

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

FENTORA^{MC}

Comprimés effervescents de fentanyl pour administration gingivale/sublinguale

Comprimés effervescents pour administration gingivale/sublinguale
contenant 100 mcg, 200 mcg, 400 mcg, 600 mcg ou 800 mcg de fentanyl (sous forme de citrate
de fentanyl); administration gingivale/sublinguale

Analgésique opioïde

Teva Canada Limitée
Toronto, Ontario M1B 2K9

Date d'autorisation initiale :
Le 21 novembre 2013

Date de révision :
Le 27 juin 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 271126

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

| | |
|--|---------|
| 7 Mises En Garde et Précautions, Généralités, Neurologie | 06/2023 |
|--|---------|

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

| | |
|---|-----------|
| MODIFICATIONS IMPORTANTES apportées récemment à L'ÉTIQUETTE..... | 2 |
| TABLEAU DES MATIÈRES..... | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 4 |
| 1 INDICATIONS..... | 4 |
| 1.1 Enfants..... | 4 |
| 1.2 Personnes âgées..... | 5 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS..... | 5 |
| 3 ENCADRÉ SUR LES « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »..... | 6 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 9 |
| 4.1 Considérations posologiques..... | 9 |
| 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique..... | 10 |
| 4.4 Administration..... | 14 |
| 5 SURDOSAGE..... | 15 |
| 6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT..... | 17 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... | 18 |
| 7.1 Populations particulières..... | 25 |
| 7.1.1 Femmes enceintes..... | 25 |
| 7.1.2 Travail, accouchement et allaitement..... | 27 |
| 7.1.3 Enfants..... | 27 |
| 7.1.4 Personnes âgées..... | 27 |
| 7.1.5 Patients atteints d'insuffisance hépatique..... | 28 |
| 7.1.6 Patients atteints d'insuffisance rénale..... | 28 |
| 7.1.7 Patients atteints de maladie biliaire ou pancréatique..... | 28 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES..... | 28 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 8.1 | Aperçu des effets indésirables du médicament | 28 |
| 8.2 | Effets indésirables du médicament observés dans les essais cliniques | 29 |
| 8.3 | Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques sur le médicament | 33 |
| 8.5 | Effets indésirables observés après la mise en marché | 35 |
| 9 | INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 35 |
| 9.1 | Interactions médicamenteuses graves | 35 |
| 9.2 | Aperçu des interactions médicamenteuses | 36 |
| 9.3 | Interactions médicament-comportement..... | 37 |
| 9.4 | Interactions médicament-médicament..... | 37 |
| 9.5 | Interactions médicament-aliments | 41 |
| 9.6 | Interactions médicament-plante médicinale | 42 |
| 9.7 | Interactions médicament-épreuves de laboratoire | 42 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 42 |
| 10.1 | Mode d'action..... | 42 |
| 10.2 | Pharmacodynamie..... | 42 |
| 10.3 | Pharmacocinétique..... | 45 |
| 11 | CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT | 48 |
| 12 | INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 49 |
| | PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 50 |
| 13 | RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 50 |
| 14 | ESSAIS CLINIQUES..... | 51 |
| 14.1 | Plan des essais et démographie des études | 51 |
| 14.2 | Résultats des études..... | 53 |
| 15 | MICROBIOLOGIE..... | 55 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE | 56 |
| | RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT..... | 60 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

FENTORA (comprimés effervescents gingivaux/sublinguaux de fentanyl) est indiqué uniquement pour la prise en charge des accès douloureux transitoires chez les patients cancéreux de 18 ans ou plus, qui reçoivent déjà un traitement opioïde en continu contre une douleur cancéreuse chronique de base et qui ont acquis une tolérance à ce traitement.

