

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^NTEVA-FENTANYL

Système transdermique de fentanyl

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

Analgésique opioïde

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de révision :
Le 10 juin 2022

N° de contrôle de la présentation : 257888

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	20
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	24
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	26
SURDOSAGE.....	34
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	35
CONSERVATION ET STABILITÉ	39
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	39
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	40
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	42
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	42
ESSAIS CLINIQUES	43
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	45
TOXICOLOGIE.....	48
RÉFÉRENCES.....	51
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DU PATIENT	55

N^{TEVA}-FENTANYL

Système transdermique de fentanyl

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

Analgésique opioïde

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneurs	Ingrédients non médicinaux
Transdermique	Timbres / Cinq teneurs, à 2,063 mg, 4,125 mg, 8,25 mg, 12,375 mg et 16,5 mg de fentanyl par timbre, libérant respectivement 12 mcg/h, 25 mcg/h, 50 mcg/h, 75 mcg/h et 100 mcg/h de fentanyl pendant 72 heures.	<u>Enveloppe externe</u> : Endos en papier d'aluminium. <u>Matrice autoadhésive contenant le médicament</u> : polybutyltitanate, Duro-Tak [®] <u>Revêtement protecteur pelable</u> : Pellicule de polyéthylènetéréphtalate (PET ou PETP)

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

TEVA-FENTANYL (système transdermique de fentanyl) est indiqué pour la prise en charge de la douleur suffisamment intense pour nécessiter un traitement opioïde quotidien, continu et à long terme et que cette douleur :

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

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

TEVA-FENTANYL n'est pas indiqué comme un analgésique à utiliser « au besoin » (prn).

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

En raison du risque d'hypoventilation grave ou potentiellement fatale, il ne faut pas utiliser TEVA-FENTANYL dans les cas suivants :

- patients n'ayant pas de tolérance acquise aux opioïdes;
- prise en charge de la douleur postopératoire.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité du système transdermique de fentanyl chez les enfants n'ont pas été étudiées. Par conséquent, l'utilisation de TEVA-FENTANYL n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans. On a signalé des cas d'hypoventilation potentiellement fatale chez certains enfants recevant le système transdermique de fentanyl.

Patients âgés (> 65 ans)

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

CONTRE-INDICATIONS

Étant donné qu'il peut entraîner une hypoventilation grave ou potentiellement fatale, TEVA-FENTANYL est contre-indiqué dans les cas suivants :

- 1) Traitement de la douleur aiguë ou périopératoire, particulièrement chez les consultants externes et chez ceux ayant subi une chirurgie d'un jour (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations périopératoires**);
- 2) Traitement de la douleur légère, intermittente ou de courte durée qui peut être soulagée par d'autres moyens;
- 3) Patients n'ayant pas de tolérance acquise aux opioïdes (à quelque dose que ce soit);
- 4) Dépression respiratoire marquée, en particulier dans les milieux dépourvus d'équipement de réanimation, où les patients ne sont pas surveillés;
- 5) Patients qui souffrent d'asthme bronchique aigu ou grave ;
- 6) Patients qui présentent une hypersensibilité à l'ingrédient actif (fentanyl), à d'autres analgésiques opioïdes ou à l'un des ingrédients de sa formulation. Pour obtenir une liste

complète des excipients, consulter la section **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** ;

- 7) Patients qui présentent une occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou soupçonnée (p. ex. obstruction intestinale, sténoses) ou toute maladie ou affection nuisant au transit intestinal (p. ex. iléus, quel que soit le type);
- 8) Patients chez qui on soupçonne un abdomen aigu (p. ex. appendicite ou pancréatite aiguë);
- 9) Patients qui présentent un alcoolisme aigu, un delirium tremens ou des troubles convulsifs;
- 10) Patients qui présentent une dépression grave du SNC, une pression céphalo- rachidienne ou intracrânienne augmentée ou un traumatisme crânien;
- 11) Patients sous inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO) (ou dans les 14 jours suivant un tel traitement);
- 12) Pendant l'allaitement, la grossesse, le travail et l'accouchement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Limites d'utilisation

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

Toxicomanie, abus et mésusage

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

sûr afin d'éviter le vol ou le mésusage.

Dépression respiratoire mettant la vie en danger : SURDOSAGE

Une dépression respiratoire grave, pouvant mettre la vie en danger ou s'avérer mortelle, peut survenir avec l'utilisation de TEVA-FENTANYL. Les bébés exposés *in utero* ou par le lait maternel sont à risque de dépression respiratoire potentiellement mortelle pendant l'accouchement ou l'allaitement. Les patients doivent faire l'objet d'un suivi pour déceler les signes de dépression respiratoire, en particulier au moment de l'instauration du traitement par TEVA-FENTANYL ou à la suite d'une augmentation de la dose. Le fait de placer le timbre TEVA-FENTANYL dans la bouche, de le mastiquer, de l'avaler ou de l'utiliser d'une façon autre que celle indiquée peut entraîner une suffocation ou une surdose potentiellement mortelle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Les patients doivent en outre être avertis des dangers liés à l'utilisation des opioïdes, notamment du risque de surdosage mortel.

Exposition accidentelle

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

Syndrome de sevrage néonatal des opioïdes

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

Interaction avec l'alcool

Comme elle est susceptible d'entraîner de dangereux effets additifs causant des blessures graves ou le décès, l'ingestion concomitante d'alcool et de TEVA-FENTANYL doit être évitée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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

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 la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Troubles neurologiques** et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

- L'utilisation concomitante de TEVA-FENTANYL et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC ne doit se faire que dans les cas où les autres options thérapeutiques sont inefficaces.
- Restreindre la posologie et la durée du traitement concomitant au minimum requis. Chez tous les patients, les signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation doivent être surveillés de près.

Généralités

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

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

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

TEVA-FENTANYL ne doit être prescrit que par des personnes qualifiées dans l'administration continue d'opioïdes puissants, dans le traitement de patients recevant des opioïdes puissants pour le soulagement de la douleur et dans la détection et le traitement de la dépression respiratoire, y compris à l'aide d'antagonistes des opioïdes.

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

En raison de l'accumulation sous-cutanée de fentanyl, non seulement l'exposition au fentanyl continue-t-elle après le retrait du système, mais en cas de retrait avant que le

fentanyl n'ait atteint son pic plasmatique, le taux de fentanyl dans le sang peut même continuer à augmenter après le retrait du timbre TEVA-FENTANYL.

Le timbre TEVA-FENTANYL est prévu pour une libération transdermique à travers une peau intacte seulement, et son application sur une peau lésée peut augmenter l'exposition au fentanyl.

Risque d'augmentation accidentelle de l'exposition au médicament

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

Sources de chaleur externes : Il est possible que la quantité de fentanyl libérée par le système de libération du fentanyl augmente avec la hausse de température, ce qui pourrait entraîner un surdosage, voire le décès du patient. En effet, selon les résultats d'un essai pharmacologique clinique mené chez des adultes en bonne santé, l'application de chaleur sur le système transdermique de fentanyl multiplie par 2,2 les valeurs moyennes d'ASC du fentanyl et augmente de 61 % les valeurs moyennes de C_{max}. On doit aviser tous les patients d'éviter d'exposer aux sources directes de chaleur externe — comme les coussins chauffants, les couvertures chauffantes, les matelas d'eau chauffée, les lampes chauffantes, les bouillottes, les saunas, les bains à remous chauds, l'exposition intensive au soleil, etc. — la zone sur laquelle TEVA-FENTANYL a été appliqué.

Appareil cardiovasculaire

Maladie cardiaque :

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

Hypotension : Le fentanyl peut entraîner une hypotension grave chez les patients dont la capacité à maintenir une tension artérielle adéquate est compromise par l'hypovolémie ou par l'administration concomitante de médicaments tels que phénothiazines ou autres tranquillisants, sédatifs-hypnotiques, antidépresseurs tricycliques ou certains anesthésiques (voir aussi **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Chez ces patients, on doit surveiller les signes d'hypotension au début du traitement par TEVA-FENTANYL et lorsqu'on en augmente la posologie. TEVA-FENTANYL ne doit pas être utilisé en présence de choc circulatoire, car il peut causer une vasodilatation susceptible de réduire davantage le débit cardiaque et la tension artérielle. Le fentanyl peut également produire une hypotension orthostatique chez les patients ambulatoires.

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

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du cytochrome P₄₅₀ 3A4 (incluant mais sans s'y limiter le ritonavir, le kétoconazole, l'itraconazole, la troléandomycine, la clarithromycine, le nelfinavir, le néfazodone, le vérapamil, le diltiazem, l'amiodarone, l'amprénavir, le fosamprénavir, l'aprépitant, le fluconazole, l'érythromycine et le jus de pamplemousse) et de TEVA-FENTANYL pourrait provoquer une augmentation de la concentration plasmatique de fentanyl, et ainsi augmenter ou prolonger les effets indésirables médicamenteux ou entraîner une dépression respiratoire potentiellement fatale. Ces circonstances demandent une surveillance et une observation étroites du patient. L'utilisation concomitante de fentanyl transdermique et d'inhibiteurs du CYP 3A4 n'est donc pas recommandée, à moins que le patient soit étroitement surveillé sur une période prolongée et que la posologie soit ajustée, le cas échéant, en cas de signes de dépression respiratoire (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

De même, l'interruption d'un traitement par un inducteur du CYP3A4, comme la rifampine, la carbamazépine ou la phénytoïne, chez un patient sous TEVA-FENTANYL, peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de fentanyl et prolonger les effets indésirables des opioïdes, y compris la dépression respiratoire. Les patients qui reçoivent TEVA-FENTANYL en concomitance avec un inducteur du CYP3A4 doivent être surveillés de près et à intervalles fréquents; on doit envisager à augmenter la dose de l'opioïde si cette mesure est nécessaire au maintien de l'analgésie à un niveau approprié ou si des symptômes de sevrage se manifestent (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Toxicomanie, abus et mésusage

TEVA-FENTANYL est un médicament qui présente des risques d'abus ou de mésusage, pouvant entraîner un surdosage et provoquer la mort. Par conséquent, TEVA-FENTANYL doit être prescrit et manipulé avec prudence. Les patients devraient faire l'objet d'une évaluation du risque clinique d'abus ou de toxicomanie avant la prescription de ces médicaments opioïdes. Tous les patients recevant des opioïdes devraient être suivis régulièrement en veillant aux signes de mésusage ou d'abus.

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

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

Dépendance/tolérance

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

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

La dose du médicament peut être diminuée graduellement chez les patients sous traitement prolongé si ce dernier n'est plus nécessaire pour la prise en charge de la douleur. Des symptômes de sevrage pourraient survenir après l'arrêt soudain du traitement ou avec l'administration d'un antagoniste des opioïdes. Les symptômes qui peuvent être associés à une interruption brusque de l'administration d'analgésiques opioïdes sont notamment les suivants : courbatures, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, anxiété, écoulement nasal, éternuements, tremblements ou frissons, crampes d'estomac, tachycardie, troubles du sommeil, sudation plus abondante inhabituelle, palpitations, fièvre inexplicée, faiblesse et bâillements (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Réduction de la dose de TEVA-FENTANYL ou interruption du traitement**).

