimuli tactiles, phénomène de Straub, mydriase, hypertonie, dépression respiratoire, convulsions, puis décès.

Ces effets ont commencé à se manifester moins de une à deux minutes après l'administration de doses de citrate de fentanyl de l'ordre de 1 mg/kg. Les effets ont persisté approximativement une heure à cette dose (1 mg/kg), et de 4 à 6 heures à doses élevées.

Dans la gamme des doses létales, on a rapporté un blanchissement de la cornée et une dépression initiale suivie de stimulation. On a observé des décès à des doses de 3 à 4 mg/kg, doses qui correspondent approximativement au quinzième de la DL₅₀ calculée. Une courbe biphasique de

mortalité en fonction de la dose a été observée à la suite de l'administration intraveineuse de citrate de fentanyl.

Rats

On a donné par voie intraveineuse des doses de 25 à 400 mcg/kg de citrate de fentanyl en bolus à des rats. Une proportion de 25 % des rats ayant reçu la posologie la plus élevée a manifesté des transformations caractéristiques d'une activité épileptique. Ces convulsions peuvent être maîtrisées par la naloxone.

Chiens

L'administration intraveineuse répétée de citrate de fentanyl à des doses de 10, de 20 et de 40 mcg/kg, espacées de 15 à 30 minutes, a produit une réduction de la ventilation-minute. Une dépression maximale a été observée moins d'une minute après l'administration, et le rétablissement s'est produit dans un délai de cinq minutes.

L'administration intramusculaire de citrate de fentanyl à différentes doses, soit 12,5, 25, 50, 100, 200 et 1 000 mcg/kg, a produit des effets similaires : diminution de l'activité motrice, ataxie, bradycardie, dépression respiratoire, salivation et défécation. Aucun décès n'a été rapporté.

De toutes les études publiées sur ces espèces, on peut conclure que le rat semble être très sensible au fentanyl, alors que le chien et la souris en supportent mieux les effets.

Études de tolérance

Rats

Les rats à qui on a donné du fentanyl à 40 mcg/kg aux deux jours pendant 10 jours ont acquis une tolérance en deux jours. Le degré de tolérance a augmenté jusqu'au dixième jour au moins, puis a persisté pendant un minimum de 24 jours après l'administration initiale.

Dans une série d'expériences faites chez le rat sur une période de 15 semaines, et pendant lesquelles on a administré par voie intraveineuse des doses de fentanyl s'étendant de 2,5 à 20 mcg/kg, on a trouvé que les propriétés excitatrices sélectives du fentanyl n'étaient sujettes à aucune tolérance détectable.

Chiens

On a étudié l'effet du fentanyl sur des modifications des paramètres cardiovasculaires provoquées par des stimulations électriques chez des chiens anesthésiés. Chez les chiens non traités, la stimulation électrique d'une branche du nerf radial entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque (FC) et de la tension artérielle moyenne (TA). Le fentanyl, administré par voie intraveineuse à la dose de 100 mcg/kg, a réduit cette réaction de 85 % pour la FC et de 70 % pour la TA, cinq minutes après l'injection. Les paramètres cardiovasculaires modifiés sont revenus aux valeurs d'avant le traitement 90 minutes après l'administration du médicament. À un autre groupe de chiens, on a administré du fentanyl par voie intraveineuse, à raison de 100 mcg/kg, après leur avoir injecté ce même produit en bolus à des doses progressivement croissantes de 1,5 à 63 mcg/kg à intervalles de 20 minutes. Cette posologie croissante ayant entraîné une tolérance aiguë, on n'a constaté, cinq minutes après l'injection intraveineuse de la dose de 100 mcg/kg de fentanyl, qu'un

effet minime sur les paramètres cardiovasculaires modifiés: l'élévation de la TA est restée au même niveau, tandis que l'augmentation de la FC n'a été que légèrement atténuée. Par ailleurs, 90 minutes après l'injection de la dose de 100 mcg/kg, une intensification des réactions provoquées (FC et TA) s'est produite, signe d'un effet rebond. Cette étude montre que le conditionnement d'un animal pendant trois heures avec le fentanyl entraîne une tolérance à l'effet dépressur du médicament sur les réactions cardiovasculaires provoquées.