Pour être considéré comme ayant acquis une tolérance aux opioïdes, le patient doit prendre au moins 60 mg/jour de morphine par voie orale ou une dose quotidienne équianalgésique d'un autre opioïde oral depuis au moins une semaine (voir [3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Chez un patient qui entreprend un traitement par FENTORA, la dose initiale doit être de 100 mcg et être ajustée progressivement (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Ce produit **ne doit pas** être utilisé chez les patients n'ayant pas de tolérance acquise aux opioïdes, car son administration, peu importe la dose, expose le patient qui ne suit pas déjà un traitement opioïde au long cours à un risque de mortalité et de dépression respiratoire pouvant menacer le pronostic vital. C'est ce qui explique pourquoi FENTORA est contre-indiqué pour le soulagement de la douleur aiguë ou postopératoire, y compris les céphalées, la migraine, la douleur dentaire et la douleur prise en charge au service des urgences.

Remarque : FENTORA est contre-indiqué en cas de douleur postopératoire, quelle qu'elle soit, y compris la douleur cancéreuse postopératoire, si le patient n'a pas déjà acquis une tolérance aux opioïdes. L'ajout de la précision « non cancéreuse » pourrait prêter à confusion, car elle pourrait vouloir dire que FENTORA peut être employé pour soulager la douleur postopératoire après une chirurgie anticancéreuse ou encore après une intervention visant à soulager la douleur cancéreuse, deux situations possibles chez le patient n'ayant pas de tolérance acquise aux opioïdes. En soi, le terme « postopératoire » implique que la douleur est imputable à la chirurgie et non au cancer.

FENTORA doit être prescrit uniquement aux patients cancéreux ayant acquis une tolérance aux opioïdes, et seulement par des professionnels de la santé bien informés et rompus à l'emploi des opioïdes dans le traitement de la douleur cancéreuse.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de FENTORA dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Les résultats d'études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées indiquent que l'innocuité et l'efficacité du médicament varient avec l'âge (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)). Les doses établies après ajustement posologique chez les plus de 65 ans étaient en général légèrement inférieures à celles des patients plus jeunes.

Les patients de plus de 65 ans ont rapporté certains effets indésirables, en particulier des vomissements, de la constipation et des douleurs abdominales, à une fréquence légèrement plus élevée. Il faut donc ajuster la posologie de FENTORA avec prudence chez les patients âgés afin que le traitement soit efficace tout en ayant le moins de risques possible.

De façon générale, il convient d'être prudent lorsqu'on choisit la dose pour le traitement d'un patient âgé, étant donné la fréquence accrue d'altération des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque et la présence d'affections ou de traitements concomitants dans cette population (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Patients n'ayant pas de tolérance acquise aux opioïdes (pour le soulagement de la douleur aiguë ou postopératoire, incluant les céphalées, la migraine, la douleur dentaire et la douleur prise en charge au service des urgences);
- Patients qui présentent une hypersensibilité à la substance active, le citrate de fentanyl, à d'autres analgésiques opioïdes ou à l'un des ingrédients de la préparation. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) de la présente monographie de produit. Des cas d'hypersensibilité et d'anaphylaxie ont été signalés en association avec l'emploi de présentations de fentanyl pour absorption buccale transmuqueuse;
- Patients qui présentent une occlusion gastro-intestinale mécanique avérée ou soupçonnée (p. ex. occlusion ou sténose intestinales) ou toute autre affection modifiant le transit intestinal (p. ex. iléus de tout type);
- Patients qui présentent un abdomen aigu soupçonné (p. ex. appendicite ou pancréatite aiguës);

- Patients atteints d'asthme bronchique aigu ou grave, d'une maladie pulmonaire obstructive chronique ou d'un état de mal asthmatique;
- Patients atteints d'une dépression respiratoire grave, d'une élévation de la concentration de dioxyde de carbone dans le sang ou d'un cœur pulmonaire;
- Patients présentant un alcoolisme aigu, un delirium tremens ou des troubles convulsifs;
- Patients ayant une grave dépression du SNC, une augmentation de la pression céphalorachidienne ou intracrânienne ou un traumatisme crânien;
- Patients qui prennent un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) (ou qui ont suivi un tel traitement dans les 14 jours précédents).