Il ne faut pas que le traitement par TEVA-FENTANYL soit interrompu de façon abrupte chez les patients qui présentent une dépendance aux opioïdes. En effet, on a signalé des symptômes de sevrage graves et de douleur non soulagée chez des patients qui présentaient une dépendance aux opioïdes et dont la dose de fentanyl a été diminuée trop rapidement (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Réduction de la dose de TEVA-FENTANYL ou interruption du traitement**).

Toxicomanie ou alcoolisme

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

On doit utiliser TEVA-FENTANYL avec prudence chez les patients ayant des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme, spécialement ceux en dehors d'un milieu médicalement contrôlé. Bien que le contrôle de la douleur intense chez les patients ayant des antécédents d'abus demande une attention particulière, les opioïdes ne sont pas nécessairement contre-indiqués chez ces patients. Cette population de malades peut aussi présenter un risque accru de détournement du médicament. Ce risque peut être réduit à l'aide d'une surveillance des profils de demandes de prescription et en prescrivant des opioïdes seulement dans le cadre d'une relation continue entre le patient et le fournisseur de soins. Les patients qui ont des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme peuvent présenter un risque plus élevé de dépendance à **TEVA-FENTANYL**; une prudence et une vigilance extrêmes sont justifiées pour atténuer les risques.

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

Effets neurologiques

Patients qui souffrent de troubles convulsifs : Le fentanyl contenu dans **TEVA-FENTANYL** peut aggraver les convulsions chez les patients qui souffrent de troubles convulsifs et peut induire ou aggraver des crises épileptiques dans certaines situations cliniques. Par conséquent, **TEVA-FENTANYL** ne doit pas être utilisé chez ces patients (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

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

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

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

D'après les études observationnelles, le risque de mortalité liée au médicament est plus élevé en cas d'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines qu'en cas de prise d'opioïdes seuls. En raison de propriétés pharmacologiques semblables, on peut raisonnablement s'attendre à ce que l'utilisation concomitante d'autres dépresseurs du SNC entraîne un risque similaire (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Si l'on décide de prescrire une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC en concomitance avec un opioïde analgésique, les deux médicaments doivent être prescrits à la plus faible posologie faisant preuve d'efficacité, et pendant la plus courte période de traitement concomitant possible. Si le patient prend déjà un analgésique opioïde, la dose initiale de la benzodiazépine ou de l'autre dépresseur du SNC à prescrire doit être plus faible que celle indiquée en l'absence d'opioïde, puis elle doit être ajustée en fonction de la réponse clinique. Si l'on amorce un traitement par un analgésique opioïde chez un patient prenant déjà une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC, il faut prescrire une dose initiale d'opioïde plus faible que d'habitude, et l'ajuster ensuite en fonction de la réponse clinique. Dans tous les cas, les signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation doivent être surveillés de près.

Patients et soignants doivent tous deux être informés des risques de dépression respiratoire et de sédation en cas d'utilisation concomitante de TEVA-FENTANYL et de benzodiazépines d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool et drogues illicites). Avertir les patients de prendre garde de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines dangereuses jusqu'à ce que la réponse à l'utilisation concomitante avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC soit connue. L'utilisation d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool et les drogues illicites) peut entraîner une accoutumance aux opioïdes et faire l'objet d'abus et de mauvaise utilisation, d'où le risque de surdosage et de décès que l'on doit évaluer chez chaque patient avant de les prescrire (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

TEVA-FENTANYL ne doit pas être pris avec de l'alcool, car cela pourrait accroître le risque d'effets indésirables dangereux, y compris la mort (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**, **Sédation**, et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

La douleur intense a un effet antagoniste sur les effets dépresseurs des opiacés sur la respiration ainsi que sur leurs effets subjectifs. Si la douleur disparaît soudainement, ces effets peuvent se manifester rapidement.

Traumatisme crânien et augmentation de la pression intracrânienne

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

Syndrome de sevrage néonatal (SSN) des opioïdes

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

L'utilisation de TEVA-FENTANYL est contre-indiquée chez les femmes enceintes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Considérations périopératoires

TEVA-FENTANYL est contre-indiqué pour le soulagement de la douleur périopératoire, particulièrement dans le cadre de la chirurgie programmée. Dans le cas de patients subissant une chordotomie programmée ou une autre intervention visant à soulager la douleur, TEVA-FENTANYL ne doit pas être utilisé dans les 72 heures précédant l'opération ni dans la période postopératoire immédiate. Par la suite, si l'on décide de continuer le traitement par TEVA-FENTANYL une fois que le patient s'est remis de la période postopératoire, une nouvelle posologie doit être administrée en fonction, le cas échéant, de ses nouveaux besoins en matière de soulagement de la douleur, et afin de réduire le risque de symptômes de sevrage chez les patients ayant une tolérance élevée aux opioïdes.

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

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Étant donné que le fentanyl est métabolisé par le foie, TEVA-FENTANYL doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique.

TEVA-FENTANYL peut provoquer un spasme du sphincter d'Oddi et devrait être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'une maladie du canal cholédoque, y compris la pancréatite aiguë. Les opioïdes comme TEVA-FENTANYL peuvent entraîner une augmentation des concentrations sériques d'amylase.

Les signes d'intoxication par le fentanyl doivent être surveillés de près chez les insuffisants hépatiques qui reçoivent TEVA-FENTANYL, et la dose de l'agent doit être réduite au besoin (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers**).

Altération psychomotrice

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

Fonction rénale

Étant donné que le fentanyl est excrété par les reins, TEVA-FENTANYL doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal.

Les signes d'intoxication par le fentanyl doivent être surveillés de près chez les insuffisants rénaux qui reçoivent TEVA-FENTANYL, et la dose de l'agent doit être réduite au besoin. Les propriétés pharmacocinétiques du fentanyl n'ont pas été étudiées chez cette population de patients et par conséquent, la prudence est de mise (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers**).

Le traitement par le fentanyl ne doit être envisagé chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal que si les avantages thérapeutiques l'emportent sur les risques.

Dépression respiratoire

Des cas de dépression respiratoire grave, pouvant mettre la vie en danger ou s'avérer mortelle, ont été signalés avec l'utilisation d'opioïdes, même lorsqu'ils étaient utilisés de la manière recommandée. Si elle n'est pas détectée et traitée immédiatement, la dépression respiratoire engendrée par la prise d'un opioïde pourrait entraîner un arrêt respiratoire et provoquer la mort. La rétention de dioxyde de carbone (CO₂) due à la dépression respiratoire causée par la prise d'opioïdes peut accentuer l'effet sédatif des opioïdes.

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

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

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

Les opioïdes peuvent causer des troubles respiratoires liés au sommeil, comme le syndrome d'apnée du sommeil (comprenant l'apnée centrale du sommeil [ACS]) et l'hypoxie (y compris l'hypoxie liée au sommeil) (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Le risque d'ACS augmente de manière proportionnelle à la dose d'opioïde. L'apparition d'une nouvelle apnée du sommeil ou l'aggravation d'une apnée préexistante doivent être surveillées tout au long du traitement. Si cela est approprié, une réduction de la posologie ou une interruption du traitement, effectuée selon les meilleures pratiques, doit être envisagée chez ces patients (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Réduction de la dose de TEVA-FENTANYL ou interruption du traitement**).

Effets endocriniens

Insuffisance surrénale: Des cas d'insuffisance surrénale ont été signalés avec l'emploi d'opioïdes, le plus souvent après une période d'au moins un mois d'utilisation. L'insuffisance surrénale est caractérisée par des signes et symptômes non spécifiques, notamment les suivants : nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse et hypotension. Si on soupçonne une insuffisance surrénale, il faut confirmer le diagnostic par test diagnostique le plus tôt possible. Une fois le diagnostic posé, il faut traiter l'insuffisance surrénale à l'aide de doses de remplacement physiologique de corticostéroïdes. Sevrer le patient de l'opioïde pour permettre à la fonction surrénalienne de récupérer et poursuivre le traitement par des corticostéroïdes jusqu'au rétablissement de la fonction surrénalienne. On peut faire l'essai d'autres opioïdes, car dans certains cas l'insuffisance surrénale ne s'est pas manifestée. À ce jour, on ne possède pas d'information identifiant un opioïde qui serait particulièrement associé à l'insuffisance surrénale.

Fonction sexuelle / Reproduction

L'utilisation prolongée d'opioïdes peut être associée à une baisse du taux d'hormones sexuelles et à des symptômes comme une baisse de la libido, la dysfonction érectile ou l'infertilité (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés après la commercialisation du produit**).

Tractus gastro-intestinal

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

FENTANYL (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie**).

Patients atteints de maladie pulmonaire chronique

Il faut utiliser le fentanyl avec prudence chez les patients atteints de maladie pulmonaire chronique, chez ceux qui présentent une baisse de la réserve pulmonaire et chez tout autre patient présentant une altération possible de la fonction respiratoire. Chez ces patients, l'administration de doses analgésiques normales d'opioïdes peut réduire encore plus la fonction respiratoire, au point d'entraîner une insuffisance respiratoire.

Renseignements à communiquer aux patients

Un feuillet de renseignements est inséré dans l'emballage des timbres TEVA-FENTANYL qui seront remis au patient.

Le médecin doit donner les consignes suivantes aux patients recevant des timbres TEVA-FENTANYL :

1. Le patient doit être informé que l'exposition accidentelle ou l'utilisation chez des personnes autres que la personne désignée sur l'ordonnance d'origine, chez les enfants ainsi que chez les animaux de compagnie, peut entraîner des conséquences graves, voire même fatales.
2. Le patient doit être informé du fait que les timbres TEVA-FENTANYL renferment du fentanyl, un analgésique opioïde qui ressemble à la morphine, à l'hydromorphone, à la méthadone, à l'oxycodone et à l'oxymorphone.
3. Le patient doit être informé qu'il peut porter chaque timbre TEVA-FENTANYL de façon continue pendant 72 heures, et qu'il doit appliquer chaque timbre sur un endroit différent après le retrait du timbre précédent.
4. Le patient doit être informé qu'il faut appliquer le timbre TEVA-FENTANYL sur une peau intacte, non irritée et non irradiée, à un endroit plat comme la poitrine, le dos, le flanc ou le haut du bras. De plus, le patient doit être informé des consignes suivantes :
 - Chez les jeunes enfants ou les personnes présentant un déficit cognitif, le timbre devrait être apposé sur le haut du dos, afin de réduire les chances que le timbre soit enlevé et introduit dans la bouche.
 - Les poils qui recouvrent le site d'application doivent être coupés (et non pas rasés) avant l'application.
 - Si le site d'application de TEVA-FENTANYL doit être nettoyé avant l'application du timbre, on procédera au nettoyage à l'eau claire.
 - Ne pas utiliser de savon, d'huile, de lotion, d'alcool ou tout autre agent qui pourrait irriter la peau ou en modifier les caractéristiques.
 - Attendre que la peau soit complètement sèche avant d'appliquer le système.

5. Le patient doit être informé de la nécessité d'appliquer le timbre TEVA-FENTANYL immédiatement après l'avoir retiré de sa pochette scellée et après avoir retiré la pellicule protectrice.