Effets cumulatifs

L'administration multiple de fentanyl à des doses de 40 mcg/kg chez le rat a provoqué des effets analgésiques cumulatifs (méthode du claquement de la queue du rat) après la quatrième administration.

Reproduction et tératologie

Le fentanyl a été administré d'une manière continue à des rates Sprague-Dawley à l'aide de mini-pompes osmotiques implantées en permanence. Les rates ont ainsi reçu des doses de 10, de 100 et de 500 mcg/kg/jour pendant deux semaines avant l'accouplement, puis pendant la gestation jusqu'au 21^e jour, après quoi on les a sacrifiées. À la dose la plus élevée, 4 rates sur 28 ont succombé 24 heures après l'implantation de la pompe.

Aucun autre effet indésirable dû au fentanyl n'a été signalé. Les rates ont eu des gains de poids équivalents au cours de la gestation, et les valeurs des gaz du sang étaient normales. Aucune action nocive sur la reproduction ni aucun effet tératogène n'ont été signalés.

RÉFÉRENCES

Études précliniques

1. Carlsson C, Smith DS, Keyhkhah MM, Englebach I and Harp RH. The effect of high-dose fentanyl on cerebral circulation and metabolism in rats. *Anesth* 1982;57:375-380.
2. Daskalopoulos N, Laubie M, and Schmitt H. Localization of the central sympatho-inhibitory effect of a narcotic analgesic agent, fentanyl, in cats. *Eu J Pharmacol* 1975;33:91-97.
3. Gardocki JF, and Yelnosky J. A study of some of the pharmacologic actions of fentanyl citrate. *Toxic Appl Pharmacol* 1964; 6: 48-62.
4. Freye E. Cardiovascular effects of high dosages of fentanyl, meperidine, and naloxone in dogs. *Anesth Analg* 1974;53:40-47.
5. Fujigawa M, Stevenson JB and Mazze RI. Reproductive and teratogenic effects of fentanyl in Sprague-Dawley rats (Abstract). *Anesth Analg* 1986;65:51-S170.
6. Janssen PAJ, Niemegeers CJE and 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.
7. Liu WS, Bidway AV, Stanley TH, Loeser EA and Bidway V. The cardiovascular effects of diazepam and of diazepam and pancuronium during fentanyl and oxygen anaesthesia. *Canad Anaesth Soc J* 1976;23:395-403.
8. Liu WS., Bidway AV, Stanley TH and Isern-Amaral J. Cardiovascular dynamics after large doses of fentanyl and fentanyl plus N₂O in dog. *Anesth Analg* 1976;55:168-172.
9. Petty C and Bageant T. The effect of morphine, meperidine, fentanyl and naloxone on the oxyhemoglobin dissociation curve. *J Pharmacol Exp Ther* 1974;190:176-179.
10. Wojtczak J and Beresewicz A. Electrophysiological effects of the neuroleptanalgesic drugs on the canine cardiac tissue. *Naunym-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1974;286:211-220.

Études cliniques

1. Allen GD, and Meyer RA. An evaluation of the analgesic activity of meperidine and fentanyl. *Anesth Progr* 1973; 20:72-75.
2. Chrubasik J, Wüst H, Schulte-Mönting, Thon K, and Zindler M. Relative analgesic potency of epidural fentanyl citrate, alfentanil and morphine in treatment of post-operative pain. *Anesthesiology* 1988; 68:929-933.