3 ENCADRÉ SUR LES « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Sélection appropriée des patients

- **FENTORA (comprimés effervescents gingivaux/sublinguaux de fentanyl) doit être prescrit uniquement aux patients cancéreux ayant acquis une tolérance aux opioïdes, et seulement par des professionnels de la santé bien informés et rompus à l'emploi des opioïdes dans le traitement de la douleur cancéreuse.**
- **FENTORA est un analgésique opioïde indiqué uniquement pour la prise en charge des accès douloureux transitoires chez les patients cancéreux de 18 ans ou plus, qui reçoivent déjà un traitement opioïde en continu contre une douleur cancéreuse chronique de base et qui ont acquis une tolérance à ce traitement.** Pour être considérés comme ayant acquis une tolérance aux opioïdes, les patients doivent prendre au moins 60 mg/jour de morphine orale, au moins 25 mcg/h de fentanyl transdermique, au moins 30 mg/jour d'oxycodone orale, au moins 8 mg/jour d'hydromorphone orale, au moins 25 mg/jour d'oxymorphone orale ou une dose quotidienne équianalgésique d'un autre opioïde depuis au moins une semaine.
- **FENTORA est contre-indiqué chez les patients n'ayant pas de tolérance acquise aux opioïdes, y compris ceux qui prennent des opioïdes par intermittence, au besoin (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).**
- **Les produits à base de fentanyl conçus pour le soulagement des accès douloureux transitoires, incluant FENTORA, ne doivent pas être employés chez les patients**

recevant des agonistes partiels des récepteurs opioïdes, comme la buprénorphine, ou des agents ayant certains effets opioïdes, comme le tramadol (voir [9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament](#)).

Toxicomanie, usage abusif et usage inapproprié

- FENTORA pose un risque de toxicomanie opioïde, d'usage abusif et d'usage inapproprié du médicament qui peut entraîner un surdosage et le décès. Le risque auquel le patient est exposé doit être évalué avant la prescription de FENTORA, et tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière visant à déceler ces comportements ou ces états (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). FENTORA doit être conservé de façon sécuritaire de façon à éviter le vol et le mauvais usage du médicament.

Dépression respiratoire susceptible de mettre la vie en danger : SURDOSE

- Une dépression respiratoire mortelle est survenue durant un traitement par FENTORA, notamment chez des patients qui avaient reçu une dose inadéquate ou n'avaient pas de tolérance acquise aux opioïdes. Le remplacement d'une autre présentation de fentanyl par FENTORA peut entraîner un surdosage mortel.
- Les bébés qui y sont exposés durant la grossesse ou par le biais du lait maternel risquent une dépression respiratoire potentiellement mortelle durant l'accouchement ou l'allaitement. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance de la dépression respiratoire, en particulier lors de l'instauration du traitement par FENTORA ou après une augmentation de la dose.
- Étant donné le risque de dépression respiratoire, FENTORA est contre-indiqué pour le soulagement de la douleur aiguë ou postopératoire, y compris les céphalées, la migraine, la douleur dentaire et la douleur prise en charge au service des urgences, chez les patients n'ayant pas de tolérance acquise aux opioïdes.
- Des précautions particulières doivent accompagner l'administration de FENTORA. Les patients doivent attendre au moins 4 heures avant de prendre une autre dose, même si l'accès douloureux transitoire persiste (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- L'emploi concomitant de FENTORA et d'inhibiteurs modérés ou puissants de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) peut entraîner une hausse des concentrations plasmatiques de fentanyl et causer une dépression respiratoire potentiellement mortelle (voir [9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament](#)).

Exposition accidentelle

- L'ingestion accidentelle même d'une seule dose de FENTORA, tout particulièrement par un enfant, peut entraîner un surdosage mortel de fentanyl (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [Élimination](#), pour les instructions relatives à l'élimination adéquate du médicament).