De plus, le patient doit être informé des consignes suivantes :

- Le timbre TEVA-FENTANYL ne doit pas être utilisé si sa pochette a été brisée, ni s'il a été modifié, coupé ou endommagé de quelque façon que ce soit avant l'application. On appuiera fermement sur le timbre transdermique avec la paume de la main pendant 30 secondes, en s'assurant d'un contact total avec la peau, tout particulièrement au niveau des bords.
 - Le timbre ne doit pas être plié de façon à en exposer une partie seulement.
6. Le patient doit être informé que, pendant le port du timbre, il doit éviter d'exposer le site d'application de TEVA-FENTANYL aux sources directes de chaleur externe, telles que :
 - coussins chauffants
 - couvertures chauffantes
 - lampes chauffantes
 - saunas
 - bains à remous chauds
 - matelas d'eau chauffée, etc.
 7. Le patient doit être avisé de la possibilité d'une augmentation de la quantité de fentanyl libérée par le timbre en fonction de la température et qu'une telle augmentation pourrait entraîner un surdosage; par conséquent, en cas de fièvre élevée qui se développe pendant le port du timbre, il lui faudra consulter son médecin.
 8. Le patient doit être avisé qu'en cas de problèmes d'adhérence du timbre TEVA-FENTANYL, il peut fixer les bords du timbre au moyen d'un ruban adhésif pour premiers soins. Si ces problèmes persistent, le patient peut recouvrir le timbre d'un pansement composé d'un film adhésif transparent.
 9. Le patient doit être avisé que si le timbre se détache complètement avant le délai de 72 heures, il peut appliquer un nouveau timbre sur la peau, à un endroit différent.
 10. Le patient doit être informé que le timbre TEVA-FENTANYL usagé doit être plié (de sorte que son côté adhésif adhère à lui-même), puis retourné à une pharmacie en vue d'une élimination appropriée.
 11. Le patient doit être informé qu'au cas où la couche adhésive médicamenteuse entrerait accidentellement en contact avec la peau, la peau doit être lavée à l'eau claire, et non au savon, à l'alcool ou avec d'autres produits chimiques, car ces substances pourraient augmenter la pénétration du fentanyl dans la peau.
 12. Le patient doit être informé qu'il ne doit JAMAIS ajuster la dose de TEVA-FENTANYL sans les directives du professionnel de la santé ayant fait la prescription.

13. Le patient doit être avisé que TEVA-FENTANYL pourrait porter atteinte aux facultés mentales ou physiques nécessaires à l'accomplissement de certaines tâches potentiellement dangereuses (p. ex. la conduite automobile, l'utilisation de machines).
14. Le patient doit être avisé d'éviter toute activité pouvant s'avérer dangereuse au début du traitement par TEVA-FENTANYL ou pendant l'ajustement de la dose, jusqu'à ce qu'il soit certain que ses facultés ne sont pas affectées.
15. Le patient doit être avisé que TEVA-FENTANYL ne doit pas être utilisé en concomitance avec de l'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC (p. ex. somnifères, tranquillisants), car des effets additifs dangereux pourraient survenir, entraînant des lésions corporelles graves ou le décès.
16. Le patient doit être informé de consulter son médecin ou son pharmacien en cas d'utilisation d'autres médicaments en concomitance avec TEVA-FENTANYL.
17. Le patient doit être avisé de la possibilité d'une constipation grave.
18. Il faut avertir les patients sous TEVA-FENTANYL qu'en raison du risque de symptômes de sevrage, il peut être préférable, lorsqu'une interruption du traitement est indiquée, de réduire la dose de TEVA-FENTANYL graduellement plutôt que d'un seul coup.
19. Le patient doit être avisé que TEVA-FENTANYL contient du fentanyl, une substance qui présente un risque important d'abus.
20. Le patient, les membres de sa famille et les aidants doivent être avisés du besoin de protéger TEVA-FENTANYL contre le vol ou le mésusage en milieu de travail ou à domicile.
21. Le patient doit être avisé de ne jamais donner TEVA-FENTANYL à une autre personne que celle à qui il a été prescrit, sans quoi de graves problèmes médicaux, voire le décès de ladite personne, pourraient s'ensuivre.
22. Le patient doit être informé de la nécessité de garder TEVA-FENTANYL en lieu sûr et hors de la portée des enfants en raison du risque élevé de dépression respiratoire fatale.
23. Si le traitement par TEVA-FENTANYL n'est plus nécessaire, les timbres non utilisés doivent être retirés de leur pochette, pliés de sorte que leur côté adhésif adhère à lui-même, puis retournés à une pharmacie en vue d'une élimination appropriée.
24. Les femmes en mesure de procréer qui sont enceintes ou qui ont l'intention de le devenir doivent être avisées de consulter un médecin avant de commencer ou de continuer un traitement par TEVA-FENTANYL.
25. Le patient doit être avisé que l'exposition accidentelle ou le mésusage présentent un danger de mort ou de problèmes médicaux graves.

26. Le patient doit être informé que, si le timbre se détache et se colle accidentellement à la peau d'une autre personne, il faut l'enlever immédiatement, laver la zone du contact avec de l'eau et chercher de l'assistance médicale pour la personne ainsi exposée.

Populations et cas particuliers

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

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

L'utilisation de TEVA-FENTANYL est contre-indiquée chez les femmes enceintes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

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

Allaitement : Le fentanyl étant excrété dans le lait maternel, TEVA-FENTANYL est contre-indiqué chez la femme qui allaite, en raison des effets possibles sur le nourrisson. L'administration d'opioïdes à la mère peut causer une dépression respiratoire potentiellement mortelle chez le nouveau-né. L'utilisation de TEVA-FENTANYL dans cette population requiert que l'on ait de la naloxone à portée de main.

Enfants (< 18 ans) : L'utilisation de TEVA-FENTANYL chez les enfants de moins de 18 ans n'est pas recommandée, car les consignes posologiques pour l'utilisation sûre et efficace du système transdermique de fentanyl n'ont pas été établies pour cette population de patients. L'innocuité et l'efficacité de TEVA-FENTANYL chez les enfants n'ont pas été étudiées. Par conséquent, l'utilisation de TEVA-FENTANYL n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans. On a signalé des cas d'hypoventilation potentiellement fatale chez certains enfants ayant reçu du fentanyl par l'intermédiaire d'un système transdermique.

Patients âgés (> 65 ans) : En général, il faut faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez un patient âgé, la dose initiale devant se situer habituellement dans la fourchette inférieure de l'intervalle posologique en raison de la plus grande fréquence de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, et de maladies et de traitements médicamenteux concomitants

chez ces patients (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Par conséquent, il peut s'avérer approprié, en fonction de l'évaluation clinique, d'amorcer le traitement par TEVA-FENTANYL à une dose inférieure à celle indiquée par les tables de conversion, ce qui inclut l'utilisation de la dose de 12 mcg/h seule ou en association avec une autre dose, pourvu que le patient ait une tolérance acquise aux opioïdes (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Étant donné qu'il est recommandé de modifier la dose par petits paliers afin d'améliorer la tolérabilité au traitement opioïde, la concentration de 12 mcg/h peut aussi être utilisée pour effectuer des ajustements posologiques à la hausse ou à la baisse (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Comme tous les patients recevant TEVA-FENTANYL, ces personnes devraient faire l'objet d'une surveillance étroite de la douleur ressentie et des événements indésirables, en particulier l'hypoventilation.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Études sur le cancer — Adultes

Essais ouverts et à double insu contre témoin actif

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

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

Essai contrôlé par placebo

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

À l'issue de cette période de stabilisation, les patients ont été répartis aléatoirement dans deux groupes de traitement à double insu d'une durée de neuf jours, les uns devant continuer à prendre la dose du système transdermique de fentanyl atteinte pendant la période de stabilisation (n = 47), les autres devant changer pour un placebo (n = 48). De la morphine d'appoint était

mise à leur disposition. La dose médiane libérée par le système transdermique de fentanyl était de 50 mcg/h. Au cours de cette période, les événements indésirables signalés par au moins un patient sous système transdermique de fentanyl (2,1 %) à une fréquence supérieure à celle observée avec le placebo ont été des vomissements (4,3 % p/r à 0 %) et les événements suivants (chacun à 2,1 % p/r à 0 %) : abcès, vertige, hémorragie, douleur abdominale et ictère.

Études sur la douleur chronique non cancéreuse — Adultes

Les résultats sur l'innocuité du système transdermique de fentanyl, obtenus à partir de deux études primaires (FEN-INT-12, n = 248 patients et FEN-INT-13, n = 532 patients), sont présentés ci-dessous (consulter la **Monographie du produit, Partie II : ESSAIS CLINIQUES, Essais sur la douleur chronique non cancéreuse (DCNC)** pour les détails méthodologiques des essais).

Résultats concernant l'innocuité

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

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

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

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

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

Réactions indésirables les plus fréquentes

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

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

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

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

Systèmes nerveux central et périphérique : tremblements, vertige, hypertonie.

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

Fréquence et rythme cardiaques : palpitations.

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

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

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

Appareil respiratoire : dyspnée.

Peau et annexes cutanées : éruptions érythémateuses, problèmes cutanés.

Études sur la douleur chronique — Enfants

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

Compte tenu :

- i. des divers facteurs pouvant entraîner, chez les enfants, une exposition excessive au fentanyl provenant du système transdermique — par rapport à celle observée chez les adultes — (plus faible poids corporel, surface corporelle nettement différente, caractéristiques de la peau différentes, risque d'amplification, par rapport aux adultes, de l'influence des réserves lipidiques, de l'atrophie musculaire, de la fièvre et de la chaleur externe); et
- ii. du peu de données pharmacocinétiques formelles (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers**) et de renseignements sur l'exposition (voir ci-dessus),

aucune recommandation posologique concernant l'innocuité et l'efficacité du système transdermique de fentanyl a été formulée pour cette population de patients.

Effets indésirables du médicament observés après la commercialisation du produit

Au cours de la pharmacovigilance, des décès dus à l'hypoventilation ont été signalés dans des cas d'usage inapproprié du système transdermique de fentanyl. D'autres manifestations respiratoires associées à l'utilisation de du système transdermique de fentanyl comprennent l'apnée, le syndrome d'apnée du sommeil, la détresse respiratoire et l'hypoxie.

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

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

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

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

Des symptômes de sevrage d'opioïdes tels que nausées, vomissements, diarrhée, anxiété et tremblements peuvent apparaître chez certains patients après la substitution de TEVA-FENTANYL à leur analgésique opioïde précédent ou si le traitement est brutalement interrompu. Dans de très rares cas, un syndrome de sevrage néonatal a été signalé chez des nouveau-nés dont la mère avait utilisé un système transdermique de fentanyl de manière chronique durant la grossesse (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations et cas particuliers, Grossesse**).