3. Dobkin AB, Pieloch PA, Israel HS and Neville JF. Circulatory and metabolic effects of Innovar-fentanyl-nitrous oxide anesthesia for major abdominal surgery in man. *Anesth Analg* 1970;49:261-267.
4. Downes JJ, Kemp RA and Lambertsen CJ. The magnitude and duration of respiratory depression due to fentanyl and meperidine in man. *J Pharm Exp Ther* 1967;158:416-420.
5. Epstein BS, Levy M, Thein MH, and Coakley CS. Evaluation of fentanyl as an adjunct to thiopental-nitrous oxide-oxygen anesthesia for short surgical procedures. *Anesth Rev* 1975; 2:24-29.
6. Fishburne JI, Omran KF, Hulka RJ, Mercer JP, and Edelman DA. Laparoscopic tubal clip sterilization under local anesthesia. *Fertility and Sterility* 1974;25:762-766.
7. Foldes FF: Neuroleptanesthesia for general surgery. *Int. Anesth Clin* 1973; 11:1-35.
8. Graves CL, Downs NH and Browne AB. Cardiovascular effects of minimal analgesic quantities of Innovar, fentanyl, and droperidol in man. *Anesth Analg* 1975;54:15-23.
9. Grell FL, Koons RA and Denson JS. Fentanyl in anesthesia: A report of 500 cases. *Anesth Analg* 1970;49:523-532.
10. Holmes C McK. Supplementation of general anaesthesia with analgesics. *Brit J Anaesth* 1976; 48:907-913.
11. Jones WM, Samis WD, MacDonald D and Boyes HW. Neuroleptanesthesia for intraocular surgery. *Can J Ophthal* 1969; 4:163-168.
12. Jones WM, Fee GA, Bell RD, and Boyes HW. Neuroleptanalgesia for stapes surgery. *Arch Otolaryng* 1968; 88:491-494.
13. McClain DA and Hug CC. Intravenous Fentanyl Kinetics. *Clin Pharm Ther* 1980;28-106.
14. McQuay HJ, Moore RA, Paterson MC, and Adams AP. Plasma Fentanyl concentrations and clinical observations during and after operations. *Brit J Anesth* 1977; 51:543-545.
15. Michiels M, Hendricks R and Heykants J. A Sensitive Radioimmunoassay for Fentanyl Plasma Levels in Dogs and Man. *Eur J Clin Pharm* 1977;12:153-158.
16. Mostert JW, Trudnowski RJ, Seniff AM, Moore RH and Case RW. Clinical comparison of fentanyl with meperidine. *J Clin Pharmacol* 1968; 8:382-391.
17. Mostert JW, Evers JL, Hobika GH, Moore RH, and Murphy GP. Circulatory effects of analgesic and neuroleptic drugs in patients with chronic renal failure undergoing maintenance dialysis. *Brit J Anaesth* 1970; 42:501-513.

18. Penfield AJ. Laparoscopic sterilization under local anesthesia. *J of Repro Med* 1974; 12:251.
19. Quintin L, Whalley DG, Wynands JE, Morin JE and Burke J. High-dose Fentanyl Anesthesia with Oxygen for Aorto-coronary Bypass Surgery. *Canad Anesth Soc J* 1981;28: 314-320.
20. Ramagnoli A. Duration of action of fentanyl. *Anesthesiology*, 1973;39:568-569.
21. Schleimer R, Benjamini E, Eisele J and Henderson A. Pharmacokinetics of Fentanyl as Determined by Radio-Immunoassay. *Clin Pharm Ther* 1978; 23:188-194.
22. Sloan JB. Innovar as a Preoperative Medication. *Sc Med Journ* 1975; 68:1407-1409.
23. Smydo J. Delayed Respiratory Depression with Fentanyl. *Anesth Prog* 1979; 26:47-48.
24. Sokoll MD, Hoyt JL, and Gergis SD. Studies in muscle rigidity, nitrous oxide and narcotic analgesic agents. *Anesth Analg* 1972; 51:16-20.
25. Stoelting RK, Gibbs RS, Creasser CS and Peterson C. Hemodynamic and ventilatory responses to fentanyl, fentanyl-droperidol, and nitrous oxide in patients with acquired valvular heart disease. *Anesthesiology* 1975; 42:319-324.
26. Tammisto T, Takki S, and Tiokka P. A comparison of the circulatory effects in man of the analgesics fentanyl, pentazocine and pethidine. *Brit J Anæsth* 1970; 42:317-324.
27. Tammisto T, Lahdensuu M, and Fock G. Pentazocine as a supplement in anaesthesia, a clinical comparison of pethidine, fentanyl and pentazocine in nitrous oxide-oxygen-relaxant anaesthesia. *Ann Chir Gynæcol* 1967; 56:319-322.
28. Hospira Healthcare Corporation, Monographie de Produit: Fentanyl Citrate Injection. Contrôle #: 210633. 27 février 2018.
29. Sandoz Canada Inc., monographie de produit: Citrate de fentanyl injection SDZ/Citrate de fentanyl injection USP. Numéro de contrôle : 215796. Le 8 mai 2018