Syndrome de sevrage opioïde néonatal

- L'utilisation maternelle prolongée de FENTORA durant la grossesse peut entraîner un syndrome de sevrage opioïde néonatal, qui peut menacer le pronostic vital (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Interaction avec l'alcool

- L'ingestion concomitante d'alcool et de FENTORA doit être évitée, car elle pourrait avoir des effets additifs dangereux et entraîner une atteinte grave ou la mort (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Erreurs de médication

- Lorsque FENTORA est prescrit en remplacement d'une autre présentation transmuqueuse de fentanyl, il ne faut pas établir la dose selon un rapport de mcg : mcg. Les patients déjà sous opioïdes pour le soulagement des accès douloureux transitoires DOIVENT entreprendre le traitement par FENTORA à la dose de 100 mcg.
- Quelle que soit la dose d'opioïde utilisée contre la douleur cancéreuse de base, le traitement par FENTORA doit être amorcé à la dose de 100 mcg, laquelle sera ajustée par la suite (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- On ne doit pas remplacer une autre présentation de fentanyl par FENTORA lors de l'exécution de l'ordonnance. Le profil pharmacocinétique de FENTORA présente des différences substantielles par rapport à celui d'autres produits à base de fentanyl, différences qui se traduisent par des variations cliniquement importantes de l'ampleur de l'absorption du fentanyl. Le remplacement de toute autre présentation de fentanyl par FENTORA pourrait donc se solder par un surdosage mortel. FENTORA N'EST PAS la version générique d'une autre préparation de fentanyl.
- Les patients et les soignants doivent être avisés que la quantité de médicament contenue dans FENTORA peut être mortelle pour les enfants, les personnes à qui il n'est pas destiné et celles qui n'ont pas de tolérance acquise aux opioïdes. Il faut garder le produit hors de la vue et de la portée des enfants, et éliminer comme il se doit les unités alvéolées ouvertes.

- De plus, il faut renseigner les patients sur les risques associés à la prise d'opioïdes, tels que les risques de surdose mortelle.

Risques associés à l'administration concomitante de FENTORA et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC

- L'administration concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool) peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma ou le décès (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).
 - Réserver l'utilisation concomitante de FENTORA et d'une benzodiazépine ou d'un autre dépresseur du SNC aux patients chez lesquels les autres options thérapeutiques ne sont pas envisageables.
 - Limiter les posologies des médicaments et la durée du traitement concomitant au minimum nécessaire.
 - Surveiller les patients qui suivent un tel traitement concomitant afin de déceler tout signe ou symptôme de dépression respiratoire ou de sédation.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- FENTORA (comprimés effervescents gingivaux/sublinguaux de fentanyl) est indiqué uniquement pour la prise en charge des accès douloureux transitoires chez les patients cancéreux de 18 ans ou plus, qui reçoivent déjà un traitement opioïde en continu contre la douleur cancéreuse chronique de base et qui ont acquis une tolérance à ce traitement. Pour être considérés comme ayant acquis une tolérance aux opioïdes, les patients doivent prendre au moins 60 mg/jour de morphine orale, au moins 25 mcg/h de fentanyl transdermique, au moins 30 mg/jour d'oxycodone orale, au moins 8 mg/jour d'hydromorphone orale, au moins 25 mg/jour d'oxymorphone orale ou une dose quotidienne équianalgésique d'un autre opioïde depuis au moins une semaine.
- Ajuster individuellement la dose de FENTORA de manière à procurer au patient une analgésie adéquate tout en maintenant les effets indésirables à un niveau tolérable (voir [4.2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

- Il importe de toujours laisser le moins possible de comprimés de différentes teneurs à la disposition du patient pour éviter les erreurs et un éventuel surdosage.
- La dose unitaire maximale ne doit pas dépasser 800 mcg. FENTORA doit être pris UNE SEULE FOIS par accès douloureux transitoire d'origine cancéreuse. Autrement dit, le patient ne peut pas prendre plus d'une dose au cours d'un même accès.
- Si FENTORA *ne soulage pas efficacement* la douleur, le patient peut avoir recours à un médicament de secours (autre que FENTORA) après 30 minutes, suivant les consignes d'un professionnel de la santé.
- Les patients DOIVENT attendre au moins 4 heures avant de prendre une autre dose de FENTORA pour traiter un nouvel accès douloureux transitoire.
- FENTORA doit servir à soulager un maximum de quatre accès douloureux transitoires par jour. Si le patient en a quotidiennement plus de quatre, la dose d'opioïde qu'il prend en continu contre la douleur chronique devrait être réévaluée.