Les rapports de pharmacovigilance décrivent des cas de patients ayant présenté des symptômes évocateurs d'un syndrome sérotoninergique, ou ayant reçu un tel diagnostic, suivant l'administration concomitante du fentanyl et d'un médicament sérotoninergique, comme un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets neurologiques et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

Déficit androgénique : L'utilisation prolongée des opioïdes peut exercer une influence sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, ce qui mène à un déficit androgénique se manifestant par la baisse de la libido, la dysfonction érectile, l'aménorrhée ou l'infertilité. Le lien de cause à

effet des opioïdes dans le syndrome clinique de l'hypogonadisme est encore inconnu, car dans les études menées à ce jour, les facteurs de stress médicaux, physiques et psychologiques ainsi que le mode de vie influençant le taux d'hormones gonadiques, n'ont pas été contrôlés adéquatement. Les patients présentant les symptômes d'un déficit androgénique doivent être soumis à une évaluation des paramètres de laboratoire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

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

Aperçu

Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central (SNC) (y compris les benzodiazépines et l'alcool) :

La dose de TEVA-FENTANYL (fentanyl) doit être établie avec extrême prudence chez les patients qui reçoivent déjà d'autres dépresseurs du SNC ou des médicaments qui peuvent causer une dépression respiratoire, de l'hypotension, une sédation profonde ou mener potentiellement au coma. Ces agents comprennent les antidépresseurs, les antihistaminiques, les antipsychotiques, les anxiolytiques, les barbituriques, les benzodiazépines, les antiémétiques à action centrale, l'hydrate de chloral, la clonidine et les substances apparentées, les anesthésiques généraux, certains médicaments cardiaques (p. ex. les bêtabloquants), les neuroleptiques, d'autres dérivés opioïdes (analgésiques et antitussifs), les phénothiazines et les sédatifs-hypnotiques. Si l'on envisage un traitement concomitant, on doit songer à réduire substantiellement la dose de l'un ou des deux agents et surveiller le patient de près. Le patient doit également être averti que ces combinaisons augmentent la dépression du système nerveux central et peuvent rendre dangereuses la conduite automobile ou l'utilisation de machines (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Altération psychomotrice**). Les patients sous TEVA-FENTANYL ne doivent pas consommer d'alcool, sans quoi le risque d'effets indésirables dangereux pourrait augmenter.

Inhibiteurs du CYP 3A4

Le fentanyl, médicament à clairance élevée, est métabolisé rapidement et largement, essentiellement par le système enzymatique du cytochrome P₄₅₀ 3A4 (CYP 3A4); par conséquent, des interactions sont possibles lorsqu'on utilise le système transdermique de fentanyl en concomitance avec des agents qui influencent l'activité du CYP 3A4. La coadministration avec des agents inducteurs de l'isoenzyme 3A4 peut réduire l'efficacité de TEVA-FENTANYL. L'utilisation concomitante du fentanyl transdermique avec le ritonavir, ou

avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP 3A4 comme le kétoconazole, l'itraconazole, la troléandomycine, la clarithromycine, le nelfinavir, la néfazodone, le vérapamil, le diltiazem, l'amiodarone, l'amprénavir, le fosamprénavir, l'aprèpitant, le fluconazole, le voriconazole, l'érythromycine ou le jus de pamplemousse, peut entraîner une augmentation des taux plasmatiques de fentanyl et causer ainsi une augmentation ou une prolongation des effets indésirables, p. ex. une dépression respiratoire grave (voir également **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Usage concomitant d'inhibiteurs du CYP 3A4**). Ces circonstances demandent des soins particuliers et une observation du patient. L'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP 3A4 et de TEVA-FENTANYL n'est pas recommandée, à moins que le patient ne soit étroitement surveillé.

Inducteurs du CYP3A4

L'administration du système transdermique de fentanyl en association avec des agents inducteurs de l'isoenzyme 3A4 tels que la rifampicine, la carbamazépine, le phénobarbital ou la phénytoïne peut réduire son efficacité. Un ajustement posologique de TEVA-FENTANYL sera peut-être nécessaire. Après l'arrêt du traitement par un inducteur du CYP3A4, ses effets diminuent graduellement. Cette diminution peut provoquer une élévation de la concentration plasmatique de fentanyl, augmentant ou prolongeant ainsi les effets thérapeutiques de même que les effets indésirables et entraîner éventuellement une dépression respiratoire grave.

Inhibiteurs de la MAO

Une potentialisation marquée et imprévisible par les inhibiteurs de la MAO (IMAO) a été signalée avec les analgésiques opioïdes. L'interaction entre les IMAO et les opioïdes peut se manifester sous forme de syndrome sérotoninergique ou de toxicité de l'opioïde (p. ex. dépression respiratoire, coma) TEVA-FENTANYL est contre-indiqué chez les patients traités par des IMAO (p. ex. phénelzine, tranlycypromine, linézolide) ou pendant les 14 jours suivant l'arrêt du traitement (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Médicaments sérotoninergiques

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

Interaction avec des analgésiques opiacés à effets mixtes (agonistes/antagonistes) :

L'utilisation concomitante de TEVA-FENTANYL et d'analgésiques à effets mixtes agonistes/antagonistes (p. ex. buprénorphine, butorphanol, nalbuphine, pentazocine) n'est pas recommandée. En effet, étant donné que ces analgésiques mixtes possèdent une affinité élevée pour les récepteurs opioïdes mais qu'ils ont une activité intrinsèque relativement faible, ils peuvent contrer partiellement l'effet analgésique du fentanyl et provoquer des symptômes de sevrage chez les patients dépendants des opioïdes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance**).

Relaxants musculaires

Le fentanyl peut accentuer le blocage neuromusculaire produit par les relaxants musculaires squelettiques et augmenter le degré de dépression respiratoire. Surveiller les signes de dépression respiratoire, qui peut être plus profonde que prévu, et diminuer au besoin la dose de TEVA-FENTANYL et/ou du myorésolutif.

Diurétiques

Les opioïdes peuvent réduire l'efficacité des diurétiques en induisant la libération d'hormone antidiurétique. Surveiller les signes de diminution de la diurèse ou d'effet sur la tension artérielle et augmenter la dose du diurétique au besoin.

Médicaments anticholinergiques

L'utilisation concomitante d'anticholinergiques peut augmenter le risque de rétention urinaire et/ou de constipation grave, ce qui peut entraîner un iléus paralytique. Surveiller les signes de rétention urinaire ou de diminution de la motilité gastrique en cas d'utilisation concomitante de TEVA-FENTANYL et d'anticholinergiques.

Effets du médicament sur le style de vie

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Généralités

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

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

Lors de la substitution de TEVA-FENTANYL à d'autres opioïdes, le patient doit avoir acquis une tolérance à un traitement opioïde de puissance comparable à celle de la dose initiale prévue. L'utilisation de TEVA-FENTANYL chez des patients sans tolérance acquise aux opioïdes, ou ayant une tolérance insuffisante, pourrait entraîner une dépression respiratoire fatale.

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

Considérations posologiques

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

On n'a pas fait d'évaluation systématique du système transdermique de fentanyl comme analgésique opioïde initial dans le traitement de la douleur chronique. En effet, dans les essais cliniques, la plupart des patients avaient déjà suivi un traitement opioïde avec lequel ils n'avaient obtenu qu'une maîtrise insuffisante ou modérée de la douleur lorsqu'ils ont reçu le système transdermique de fentanyl.

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

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

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

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

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

Usage concomitant d'inhibiteurs du CYP 3A4

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

Dose recommandée et ajustement posologique

Enfants

L'utilisation de TEVA-FENTANYL chez les enfants de moins de 18 ans n'est pas recommandée, car l'innocuité et l'efficacité du système transdermique de fentanyl n'ont pas été étudiées chez cette population de patients. On a signalé des cas d'hypoventilation potentiellement fatale chez certains enfants ayant reçu le système transdermique de fentanyl.

Adultes : Détermination de la dose initiale

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

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

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

Conversion équianalgésique à partir des voies parentérale/orale

Pour la substitution de TEVA-FENTANYL à des opioïdes oraux ou parentéraux chez les patients adultes, utiliser le Tableau 1.1.

Dans le cas d'un patient qui prend un opioïde ou une dose qui ne figurent pas dans le Tableau 1.1, procéder de la manière suivante :

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

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

En raison de l'augmentation progressive des concentrations sériques de fentanyl au cours des 24 premières heures suivant l'application initiale du système, on ne peut pas faire l'évaluation initiale de l'effet analgésique maximal de TEVA-FENTANYL avant les premières 24 heures de port du système. Comme TEVA-FENTANYL prend un certain temps avant de produire une analgésie efficace après l'application initiale du système, les patients devraient, au besoin, utiliser des analgésiques à action brève en attendant.

Choix de la dose initiale chez les patients âgés, cachexiques ou affaiblis

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

Ajustement posologique

L'ajustement de la dose est la clef du succès du traitement par les analgésiques opioïdes. La conversion à partir de la dose quotidienne de morphine donne une valeur prudente comme dose initiale recommandée de TEVA-FENTANYL et 50 % des patients auront probablement besoin d'une augmentation de la dose après l'application initiale de TEVA-FENTANYL. Si le soulagement de la douleur n'est pas atteint sous la dose initiale, on augmentera la posologie trois

jours plus tard. Toute augmentation posologique ultérieurement nécessaire devra être faite à six jours d'intervalle.

Première augmentation de la dose : On peut augmenter la dose initiale de TEVA-FENTANYL trois jours plus tard en se basant sur la dose quotidienne d'analgésiques d'appoint requise par le patient lors du deuxième ou troisième jour après l'application initiale.

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

Paliers d'ajustement posologique : La posologie de TEVA-FENTANYL doit être personnalisée en fonction du soulagement de la douleur et de la tolérance du patient. Pour obtenir une valeur de palier appropriée, on doit se baser sur la dose quotidienne d'opioïdes d'appoint et estimer la dose de TEVA-FENTANYL en considérant que 49 – 59 mg de morphine orale par période de 24 h correspondent à 12 mcg/h de TEVA-FENTANYL. Ainsi, si à la fin de la période requise de 6 jours de port d'un timbre à une nouvelle concentration le patient prend une dose quotidienne moyenne de 150 mg de morphine orale, l'augmentation de la dose de TEVA-FENTANYL recommandée sera de trois fois 12 mcg/h, ce qui peut être obtenu par l'application de trois timbres à 12 mcg/h ou par l'utilisation d'un timbre à 25 mcg/h avec un autre à 12 mcg/h. L'utilisation du dosage de 12 mcg/h dans le calcul des augmentations de la dose de TEVA-FENTANYL permet d'obtenir des augmentations plus petites lorsque nécessaire, c.-à-d. des augmentations qui sont aussi près que possible de la quantité moyenne de morphine orale d'appoint que le patient prend. Il se peut que certains patients soient encore obligés de prendre de temps en temps des doses d'appoint d'un analgésique à courte durée d'action pour soulager les accès de douleur.

Traitement d'entretien

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

Une méthode d'administration additionnelle ou différente d'opioïdes peut être nécessaire chez certains patients si la dose de TEVA-FENTANYL est supérieure à 300 mcg/h.

Réduction de la dose de TEVA-FENTANYL ou interruption du traitement

Après obtention du soulagement d'une douleur intense, on devrait périodiquement essayer de réduire la dose d'opioïde. La diminution de la dose ou l'arrêt total de l'utilisation de l'analgésique opioïde peut être possible lorsqu'il y a des changements physiologiques ou une amélioration de l'état mental du patient.

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

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

Certains comptes rendus font état de l'apparition de symptômes de sevrage graves et de douleur non soulagée après l'interruption rapide du traitement chez des patients qui présentaient une dépendance physique aux analgésiques opioïdes.

Les patients qui suivent un traitement de longue durée doivent être sevrés graduellement du médicament si celui-ci n'est plus nécessaire pour maîtriser la douleur. Chez les patients qui reçoivent un traitement approprié par des analgésiques opioïdes et qui subissent un sevrage graduel du médicament, les symptômes de sevrage sont généralement légers (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). La diminution progressive de la posologie doit être personnalisée et effectuée sous surveillance médicale.