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

® FENTANYL INJECTION BP

50 mcg/mL fentanyl sous forme de citrate de fentanyl

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre Fentanyl injection BP. 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 sur Fentanyl injection BP sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- **Même si vous prenez Fentanyl injection BP comme il vous a été prescrit, vous courez un risque de dépendance aux opioïdes ou d'emploi abusif ou détourné de ces médicaments qui pourrait entraîner une surdose et la mort.**
- **En prenant Fentanyl injection BP, vous pourriez éprouver des problèmes respiratoires qui pourraient mettre votre vie en danger, particulièrement si vous ne le prenez pas selon les directives de votre médecin. Les femmes qui prennent des opioïdes durant la grossesse ou l'allaitement font courir le risque à leur bébé d'éprouver des difficultés respiratoires potentiellement mortelles.**
- **Vous ne devez jamais donner Fentanyl injection BP à une autre personne. Cette personne pourrait mourir si elle prenait le médicament. Même une seule dose de Fentanyl injection BP prise par une personne à qui il n'a pas été prescrit peut entraîner une surdose mortelle. C'est particulièrement vrai pour les enfants.**
- **Si vous prenez Fentanyl injection BP pendant que vous êtes enceinte, que ce soit pendant une courte ou une longue période et peu importe la dose, votre bébé peut présenter à sa naissance des symptômes de sevrage qui pourrait mettre sa vie en danger. Ces symptômes peuvent**

apparaître dans les jours qui suivent sa naissance et pendant une période allant jusqu'à quatre semaines après l'accouchement. Si votre enfant présente l'un ou l'autre des symptômes suivants :

- **respiration anormale (faible, difficile ou rapide);**
 - **pleurs particulièrement difficiles à calmer;**
 - **tremblements;**
 - **selles abondantes; éternuements, bâillements ou vomissements fréquents; ou forte fièvre;**
- obtenez immédiatement une aide médicale pour lui.**

- **Fentanyl injection BP ne devrait être administré que par des personnes qualifiées dans l'utilisation de ce type de médicament.**
- **Il faut s'assurer d'avoir à sa disposition l'équipement complet de réanimation et un antagoniste des opioïdes chaque fois que Fentanyl injection BP est administré.**
- **La prise de Fentanyl injection BP avec d'autres médicaments opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (y compris les drogues illicites) peut causer de la somnolence sévère, une diminution de la vigilance, des problèmes respiratoires, le coma et le décès.**

Qu'est-ce que Fentanyl injection BP et pourquoi l'utilise-t-on?

Fentanyl injection BP est indiqué dans les cas suivants :

Injection dans une veine :

- pour le soulagement de la douleur de courte durée avant, pendant et immédiatement après une anesthésie générale ou régionale.