Le patient doit être informé du fait que la réduction de la posologie ou l'arrêt du traitement entraîneront une diminution de sa tolérance au médicament, et que par conséquent, si le traitement doit être repris plus tard, il faudra l'amorcer à la plus faible dose possible et augmenter cette dernière graduellement, afin d'éviter tout risque de surdosage.

Utilisation sécuritaire des Tableaux 1.1 et 1.2

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

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

Tableau 1.1¹ - Guide de conversion des doses

Ce guide de conversion des doses est unidirectionnel et destiné à l'usage chronique. Utiliser ce tableau UNIQUEMENT pour passer de l'analgésique actuel à TEVA-FENTANYL. NE PAS utiliser ce tableau pour passer de TEVA-FENTANYL à d'autres opioïdes, car cela pourrait entraîner un surdosage et des effets toxiques.

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

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

² ND (non disponible) indique des données insuffisantes pour permettre de formuler des recommandations. Si une conversion est nécessaire, les prescripteurs devraient la faire avec précaution et de façon conservatrice.

³ Le rapport de conversion de 1:2 entre l'hydromorphone parentérale et l'hydromorphone orale est basé sur l'expérience clinique chez les patients souffrant de douleur chronique. Référence : Parenteral Drug Therapy Manual, Vancouver General Hospital, Pharmaceutical Sciences Clinical Services.

Tableau 1.2[#]

Dose initiale recommandée de TEVA-FENTANYL en fonction de la dose quotidienne de morphine orale[‡]

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

‡ Lors des essais cliniques, ces fourchettes de doses quotidiennes chroniques de morphine orale ont servi de base pour la conversion au système transdermique de fentanyl (voir **Dose recommandée et ajustement posologique** et Ajustement posologique).

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

Administration

Application du timbre TEVA-FENTANYL

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

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

Chaque système TEVA-FENTANYL peut être porté de façon continue pendant 72 heures. Après le retrait du système transdermique en place, le nouveau doit être appliqué sur une région différente de la première.

Élimination du timbre TEVA-FENTANYL

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

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

Les timbres TEVA-FENTANYL ne doivent jamais être jetés avec les ordures ménagères. Le recours à un programme de reprise en pharmacie pour l'élimination du produit est recommandé.

SURDOSAGE

Symptômes

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

Traitement

Les mesures à prendre immédiatement en cas de dépression respiratoire incluent le retrait de TEVA-FENTANYL et la stimulation physique ou verbale du patient. Ces mesures peuvent être suivies de l'administration d'un antagoniste spécifique des opioïdes, comme la naloxone. Après le retrait du système transdermique de fentanyl, les concentrations sériques de fentanyl déclinent lentement avec une demi-vie moyenne de 20 heures. C'est pourquoi la dépression respiratoire liée à un surdosage peut durer plus longtemps que les effets de l'antagoniste des opioïdes (la demi-vie de la naloxone va de 30 à 81 minutes). L'intervalle entre les doses d'antagoniste des

opioïdes administré par voie i.v. doit être déterminé avec soin en raison du risque de renarcotisation après le retrait du système; il pourrait être nécessaire de répéter l'administration de naloxone. La neutralisation de l'effet opioïde peut entraîner une reprise de douleur aiguë et la libération de catécholamines.

Si l'état clinique du patient le justifie, établir et maintenir la perméabilité des voies aériennes, administrer de l'oxygène et recourir à la ventilation assistée ou contrôlée au besoin; si nécessaire, mettre en place une sonde oropharyngée ou une canule endotrachéale. Si la dépression respiratoire est associée à une rigidité musculaire, un myorésolutif i.v. peut être requis pour faciliter la ventilation assistée ou contrôlée. On s'assurera de maintenir la température corporelle et un apport suffisant de liquides.

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

Pour connaître les mesures à prendre en cas d'un surdosage présumé, prière de communiquer avec le centre antipoison de sa région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pharmacodynamie

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

En concentration sanguine analgésique, le fentanyl peut entraîner des nausées et des vomissements par stimulation directe de la zone chimioréceptrice de déclenchement, mais ces nausées et vomissements sont nettement plus fréquents chez les patients ambulatoires que chez les patients alités, tout comme la syncope orthostatique.

Les opioïdes augmentent la tonicité des muscles lisses du tractus gastro-intestinal et réduisent les contractions péristaltiques. La prolongation du temps de transit gastro-intestinal qui en résulte pourrait expliquer l'effet constipant du fentanyl. Étant donné que les opioïdes peuvent augmenter la pression dans les voies biliaires, certains patients souffrant de colique biliaire peuvent éprouver davantage de douleur au lieu d'être soulagés.

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

Aux posologies thérapeutiques, le fentanyl n'a en général pas d'effet majeur sur le système cardiovasculaire. Certains patients peuvent toutefois développer de l'hypotension orthostatique et des évanouissements.

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

La concentration efficace minimale et la concentration à laquelle des effets toxiques apparaissent augmentent au fur et à mesure que la tolérance se développe. Le temps requis pour qu'une tolérance se développe varie beaucoup d'un patient à l'autre.

Pharmacocinétique

TEVA-FENTANYL permet l'administration continue de fentanyl par voie générale pendant une période pouvant aller jusqu'à 72 heures. Le fentanyl est libéré selon le gradient de concentration existant entre la couche adhésive médicamenteuse et la concentration plus faible dans la peau.

Adultes

Système transdermique de fentanyl

Absorption

La libération du fentanyl est relativement constante. La force motrice qui en est à l'origine est le gradient de concentration qui existe entre la matrice du système et la peau, où la concentration est moins élevée. Après l'administration initiale du système transdermique de fentanyl, les concentrations sériques de fentanyl augmentent progressivement; elles se stabilisent en général entre 12 et 24 heures et restent relativement constantes pendant le reste de la période d'application de 72 heures. On obtient en général les concentrations sériques les plus élevées de fentanyl entre 24 et 72 heures après la première application. L'ASC et la C_{max} à l'état d'équilibre pendant un intervalle posologique sont environ 40 % plus élevées qu'avec une application unique.

Les concentrations sériques de fentanyl obtenues sont proportionnelles au taux de libération du système transdermique de fentanyl (voir Tableau 1.3). En cas d'usage continu, les concentrations sériques de fentanyl augmentent progressivement au cours des premières applications. Après plusieurs périodes d'application consécutives de 72 heures, les concentrations sériques atteignent un état d'équilibre et s'y maintiennent. Les concentrations sériques ainsi atteintes varient en fonction de la perméabilité de la peau de chaque patient et de la clairance corporelle du fentanyl.

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

	Concentration maximale moyenne (ÉT) C _{max} (ng/mL)	Délai moyen (ÉT) d'atteinte de la concentration maximale t _{max} (h)
Système transdermique de fentanyl à 12 mcg/h	0,3 (0,2)	27,5 (9,6)
Système transdermique de fentanyl à 25 mcg/h	0,6 (0,3)	38,1 (18,0)
Système transdermique de fentanyl à 50 mcg/h	1,4 (0,5)	34,8 (15,4)
Système transdermique de fentanyl à 75 mcg/h	1,7 (0,7)	33,5 (14,5)
Système transdermique de fentanyl à 100 mcg/h	2,5 (1,2)	36,8 (15,7)

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

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

Distribution

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

Métabolisme

La peau ne semble pas métaboliser le fentanyl administré par voie transdermique. Le fentanyl est métabolisé essentiellement dans le foie. Cette affirmation se fonde sur les résultats d'un essai sur des kératinocytes humains ainsi que sur ceux d'études cliniques, dans lesquelles 92 % de la dose de fentanyl libérée par le système transdermique s'est retrouvée intacte dans la circulation

générale. Chez l'être humain, ce médicament est métabolisé surtout par *N*-désalkylation, ce qui le transforme en norfentanyl et en d'autres métabolites inactifs.

Excrétion

Au bout de 72 heures d'administration par voie i.v., environ 75 % d'une dose de fentanyl est excrétée dans l'urine, surtout sous forme de métabolites; moins de 10 % de la dose est éliminée sous forme inchangée. Environ 9 % de la dose se retrouve dans les selles, principalement sous forme de métabolites.

Populations et états pathologiques particuliers

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

Compte tenu :

- i. des divers facteurs pouvant entraîner, chez les enfants, une exposition excessive au fentanyl provenant du système transdermique de fentanyl — par rapport à celle observée chez les adultes — (plus faible poids corporel, surface corporelle nettement différente, caractéristiques de la peau différentes, risque d'amplification, par rapport aux adultes, de l'influence des réserves lipidiques, de l'atrophie musculaire, de la fièvre et de la chaleur externe); et
- ii. du peu de données pharmacocinétiques formelles (voir ci-dessus) et de renseignements sur l'exposition (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**, **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**, **Études sur la douleur chronique — Enfants**)

aucune recommandation posologique concernant l'innocuité et l'efficacité du système transdermique de fentanyl n'a été formulée pour cette population de patients.

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

D'après les données d'études sur l'administration du fentanyl par voie intraveineuse chez les personnes âgées, ces sujets pourraient être plus sensibles aux effets du médicament que les plus jeunes, et la clairance et la demi-vie de l'opioïde pourraient être respectivement plus faible et plus grande. Les paramètres pharmacocinétiques du fentanyl observés chez des personnes âgées en bonne santé ayant pris part à une étude sur le système transdermique de fentanyl n'étaient pas

particulièrement différents de ceux observés chez des sujets plus jeunes également en bonne santé, mais les concentrations sériques de pointe avaient tendance à être plus faibles, et la demi-vie plasmatique de l'agent, plus longue d'environ 34 heures. Les signes d'intoxication par le fentanyl doivent être surveillés de près chez les patients âgés et, si cela s'avère nécessaire, la dose doit être réduite (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Insuffisance hépatique : Les paramètres pharmacocinétiques du fentanyl ont été évalués après application unique d'un timbre transdermique de fentanyl libérant 50 mcg/h chez des patients atteints de cirrhose du foie. Bien qu'aucune variation du t_{max} et de la $t_{1/2}$ n'ait été observée chez ces patients, la C_{max} et l'ASC ont augmenté d'environ 35 % et 73 % respectivement. À partir d'un modèle pharmacocinétique de population, des données simulées de patients atteints d'insuffisance hépatique de différents grades traités par fentanyl par voie transdermique semblent indiquer que l'ASC à l'état d'équilibre des patients présentant une maladie hépatique de grade B (score Child-Pugh = 8) ou de grade C (score Child-Pugh = 12,5) serait environ 1,36 et 3,72 fois plus grande, respectivement, que chez les patients dont la fonction hépatique est normale (grade A [Child-Pugh = 5,5]).

Les signes d'intoxication par le fentanyl doivent être surveillés de près chez les insuffisants hépatiques et, si cela s'avère nécessaire, la dose de TEVA-FENTANYL doit être réduite.

Insuffisance rénale : D'après les données d'une étude dans laquelle des patients subissant une transplantation rénale ont reçu du fentanyl par voie IV, la clairance du fentanyl pourrait être plus faible chez cette population. Les signes d'intoxication par le fentanyl doivent être surveillés de près chez les insuffisants rénaux sous TEVA-FENTANYL et, si cela s'avère nécessaire, la dose doit être réduite.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conservé entre 15 °C et 25 °C dans sa pochette scellée, TEVA-FENTANYL demeure stable pendant deux ans après la date de fabrication. Ne pas réfrigérer ni congeler.

En raison du risque associé à l'ingestion accidentelle, au mésusage ou à l'abus de ce médicament, le patient doit conserver TEVA-FENTANYL dans un lieu sûr, inaccessible à autrui. Garder hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

TEVA-FENTANYL doit être gardé dans un lieu sûr, hors de la vue et de la portée des enfants, avant et après son utilisation.

Les timbres TEVA-FENTANYL ne doivent pas être coupés.

Au moment du retrait, le timbre utilisé doit être plié en deux de sorte que son côté adhésif adhère à lui-même, puis doit être immédiatement emballé de façon à prévenir l'exposition

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

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

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

TEVA-FENTANYL est un timbre transdermique qui permet d'administrer le fentanyl, un puissant analgésique opioïde, par voie générale en continu pendant une période de 72 heures.

TEVA-FENTANYL est un dispositif rectangulaire qui comprend une pellicule protectrice, une matrice auto-adhésive contenant le médicament, une membrane interne et une enveloppe externe. De la surface externe en allant vers la surface adhérent à la peau, ces couches se superposent comme suit : 1) un endos de papier d'aluminium qui est en contact avec la matrice auto-adhésive contenant le médicament; 2) une matrice auto-adhésive renfermant du polybutyltitanate et Duro-Tak[®]; 3) une pellicule protectrice détachable recouvrant la couche d'adhésif, qui doit être enlevée pour permettre l'application du système. Cette pellicule protectrice (siliconée sur le côté en contact avec la matrice) comprend du polyéthylènetéréphtalate et est imprimée à l'encre bleue.

TEVA-FENTANYL est offert en cinq teneurs différentes. Chaque système porte mention d'un flux nominal qui représente la quantité moyenne de médicament entrant dans la grande circulation par heure à travers une peau typique. L'ingrédient actif du système est le fentanyl. La quantité de fentanyl libérée par chaque système par heure est proportionnelle à la surface de contact (25 mcg/h par 7,5 cm²). Les systèmes de 3,75; 7,5; 15; 22,5 et 30 cm² sont conçus pour libérer 12, 25, 50, 75 ou 100 mcg/h de fentanyl dans la grande circulation, ce qui représente respectivement environ 0,3; 0,6; 1,2; 1,8 ou 2,4 mg par jour. Les autres ingrédients sont pharmacologiquement inactifs.

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

Tableau 1.4

Système	Taux de libération nominal de fentanyl (mcg/h)	Contenu total de fentanyl (mg)	Format (cm²)	Dimensions du système (sans la pellicule protectrice détachable)	Imprimé à l'encre bleu sur l'enveloppe externe (membrane extérieure du système)
TEVA-FENTANYL 12	12,5	2,063	3,75	20 x 20 mm	« Fentanyl 12 mcg/h »
TEVA-FENTANYL 25	25	4,125	7,5	30 x 26 mm	« Fentanyl 25 mcg/h »
TEVA-FENTANYL 50	50	8,25	15	30 x 51 mm	« Fentanyl 50 mcg/h »
TEVA-FENTANYL 75	75	12,375	22,5	47,5 x 48 mm	« Fentanyl 75 mcg/h »
TEVA-FENTANYL 100	100	16,5	30	47,5 x 64 mm	« Fentanyl 100 mcg/h »

TEVA-FENTANYL est présenté en paquets de cinq systèmes en pochettes individuelles.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

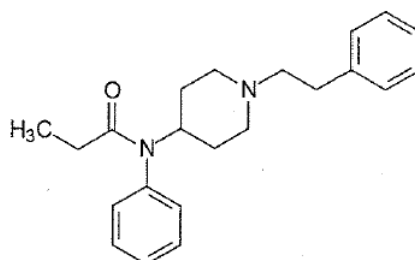
Substance pharmaceutique

Dénomination courante : fentanyl (libre)

Dénomination systématique : *N*-phényl-*N*-(1-2-phényléthyl-4-pipéridyl)propanamide

Formule et masse moléculaires : C₂₂H₂₈N₂O; 336,46 g/ mol

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques : Le fentanyl libre se présente sous forme de poudre cristalline blanche à blanc légèrement crème dont le point de fusion s'échelonne entre 84 °C et 86 °C. Il est très légèrement soluble dans l'eau (0,16 mg/mL), légèrement soluble dans un tampon neutre (1,2 mg/mL) et entièrement soluble dans l'éthanol, l'acétonitrile et le dichlorométhane. Le coefficient de partage n-octanol/eau du fentanyl est de 860:1. Le pKa est de 8,4.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparatives

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de système transdermique de fentanyl — TEVA-FENTANYL 100 mcg/h (Teva Canada Limitée) et Duragesic[®] 100 mcg/h (Janssen-Ortho Inc., Canada) — mesurés dans un centre unique dans le cadre d'une étude de bioéquivalence comparative croisée à répartition aléatoire comprenant l'administration à double insu de deux traitements chez 37 volontaires (15 femmes et 17 hommes) en bonne santé. Chaque volontaire a gardé son timbre pendant 72 heures. Comme le montrent les résultats du tableau 2, TEVA-FENTANYL est bioéquivalent à Duragesic[®].

Tableau 2

Système transdermique de fentanyl (1 x 100 µ/h — Timbre appliqué pendant 72 heures) D'après les données mesurées non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Médicament test*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC ₇₂ (h•pg/mL)	94191,75 98152,05 (28,28)	94854,95 99137,98 (31,11)	99,3	93,05-105,97
ASC _t (h•pg/mL)	129143,89 135472,94 (31,05)	130625,78 137782,55 (34,81)	98,84	93,05-105,00
ASC ₁ (h•pg/mL)	133502,70 140520,61 (32,39)	135174,97 143361,85 (36,85)	98,76	92,98-104,90
C _{max} (pg/mL)	1965,97 2038,18 (26,64)	2091,69 2165,37 (27,78)	93,99	86,71-101,88
t _{max} [§] (h)	37,1 (49,46)	36,1 (41,27)		
t _{1/2} [‡] (h)	21,76 (22,67)	22,20 (24,95)		

* TEVA-FENTANYL, Teva Canada Limitée

† Le système Duragesic[®], fabriqué par Janssen-Ortho Inc., Canada, a été acheté au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique seulement (% CV).

‡ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique seulement (% CV).

Système transdermique de fentanyl

Essais sur le cancer — Adultes

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

Depuis le lancement du système transdermique de fentanyl, d'autres essais ont été réalisés chez environ 350 patients présentant des douleurs chroniques dues au cancer, dans le but de confirmer les conclusions antérieures. Dans la plus grande d'entre elles, une étude canadienne de surveillance post-commercialisation menée chez 199 patients, on a observé une réduction de l'intensité de la douleur et une amélioration du soulagement de la douleur et du bien-être chez les 127 patients chez qui on a pu évaluer l'efficacité du traitement.

On a également observé une préférence des patients pour le système transdermique de fentanyl par rapport à leur traitement analgésique antérieur. Chez ces patients, la durée moyenne du traitement a été de 68 jours (intervalle de 17 et 118 jours). La dose moyenne pour l'ensemble des sujets de l'étude est passée de 51 mcg/h au début de l'étude à 128 mcg/h à la fin du traitement.

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

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

Voir **EFFETS INDÉSIRABLES**, **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques** pour plus d'information sur les profils d'innocuité observés dans ces deux études sur le système transdermique de fentanyl.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

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

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

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

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

L'administration de faibles concentrations de fentanyl a entraîné un déplacement de la courbe de dissociation de l'oxygène vers la gauche, alors que l'administration de concentrations élevées n'a pas eu d'effet.

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

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

Le fentanyl a été administré à des chiens anesthésiés à des posologies de plus en plus importantes allant de 0,002 à 0,16 mg/kg i.v. Ces doses n'ont entraîné aucun changement de la pression ventriculaire gauche. Des doses s'élevant jusqu'à 0,03 mg/kg ont augmenté la dp/dt

maximale du ventricule gauche, la fréquence cardiaque et la postcharge. Des doses plus élevées ont réduit l'indice pression-temps et la consommation myocardique d'oxygène d'environ 30 %. Des doses plus élevées de fentanyl, administrées rapidement, ont produit une chute de la tension artérielle périphérique moyenne.

De plus, d'autres études menées chez des chiens anesthésiés montrent que le fentanyl réduit la production de lactate dans le ventricule ischémié. Cette baisse de la production de lactate myocardique indique que le composé réduit la demande du myocarde en oxygène. La dynamique cardiovasculaire n'est pas altérée chez le chien anesthésié recevant des doses élevées de fentanyl ou de fentanyl en association avec de l'oxyde nitreux.

Chez le chat anesthésié, le fentanyl a produit une inhibition centrale de l'activité sympathique, le principal site d'action étant le bulbe rachidien.

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

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

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

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

Chez les souris, le fentanyl a entraîné un réflexe de Straub, une dépression respiratoire, des convulsions, ainsi qu'une augmentation de l'activité motrice spontanée et du tonus musculaire.

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

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

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

Pharmacologie humaine

La pharmacocinétique du système transdermique de fentanyl a été déterminée par dosage radio-immunologique et GC-MS des concentrations sériques chez des patients ayant subi une intervention chirurgicale. L'évolution des concentrations sériques de fentanyl en fonction du temps a été évaluée pendant l'application ainsi qu'après le retrait du système transdermique dans les trois situations suivantes : application pendant 24 heures, application quotidienne pendant trois jours et application pendant une période de 72 heures.

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

Après le retrait du système, les concentrations sériques de fentanyl baissent progressivement et diminuent d'à peu près 50 % en 20 heures environ. La demi-vie observée dans le cas d'une application de 72 heures se situe en moyenne entre 20 et 27 heures. Compte tenu du fait que l'absorption percutanée se fait de manière continue, la décroissance des concentrations sériques est plus lente avec le système transdermique qu'avec l'administration i.v., dans le cas de laquelle la demi-vie d'élimination apparente est de sept heures. La biodisponibilité du fentanyl administré par voie transdermique est de 92 %.

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

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

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

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

De façon générale, le fentanyl semble n'entraîner que des effets minimes sur le système cardiovasculaire. On note une tendance à la bradycardie passagère. Il peut y avoir hypotension, en particulier après l'administration d'oxyde nitreux à des patients non stressés. On observe toutefois une relative stabilité de la fonction cardiovasculaire chez les patients qui subissent une chirurgie, même lorsque l'état physique de ces derniers est relativement mauvais et que les doses sont modérées ou importantes, et il demeure possible de changer la position du patient sans que la tension artérielle ne fluctue de manière appréciable.

L'apparition de papules œdémateuses au point d'injection et l'analyse de l'histamine plasmatique indiquent que l'administration de fentanyl n'entraîne que rarement une libération d'histamine, aussi est-il peu probable que cet agent soit associé à l'hypotension induite par les opioïdes relevant de ce phénomène.

Cadrement avec les résultats notés lors des études chez les animaux, le fentanyl semble être associé à une activité émétique minimale chez l'être humain. Toutefois, les données provenant d'études cliniques peuvent être difficiles à interpréter, car elles sont sujettes à des distorsions causées par des facteurs tels que l'intervention réalisée et les autres médicaments utilisés.