Injection dans la colonne vertébrale :

- pour le soulagement de la douleur après une opération, au cours du travail et de l'accouchement par voie vaginale.

Comment Fentanyl injection BP agit-ils?

Fentanyl injection BP est un médicament antidouleur appartenant à la classe de médicaments appelés « opioïdes ». Il soulage la douleur en agissant sur des cellules nerveuses spécifiques de la moelle épinière et du cerveau.

Fentanyl injection BP procure un soulagement de la douleur lorsqu'il est injecté dans une veine, avant, pendant ou immédiatement après une anesthésie générale ou régionale. Il soulage aussi la douleur lorsqu'il est injecté dans la

colonne vertébrale après une opération ou au cours du travail et de l'accouchement par voie vaginale.

Quels sont les ingrédients de Fentanyl injection BP?

Ingrédient médicamenteux : Fentanyl.

Chaque mL de solution de Fentanyl injection BP contient: fentanyl 50 mcg (sous forme de citrate), acide citrique et/ou hydroxyde de sodium pour ajustement du pH et eau pour injection.

Sous quelles formes se présente Fentanyl injection BP?

Fentanyl injection BP est disponible en ampoules de 2 mL, boîte de 10.

Fentanyl injection BP est présenté également dans les formats suivants :

- Fioles en verre de 5 mL, à usage unique, boîte de 10;
- Fioles en verre de 10 mL, à usage unique, boîte de 5;
- Fioles grand format pour pharmacies, 50 mL, boîte de 1.

Fentanyl injection BP ne doit pas être utilisé si :

- votre médecin ne vous l'a pas prescrit;
- vous êtes allergique au fentanyl ou à tout autre ingrédient de Fentanyl injection BP;
- vous pouvez soulager votre douleur par l'usage occasionnel d'autres médicaments antidouleurs, y compris ceux vendus sans ordonnance;
- vous souffrez d'asthme sévère, avez de la difficulté à respirer ou présentez d'autres problèmes respiratoires;
- vous avez des problèmes cardiaques;
- vous avez une occlusion intestinale ou un rétrécissement de l'estomac ou des intestins;
- vous éprouvez une douleur sévère à l'abdomen;
- vous avez subi une blessure à la tête;
- vous présentez un risque de convulsions;
- vous êtes alcoolique;
- vous prenez ou avez pris dans les 2 dernières semaines un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) comme le sulfate de phénelzine, le sulfate de tranlylcypromine, le moclobémide ou la sélégiline;
- vous êtes sur le point de subir, ou vous avez eu récemment une intervention chirurgicale prévue.

Pour prévenir les troubles respiratoires chez le nouveau-né, on ne doit pas injecter le fentanyl dans une veine (voie intraveineuse) pendant le travail ou la césarienne avant de couper le cordon ombilical. Cependant, l'injection près de la moelle épinière (voie épidurale) est permise.

Fentanyl injection BP ne doit pas être injecté près de la moelle épinière (voie épidurale) en présence de choc, d'hémorragie sévère, d'infection systémique ou d'infection près du point d'injection. Cette utilisation doit être évitée si vous saignez facilement ou prenez un anticoagulant.

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

- si vous avez des antécédents d'abus de drogues illicites, de médicaments d'ordonnance ou d'alcool;
- si vous souffrez ou avez déjà souffert de dépression;
- si vous souffrez de constipation chronique ou sévère;
- si vous êtes une personne âgée;
- si vous avez des problèmes cardiaques, pulmonaires, hépatiques ou thyroïdiens;
- si vous avez des problèmes de glandes surrénales ou de la prostate;
- si vous prenez présentement un médicament pour la douleur chronique ou un anticoagulant;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- si vous allaitez;
- si vous avez fait une réaction allergique à ce médicament, à tout autre médicament analgésique ou à tout autre produit d'anesthésie générale;
- si vous avez subi une blessure à la tête ou vous présentez des troubles respiratoires;
- si vous souffrez de migraines;
- si vous avez une maladie sévère des reins, du foie ou des poumons;
- si vous avez une maladie du cœur;
- si vous faites de l'hypotension (basse pression);
- si vous avez ou avez eu des hallucinations ou d'autres problèmes de santé mentale sévères.

Autres mises en garde

Dépendance aux opioïdes et toxicomanie : Il existe des différences importantes entre la dépendance physique et la toxicomanie. Il est important que vous parliez à votre médecin si vous avez des questions ou des préoccupations au sujet de la surconsommation, de la toxicomanie ou de la dépendance physique.

Grossesse, allaitement, travail et accouchement :

Les opioïdes peuvent être transmis à l'enfant à naître ou allaité. Fentanyl injection BP peut causer des problèmes respiratoires potentiellement mortels chez l'enfant à naître ou allaité. Votre médecin déterminera si l'utilisation de Fentanyl injection BP

l'emporte sur les risques pour l'enfant à naître ou allaité.

Si vous êtes enceinte et que vous prenez Fentanyl injection BP, il est important que vous n'arrêtiez pas brusquement de prendre le médicament, car cela pourrait causer une fausse couche ou une mortinaissance. Votre médecin surveillera et guidera l'arrêt graduel de la prise de Fentanyl injection BP. Cela peut contribuer à éviter de graves torts à l'enfant à naître.

Conduite automobile et utilisation de machines : Évitez de faire des tâches qui nécessitent une attention particulière avant de connaître les effets de Fentanyl injection BP sur vous. Fentanyl injection BP peut causer :

- de la somnolence;
- des étourdissements;
- des vertiges.

Ceux-ci surviennent habituellement après la première dose ou une augmentation de la dose.

Trouble des glandes surrénales : Vous pouvez développer un trouble des glandes surrénales appelé insuffisance surrénale. Cela signifie que vos glandes surrénales ne produisent pas assez de certaines hormones. Vous pourriez éprouver des symptômes comme les suivants :

- nausées et vomissements;
- se sentir fatigué, faible ou étourdi;
- diminution de l'appétit.

Vous êtes plus susceptible d'avoir des problèmes associés à vos glandes surrénales si vous prenez des opioïdes pendant plus d'un mois. Votre médecin peut faire des examens, vous donner un autre médicament, ou vous faire cesser lentement de prendre Fentanyl injection BP.

Syndrome sérotoninergique : Fentanyl injection BP peut causer le syndrome sérotoninergique, une affection rare mais potentiellement mortelle. Ce syndrome peut causer de graves changements dans la manière dont votre cerveau, vos muscles et votre système digestif fonctionnent. Vous pouvez développer le syndrome sérotoninergique si vous prenez Fentanyl injection BP avec certains antidépresseurs ou médicaments contre la migraine.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre les suivants :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements;
- raideur, tremblements ou convulsions musculaires, mouvements brusques, réflexes hyperactifs, perte de coordination;
- accélération du rythme cardiaque, changement dans la tension artérielle;
- confusion, agitation, hallucinations, changements d'humeur, perte de conscience et coma.

Fonction sexuelle et reproduction : L'utilisation à long terme des opioïdes peut mener à une diminution du niveau des hormones sexuelles et de la libido (désir sexuel), à la dysfonction érectile ou à l'infertilité.

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 Fentanyl injection BP :