TOXICOLOGIE

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

Toxicité aiguë

La détermination des DL_{50} i.v. révèle que le rat et le cobaye, avec une DL_{50} de 2 à 3 mg/kg, sont les espèces les plus sensibles parmi celles testées. Les souris et les chiens ont été plus résistants, avec des DL_{50} allant de 11 à 14 mg/kg. La détermination des DL_{50} i.m. indique que le rat est l'espèce la plus sensible, avec une DL_{50} de 1 mg/kg, et le hamster, l'espèce la plus résistante, avec une DL_{50} de 65 mg/kg.

Pouvoir carcinogène

L'administration sous-cutanée de doses allant jusqu'à 33 mcg/kg/jour chez des rats mâles, ou jusqu'à 100 mcg/kg/jour chez des rats femelles (doses correspondant à respectivement 0,16 et 0,39 fois l'exposition quotidienne obtenue chez l'être humain avec un timbre de 100 mcg/h, d'après une comparaison de l' ASC_{0-24h}), n'a été associée à aucune augmentation de la fréquence des tumeurs dans une étude d'une durée de deux ans sur le pouvoir carcinogène du fentanyl.

Toxicité subaiguë chez les rats

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

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

Toxicité subaiguë chez les chiens

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

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

Études sur l'irritation des tissus

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

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

Tératologie

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

Pouvoir mutagène

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

En l'absence d'activation, le fentanyl n'est pas génotoxique dans le test de mutation génétique sur lymphome de souris L5178Y. Toutefois, en présence d'activation, la fréquence des mutations observées avec des concentrations de fentanyl $\geq 37 \mu\text{g/mL}$ est supérieure à la fréquence observée avec les essais témoins; de telles concentrations sont environ 2000 fois supérieures aux taux plasmatiques observés en clinique avec l'utilisation du système transdermique de fentanyl.

RÉFÉRENCES

Études précliniques

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

Études cliniques

11. Allen GD, Meyer RA. An evaluation of the analgesic activity of meperidine and fentanyl. *Anesth. Progr.* 1973;20:72-75.
12. Ahmedzai S. and Brooks D, *et al.* Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. *J. Pain Symptom. Manage.* 1997; 13:254-261.
13. Andrews CJH, Prys-Roberts C. Fentanyl - a review. *Clin. Anesthesiol.* 1983;1 :97-122.
14. Caplan RA, Southam M. Transdermal drug delivery and its application to pain control. *Adv, Pain Res.* 1990;14:233-40.
15. Duthie DJR, Rowbotham DJ, Wyld R, Henderson PD, Nimmo WS. Plasma fentanyl Concentrations during transdermal delivery of fentanyl to surgical patients. *Br J Anaesth.* 1988;60:614-18.
16. Ferrari HA, Gorten RJ, Talton IH, Canent R, Goodrich JK. The action of droperidol and fentanyl on cardiac output and related hemodynamic parameters. *Southern Med. J.* 1974;67:49-53.
17. Foley K. The treatment of cancer pain. *NEJM* 1985;313(2):84-95.
18. Foley KM, In: *Cancer, Principles and Practice of Oncology*, 4th Ed., VT Devita, Jr., S Hellman, SA Rosenberg (Ed.). JB Lippincott Co., Philadelphia, pp. 2417-2448, 1993.
19. Gourlay GK, Cousins MJ. Strong analgesics in severe pain. *Drugs* 1984;28:79-91.
20. Holley FO, van Steennis CV. Postoperative analgesia with fentanyl: pharmacokinetics and pharmacodynamics of constant-rate i.v. and transdermal delivery. *Br. J. Anaesth.* 1988;60:608-613.
21. Jeal W and Benfield P. Transdermal fentanyl: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in pain control. *Drugs* 1997;53:109-138.
22. Miser AW, Narang PK, Dothage JA, Young RC, Sindelar W, Miser JS. Transdermal fentanyl for pain control in patients with cancer. *Pain* 1989;37:15-21.
23. Plezia PM, Kramer TH, Linford J, Hameroff SR. Transdermal fentanyl: pharmacokinetics and preliminary clinical evaluation. *Pharmacotherapy* 1989;9:2-9.
24. Schleimer R, Benjamine E, Eisele J, Henderson G. Radioimmunoassay of fentanyl pharmacokinetics in man. *Proc. Western Pharmacol. Soc.* 1976;19:237-238.

25. Simmonds MA, Blain C, Richenbacher J, Southam MA, Hershey MS. A new approach to the administration of opiates: TTS (fentanyl) in the management of pain in patients with cancer. *J, Pain Symptom Management* 1988;3(3):S 18.
26. Sokoll MD, Hoyt JL, Gergis SD. Studies in muscle rigidity, nitrous oxide and narcotic analgesic agents. *Anesth. Analg.* 1972;51: 16-20.
27. Stoelting RK, Gibbs RS, Creasser CS, Peterson C. Hemodynamic and ventilatory responses to fentanyl, fentanyl-droperidol and nitrous oxide in patients with acquired valvular heart disease. *Anesthesiology* 1975;2:3 19-324.
28. Tammisto T, Takki S, Tiokka P. A comparison of the circulatory effects in man of the analgesics fentanyl, pentazocine and pethidine. *Brit. J. Anaesth.* 1970;42:317-324.
29. Varvel JR, Shafer SL, Hwang SS, Coen PA, Stanski DR. Absorption characteristics of transdermally administered fentanyl. *Anesthesiology* 1989;70:928-34.
30. Woodroffe MA, Hays H. Fentanyl transdermal system. Pain management at home. *Can Fam Physician* 1997;43:268-272.
31. Allan L, Hays H, Jensen N-H, Le Polain de Waroux B, Bolt M, Donald R, Kalso E. Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and oral morphine in chronic non-cancer pain. *British Medical Journal* 2001; 322:1154-58.
32. Milligan K, Lanteri-Minet M, Borchert K, Helmers H, Donald R, Kress H-G, Adriaensen H, Moulin D, Jarvimaki V, Haazen L. Evaluation of long-term efficacy and safety of transdermal fentanyl in the treatment of chronic non-cancer pain. *Journal of Pain* 2001; 2(4): 197-204.
33. Parenteral Drug Therapy Manual, Vancouver General Hospital, Pharmaceutical Sciences Clinical Services.
34. Skater TL. Practice Guidelines for Transdermal Opioids in Malignant Pain. *Drugs*: 64 (23) 2629 – 2638, 2004.
35. Berdine HJ, Nesbit SA. Equianalgesic Dosing of Opioids. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*: 20 (4) 79 – 84, 2006.
36. Johnson BL, Gross J. Chapter 8, Pharmacological Treatment of Cancer Pain in *Handbook of Oncology Nursing*, Jones & Bartlett Publishers, 1998. p. 313 – 327.
37. Ripamont, C. Pharmacology of Opioid Analgesia: Clinical Principles in Cancer Pain: Assessment and Management, edited by Bruera E and Portenoy RK. Cambridge University Press, 2003. p. 124.

38. Monographie de DURAGESIC[®], Janssen Inc., 16 décembre 2019, numéro de contrôle : 232433.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DU PATIENT

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

^NTEVA-FENTANYL

système transdermique de fentanyl

Lisez attentivement les renseignements suivants avant de commencer à utiliser TEVA-FENTANYL et à chaque renouvellement d'ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé. Il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez de votre état de santé et de votre traitement à votre professionnel de la santé. Demandez-lui s'il a de nouveaux renseignements au sujet de TEVA-FENTANYL.

Mises en garde et précautions importantes

- **Même si vous utilisez le timbre TEVA-FENTANYL comme il vous a été prescrit, vous présentez des risques de toxicomanie, d'abus et de mésusage des opioïdes pouvant entraîner une surdose et provoquer la mort.**
- **La prise de TEVA-FENTANYL peut donner lieu à des troubles respiratoires potentiellement mortels, surtout en cas de non respect des directives d'emploi. Les bébés dont la mère prend des opioïdes durant l'allaitement ou en a pris pendant la grossesse sont à risque de problèmes respiratoires potentiellement mortels.**
- **Ne donnez jamais TEVA-FENTANYL à une autre personne. L'utilisation de ce médicament pourrait la tuer. Le fait de toucher le côté médicamenteux du timbre peut causer une surdose fatale chez les personnes à qui le médicament n'a pas été prescrit, en particulier les enfants. Évitez tout contact accidentel entre le timbre et d'autres personnes, surtout au moment de prendre un enfant dans vos bras ou de vous en occuper.**
- **Si vous avez pris TEVA-FENTANYL au cours de votre grossesse, à court ou à long terme, à des doses faibles ou élevées, votre bébé pourrait souffrir de symptômes de sevrage potentiellement mortels après sa naissance. Ces symptômes peuvent se manifester quelques jours après la naissance, voire jusqu'à 4 semaines après l'accouchement. Si votre bébé présente l'un des symptômes suivants :**
 - **changement de la respiration (p. ex. respiration faible, difficile ou rapide)**
 - **anormalement difficile à réconforter**
 - **tremblements**
 - **selles plus importantes, éternuements, bâillements, vomissements ou fièvre, consultez immédiatement un médecin.**
- **La prise de TEVA-FENTANYL en concomitance avec d'autres opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (y compris les drogues illicites) peut entraîner une somnolence grave, une diminution de la vigilance, des problèmes respiratoires, le coma ou la mort.**

Quelles sont les raisons d'utiliser TEVA-FENTANYL?

TEVA-FENTANYL est un médicament utilisé pour la prise en charge à long terme de la douleur lorsque :

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

N'UTILISEZ PAS TEVA-FENTANYL (« au besoin ») pour soulager une douleur que vous ne ressentez qu'à l'occasion.

Comment TEVA-FENTANYL agit-il?

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

Qu'est-ce que TEVA-FENTANYL?

TEVA-FENTANYL est un timbre adhésif mince, rectangulaire, qui se place sur la peau. TEVA-FENTANYL libère un médicament opioïde appelé fentanyl qui pénètre la peau de façon continue et entre dans la circulation sanguine pour maîtriser vos douleurs jour et nuit.

Que pouvez-vous attendre de TEVA-FENTANYL?

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

Bien que la plupart des patients obtiennent un soulagement suffisant de la douleur avec TEVA-FENTANYL, votre douleur peut varier et vous pourriez parfois avoir des poussées de douleur. Cela n'est pas inhabituel. En pareil cas, votre médecin pourra vous prescrire des analgésiques supplémentaires.

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

Suivez toujours à la lettre les instructions de votre médecin et demandez-lui conseil avant de changer ou d'arrêter votre traitement par TEVA-FENTANYL.

Quels sont les ingrédients de TEVA-FENTANYL?

Ingrédient médicinal : fentanyl

Ingrédients non médicinaux :

- *Revêtement protecteur pelable* : Pellicule de polyéthylènetéréphthalate (PET ou PETP).
- *Enveloppe externe* : Endos en papier d'aluminium.
- *Matrice autoadhésive contenant le médicament* : Polybutyltitanate et DuroTak®.

TEVA-FENTANYL est offert sous les formes pharmaceutiques suivantes :

TEVA-FENTANYL est un timbre transdermique offert en cinq teneurs : 2,063 mg, 4,125 mg, 8,25 mg, 12,375 mg et 16,5 mg de fentanyl par timbre, libérant 12,5, 25, 50, 75 et 100 mcg de fentanyl par heure respectivement, pendant 72 heures.