- l'alcool, y compris les médicaments vendus avec ou sans ordonnance qui contiennent de l'alcool. **Ne buvez pas** d'alcool durant votre traitement par Fentanyl injection BP. Cela peut entraîner :
 - de la somnolence;
 - une respiration anormalement lente ou faible;
 - des effets secondaires graves;
 - une surdose mortelle;
- les autres analgésiques opioïdes (contre la douleur);
- les anesthésiques généraux (utilisés pendant une chirurgie);
- les benzodiazépines (médicaments qui aident à dormir ou à réduire l'anxiété);
- les antidépresseurs (contre la dépression et les troubles de l'humeur). **Ne prenez pas** Fentanyl injection BP si vous prenez actuellement un IMAO ou si vous avez pris un IMAO dans les 14 derniers jours;
- les médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux ou affectifs graves, comme la schizophrénie;
- les antihistaminiques (contre les allergies);
- les antiémétiques (pour prévenir les vomissements);
- les médicaments utilisés pour traiter les spasmes musculaires et les maux de dos;
- les antifongiques (pour traiter les infections causées par les champignons);
- les antirétroviraux (pour traiter les infections causées par les virus);
- certains médicaments contre les problèmes cardiaques (comme les bêtabloquants);
- les tranquillisants;
- le jus de pamplemousse;
- les médicaments contre les migraines (comme les triptans) ;
- le millepertuis.

Votre médecin devrait vous indiquer les médicaments que vous pouvez prendre ou que vous devez éviter après l'intervention ou la naissance de votre enfant.

Avant de prendre Fentanyl injection BP, parlez à votre médecin de tous les autres médicaments que vous prenez, y compris certains antidépresseurs (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine [ISRS] et inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine [IRSN]).

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Fentanyl injection BP après la chirurgie?

Dans de rares cas, des épisodes de raideur musculaire ou d'enflure du visage ont été rapportés. Contactez votre médecin si vous ressentez un ou plusieurs de ces symptômes.

Étant donné que Fentanyl injection BP est utilisé couramment avec des anesthésiques généraux et d'autres médicaments, d'autres effets secondaires pourraient se manifester.

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

Comment prendre Fentanyl injection BP? Fentanyl injection BP peut seulement être administré par un médecin qualifié ayant à sa disposition des équipements pour la réanimation.

Dose de départ habituelle :

Votre médecin a choisi la dose que vous prenez en fonction de votre cas précis. Cette dose dépend de plusieurs facteurs, dont votre poids, votre état de santé, les problèmes de santé que vous éprouvez présentement et le type de chirurgie que vous allez avoir.

Votre médecin vous prescrira la dose la plus faible qui soulagera adéquatement votre douleur. Il est recommandé que vous preniez Fentanyl injection BP pendant un maximum de 7 jours. Si vous avez besoin de prendre Fentanyl injection BP pendant plus longtemps, votre médecin déterminera la meilleure dose pour vous de façon à diminuer les risques d'effets secondaires et de surdose. Les doses plus fortes peuvent entraîner plus d'effets secondaires et un plus grand risque de surdose.

Évaluez votre douleur régulièrement en compagnie de votre médecin pour déterminer si vous avez encore besoin de Fentanyl injection BP. Assurez-vous d'utiliser Fentanyl injection BP pour traiter seulement le trouble pour lequel il a été prescrit.

Si votre douleur augmente ou si vous présentez des effets secondaires qui découlent du traitement par Fentanyl injection BP, informez-en votre médecin sans tarder.

Arrêt du traitement

Si vous prenez Fentanyl injection BP pendant une période dépassant quelques jours, vous ne devez pas cesser brusquement de le prendre. Votre médecin surveillera et guidera l'arrêt graduel de la prise de Fentanyl injection BP. Vous devez procéder sans hâte, afin d'éviter des symptômes déplaisants, notamment :

- les courbatures;
- la diarrhée;
- la chair de poule;
- la perte d'appétit;
- les nausées;
- la nervosité ou l'agitation;
- les écoulements nasaux;
- les éternuements;
- les tremblements ou les frissons;
- les crampes à l'estomac;
- l'accélération du rythme cardiaque (tachycardie);
- les troubles du sommeil;
- l'augmentation inhabituelle de la transpiration;
- les palpitations cardiaques;
- la fièvre inexplicée;
- la faiblesse;
- les bâillements.

La réduction ou l'arrêt de votre traitement rendra votre organisme moins habitué aux opioïdes. Si vous reprenez le traitement, vous devrez commencer à la dose la plus faible. Vous pourriez faire une surdose si vous recommencez à prendre le médicament à la dernière dose que vous preniez avant d'arrêter lentement de prendre Fentanyl injection BP.

Surdose

Si vous pensez avoir reçu une trop grande quantité de Fentanyl injection BP, 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.

Les signes de surdose comprennent :

- une respiration anormalement lente ou faible;
- des étourdissements;
- de la confusion;
- une somnolence extrême.

Dose oubliée

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la le plus rapidement possible. Toutefois, s'il est presque l'heure de la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée. Ne prenez jamais 2 doses à la fois. Si vous oubliez plusieurs doses successives, consultez votre médecin avant de recommencer à prendre votre médicament.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Fentanyl injection BP ?

Ces effets ne constituent pas tous les effets secondaires possibles de Fentanyl injection BP. Si pendant votre traitement vous ressentez des effets secondaires qui ne sont pas énumérés ici, faites-en part à votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- Somnolence
- Insomnie
- Étourdissements
- Évanouissements
- Nausées, vomissements ou perte d'appétit
- Sécheresse de la bouche
- Maux de tête
- Troubles de la vision
- Faiblesse, mouvements musculaires non coordonnés
- Démangeaisons
- Transpiration
- Constipation
- Baisse du désir sexuel, impuissance (troubles de l'érection), infertilité

Discutez avec votre médecin ou votre pharmacien au sujet des moyens de prévenir la constipation lorsque vous amorcez un traitement par Fentanyl injection BP.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement.
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
RARE Surdose : hallucinations, confusion, incapacité de marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation ou étourdissements, muscles mous/faible tonus musculaire, peau froide et moite.			✓
Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible.			✓
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			✓
Occlusion intestinale (fécalome) : douleurs abdominales, constipation sévère, nausées.			✓
Sevrage: nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau froide et moite, courbatures, perte d'appétit, transpiration.		✓	
Rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier : palpitations cardiaques.		✓	
Tension artérielle basse : étourdissements, évanouissement, vertiges.	✓		
Syndrome sérotoninergique : agitation ou instabilité psychomotrice, perte du contrôle des muscles ou secousses			✓

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement.
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
musculaires, tremblements, diarrhée.			
Tension artérielle haute : maux de tête, étourdissements.			✓
Difficulté à uriner			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode 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/declaration-effets-indesirables.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

Conservation

Pour conserver ces médicaments:

- **Gardez Fentanyl injection BP inutilisé ou expiré dans un endroit sécuritaire, afin de prévenir le vol, le mésusage ou l'exposition accidentelle.**
- Garder hors de portée des enfants.
- Conserver entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière. Protéger du gel. Jeter toute portion inutilisée.
- **Conservez Fentanyl injection BP sous clé et hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie.**
- **Ne jamais prendre de médicament devant les petits enfants, car ceux-ci voudront vous imiter. L'ingestion accidentelle par un enfant est dangereuse et peut entraîner la mort. En cas d'ingestion accidentelle de Fentanyl injection BP par un enfant, obtenez immédiatement une aide d'urgence.**

Mise au rebut

Ne jetez jamais Fentanyl injection BP dans les ordures ménagères, car les enfants ou les animaux de compagnie pourraient les trouver. Pour que le médicament soit éliminé de manière adéquate, il doit être rapporté à une pharmacie.

Pour en savoir plus sur Fentanyl injection BP :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Vous pouvez obtenir une copie de ce document et la monographie complète de produit, préparée pour les professionnels de la santé, en visitant le site Internet de Santé Canada au <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>; ou en communiquant avec SteriMax Inc. au 1-800-881-3550

Ce feuillet a été préparé par SteriMax Inc.
2770 Portland Drive
Oakville, ON
L6H 6R4

Date de préparation: le 6 février 2020