N'utilisez pas TEVA-FENTANYL si :

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

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser le timbre TEVA-FENTANYL, afin d'éviter les effets secondaires et d'utiliser le médicament correctement. Mentionnez tous vos problèmes de santé à votre professionnel de la santé, notamment si :

- vous avez d'autres problèmes médicaux (comme une maladie du cœur, des poumons, du cerveau, du foie ou des reins);
- vous avez déjà eu une apnée du sommeil ou si une personne de votre entourage a remarqué que vous vous arrêtez de respirer de temps en temps pendant votre sommeil;
- vous avez une maladie grave des reins ou du foie;
- vous avez des problèmes de pancréas;
- vous avez une blessure à la tête ou une tumeur cérébrale;
- vous ou un membre de votre famille avez des antécédents d'abus de drogues illicites, de médicaments d'ordonnance ou d'alcool;
- vous souffrez de constipation chronique grave;
- vous souffrez de migraines.

Autres mises en garde à connaître :

Conduite automobile et utilisation de machines : Attendez de voir comment vous réagissez à **TEVA-FENTANYL** avant d'entreprendre des tâches qui nécessitent une vigilance particulière. En effet, **TEVA-FENTANYL** peut causer :

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

Habituellement, ces effets peuvent survenir lors de la première dose ou lors d'une augmentation de la dose.

Trouble de la grande surrénale : Il se pourrait qu'un trouble de la glande surrénale appelé insuffisance surrénale survienne. Le cas échéant, cela signifie que certaines hormones ne sont pas produites en quantités suffisantes par vos glandes surrénales. Vous pourriez alors éprouver des symptômes tels que :

- nausées et vomissements;
- sensation de fatigue, de faiblesse ou d'étourdissement;
- diminution de l'appétit.

Le risque de problèmes de glande surrénale est plus élevé si vous prenez des opioïdes depuis plus d'un mois. Votre médecin pourrait faire des examens, vous donner un autre médicament, ou réduire graduellement votre dose de **TEVA-FENTANYL** jusqu'à ce que vous n'en preniez plus.

Syndrome sérotoninergique : **TEVA-FENTANYL** peut causer un syndrome sérotoninergique, affection rare mais potentiellement mortelle qui peut entraîner de graves perturbations dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Un syndrome sérotoninergique peut se produire si vous prenez **TEVA-FENTANYL** avec certains antidépresseurs ou médicaments contre la migraine.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique comprennent les manifestations suivantes :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhées, nausées, vomissements;
- tremblements, secousses, contractions ou raideurs musculaires, réflexes exagérés, perte de coordination;
- accélération de la fréquence cardiaque, variations de la tension artérielle;
- confusion, agitation, hallucinations, changements d'humeur, perte de conscience et coma.

Fonction sexuelle et reproduction : L'utilisation prolongée d'opioïdes peut entraîner une diminution des taux d'hormones sexuelles et de la libido (désir sexuel), une dysfonction érectile ou l'infertilité.

Fièvre / Exposition à des sources de chaleur

Lorsque la température est élevée, la quantité de fentanyl libérée dans l'organisme peut être plus importante. Si vous avez de la fièvre, communiquez avec votre médecin pour qu'il puisse ajuster votre dose en conséquence. La dose de fentanyl libérée peut également augmenter en cas d'exposition directe à une source de chaleur.

Vous ne devez pas exposer la région du timbre à des **sources de chaleur** comme les coussins chauffants, les couvertures électriques, les lits d'eau chauffants, les lampes à rayons infrarouges,

les saunas, les bains à remous chauds, l'exposition prolongée au soleil, etc., car le médicament pourrait de ce fait passer plus facilement à travers la peau et entraîner ainsi un surdosage. La fièvre pourrait avoir le même effet.

Tolérance

TEVA-FENTANYL peut entraîner une tolérance après un usage prolongé. Il est donc possible que votre médecin vous prescrive une dose de TEVA-FENTANYL plus élevée après quelque temps, afin d'obtenir les mêmes résultats qu'au début du traitement.

Dépendance

Il est possible que vous développiez une dépendance à TEVA-FENTANYL (**fentanyl**) après un usage à long terme. Parlez-en avec votre médecin.

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

Les produits suivants pourraient interagir avec TEVA-FENTANYL :

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

Les patients qui utilisent TEVA-FENTANYL ne doivent pas consommer de jus de pamplemousse, car cela pourrait aggraver les effets secondaires.

Comment utiliser le timbre TEVA-FENTANYL :

TEVA-FENTANYL ne doit être utilisé que sur la peau.

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

Ne pas :

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

Dose de départ habituelle chez l'adulte

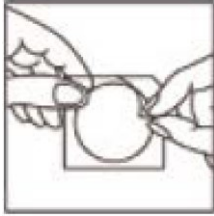
Vous devriez déjà être traité par un autre médicament opioïde puissant avant de commencer à utiliser le timbre TEVA-FENTANYL.

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

Votre médecin déterminera la teneur de TEVA-FENTANYL qui répond le mieux à vos besoins particuliers. Ne modifiez pas votre dose sans consulter d'abord votre médecin. Chaque timbre peut être utilisé pendant une période maximale de 72 heures (3 jours). La prise de doses plus élevées peut entraîner davantage d'effets secondaires et augmente le risque de surdosage.

Comment appliquer TEVA-FENTANYL

Étape 1.



Chaque timbre est scellé dans sa pochette protectrice. Ne retirez pas le timbre de sa pochette avant d'être prêt à l'utiliser. Quand vous êtes prêt, déchirez la pochette à partir du coin entaillé.

Étape 2.



Un revêtement protecteur rigide protège le côté adhésif du timbre qui sera appliqué sur votre peau. Tenez cette pellicule par le bord et détachez-la du timbre. Évitez de toucher à la partie collante du timbre. Débarrassez-vous de l'enveloppe.

Étape 3.



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

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

Si le timbre se détache avant trois jours (72 heures), jetez-le (voir la section « **Comment se débarrasser du timbre TEVA-FENTANYL** ») et appliquez un timbre de la même dose à un endroit différent sur votre peau. Cela pourrait entraîner une hausse de la concentration sérique. Le patient devra donc être surveillé étroitement. Informez le médecin que le premier timbre s'est décollé et ne remplacez pas le nouveau timbre avant que trois jours (72 heures) se soient écoulés depuis son application (ou selon les directives de votre médecin).

Étape 4.

Une fois le timbre en place, lavez-vous les mains, à l'eau seulement.

Étape 5.

Des étiquettes spéciales sont fournies pour vous aider à vous rappeler quand vous avez mis votre timbre en place. Après avoir mis le timbre, inscrivez la date et l'heure sur une étiquette, puis apposez cette étiquette sur le timbre. Gardez la carte pour y référer. Montrez la carte à tout médecin ou professionnel de la santé qui vous donne des soins pour qu'ils sachent que vous prenez TEVA-FENTANYL.

Un exemple de cette étiquette spéciale de suivi est illustré ci-dessous :

Panneau avant :

Panneau arrière :

Étape 6.

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

L'eau et TEVA-FENTANYL

Vous pouvez vous baigner, nager ou prendre une douche quand vous portez TEVA-FENTANYL. Si le timbre se détache, jetez-le de manière appropriée (voir la section « **Comment se débarrasser du timbre TEVA-FENTANYL** ») et appliquez-en un nouveau à un endroit différent de votre peau, en vous assurant que le nouvel endroit choisi est bien sec. Informez votre

médecin que le timbre s'est décollé. Notez l'heure à laquelle vous avez appliqué le nouveau timbre, et changez-le uniquement après le nombre d'heures requis.

Dose oubliée

Si un timbre est laissé en place au-delà de trois jours (72 heures), enlevez-le et appliquez-en un nouveau en suivant les indications données ci-dessus (voir la section « **Comment utiliser le timbre TEVA-FENTANYL** »).

Interruption du traitement par TEVA-FENTANYL

Ne mettez pas fin à votre traitement par TEVA-FENTANYL subitement, car cela pourrait occasionner des effets secondaires indésirables comme des nausées, des vomissements, de la diarrhée, de l'anxiété et des tremblements. Votre médecin pourra vous indiquer la meilleure façon de cesser l'emploi de TEVA-FENTANYL.

Renouvellement d'une ordonnance de TEVA-FENTANYL

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TEVA-FENTANYL?

Lorsque vous utilisez le timbre TEVA-FENTANYL, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne figurent pas sur la liste ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires qui pourraient se manifester sont :

- Somnolence, insomnie
- Étourdissements, évanouissements
- Nausées, vomissements, manque d'appétit, bouche sèche
- Maux de tête
- Problèmes de vision
- Faiblesse, manque de coordination
- Démangeaisons, urticaire ou inflammation
- Irritations cutanées (amincissement ou rougeur de la peau; ulcère où le timbre était appliqué)
- Transpiration
- Constipation
- Confusion
- Voir, ressentir, entendre ou sentir des choses qui n'existent pas (hallucinations)
- Dépression
- Baisse du taux d'oxygène dans le sang
- Interruption momentanée de la respiration pendant le sommeil

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

Symptômes de sevrage des opioïdes

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

Lorsque vous commencez à utiliser le timbre TEVA-FENTANYL, renseignez-vous auprès de votre médecin ou de votre pharmacien au sujet des mesures à prendre pour prévenir la constipation.

Surdosage

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

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

<p>Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de TEVA-FENTANYL, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.</p>
--

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

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné dans le présent document ou si un symptôme ou un malaise s'aggrave et vous empêche de poursuivre vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

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

Conservation

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

Gardez TEVA-FENTANYL dans sa pochette protectrice jusqu'à ce que vous soyez prêt à l'utiliser. Conservez TEVA-FENTANYL à une température entre 15 °C et 30 °C (86 °F). N'oubliez pas que, par temps ensoleillé, la température à l'intérieur de votre voiture peut être nettement supérieure à 30 °C. Ne portez pas la pochette dans votre poche, car elle pourrait atteindre la température de votre corps (36 °C).

Gardez TEVA-FENTANYL hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie.

Comment se débarrasser du timbre TEVA-FENTANYL

Avant d'appliquer un nouveau timbre TEVA-FENTANYL, retirez celui que vous portez. Pliez-le en deux de sorte que son côté adhésif adhère à lui-même. Si la couche adhésive du médicament entre accidentellement en contact avec la peau, la région atteinte doit être lavée à l'eau claire. Un timbre usagé de TEVA-FENTANYL peut être très dangereux et même causer la mort d'un bébé, d'un enfant, d'un animal de compagnie et même celle d'un adulte à qui ce médicament n'a pas été prescrit, car il renferme encore une quantité considérable de médicament.

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

Après avoir retiré le timbre, lavez-vous les mains, à l'eau seulement.

Débarassez-vous de tous les timbres non utilisés qui restent après le traitement dès qu'ils ne sont plus requis. Retirez les timbres de leur pochette et enlevez le revêtement protecteur. Pliez les timbres en deux et retournez-les à la pharmacie en vue d'une élimination appropriée.

Sécurité et manipulation

TEVA-FENTANYL est présenté dans une enveloppe scellée, afin que la matrice autoadhésive contenant le médicament n'entre pas en contact avec les mains ou d'autres parties du corps. En cas de contact accidentel avec la peau, lavez la surface exposée à grande eau. N'utilisez pas de savon, d'alcool ou d'autres solvants, car ces produits peuvent favoriser la pénétration du médicament dans la peau.

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

Pour en savoir plus au sujet de TEVA-FENTANYL :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament à l'intention du patient, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (<http://www.tevacanada.com>), en téléphonant au 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Ce dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 10 juin 2022