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

- **Enfants** : L'indication d'utilisation chez les enfants n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [7.1.3 Enfants](#)).
- **Adultes** : FENTORA n'est pas bioéquivalent aux autres produits à base de fentanyl. Il ne faut donc pas faire passer les patients d'un à l'autre en établissant la dose en microgrammes selon un rapport de 1:1. (Remarque : cela s'applique aux présentations orales, transdermiques et parentérales de fentanyl.) Chez un patient qui entreprend un traitement par FENTORA, la dose initiale doit être de 100 mcg et être ajustée progressivement. La dose unique maximale ne doit pas dépasser 800 mcg.

Recommandations posologiques

- Dose initiale

Tous les patients **DOIVENT** entreprendre le traitement par FENTORA à la dose de 100 mcg.

- Ajustement posologique

L'ajustement de la dose est la clé de la réussite du traitement analgésique opioïde. L'optimisation adéquate des doses adaptées au soulagement de la douleur du patient doit viser l'administration de la plus faible dose permettant d'atteindre l'objectif thérapeutique global, soit le soulagement approprié de la douleur sans effets secondaires intolérables.

La dose d'entretien quotidienne d'opioïde administrée pour soulager la douleur cancéreuse chronique ne suffit pas à prédire la dose de FENTORA, laquelle **DOIT** être déterminée par ajustement posologique.

L'ajustement posologique doit toujours être fondé sur la réponse clinique du patient.

- Ajustement ou réduction de la dose

Une dépendance physique, s'accompagnant ou non d'une dépendance psychologique, tend à se produire lors de l'administration chronique d'opioïdes tels que FENTORA. Des symptômes de sevrage (état de manque) peuvent se produire lors d'un arrêt brutal du traitement. Ces symptômes peuvent inclure des douleurs musculaires, de la diarrhée, de la chair de poule, une perte d'appétit, des nausées, de la nervosité ou de l'agitation, un écoulement nasal, des éternuements, des tremblements ou des frissons, des crampes d'estomac, de la tachycardie, des troubles du sommeil, une augmentation inhabituelle de la sudation, des palpitations, une fièvre inexplicée, de la faiblesse et des bâillements.

Les patients sous traitement prolongé devraient subir un sevrage progressif du médicament lorsque ce dernier n'est plus nécessaire pour maîtriser leur douleur. Ces symptômes de sevrage sont habituellement de faible intensité chez les patients ayant reçu un traitement adéquat par des analgésiques opioïdes et ayant effectué un sevrage progressif du médicament (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Le sevrage progressif doit être personnalisé, et doit se dérouler sous supervision médicale.

Le médecin prescripteur doit surveiller de près l'état du patient dès la première dose et augmenter cette dernière jusqu'à ce qu'elle soit efficace contre la douleur sans causer d'effets indésirables intolérables. Les patients devraient noter leur utilisation de FENTORA au fil de plusieurs accès douloureux transitoires et en discuter avec leur médecin pour déterminer si un ajustement posologique s'impose.

Les patients qui ont besoin d'une dose plus forte pourront prendre deux comprimés dosés à 100 mcg chacun (à placer de part et d'autre de la cavité buccale) lors d'un prochain accès douloureux transitoire. S'ils n'obtiennent toujours pas le soulagement

escompté, on pourra leur demander de placer deux comprimés dosés à 100 mcg de chaque côté de la cavité buccale (pour un total de quatre comprimés). L'ajustement posologique se fera par multiples de 200 mcg pour les doses supérieures à 400 mcg (600 et 800 mcg). Les patients ne doivent pas prendre plus de quatre comprimés à la fois. **La dose de FENTORA ne doit pas dépasser 800 mcg.**

Au terme de l'ajustement posologique, le patient pourra demander une ordonnance de FENTORA à la dose efficace établie (100, 200, 400, 600 ou 800 mcg, selon le cas), en prévision des prochains accès douloureux transitoires.

Pour réduire le risque de surdosage pendant l'ajustement posologique, les patients ne devraient avoir en leur possession que des comprimés FENTORA d'une seule teneur à la fois.

Si FENTORA *ne soulage pas efficacement* la douleur, le patient peut avoir recours à un médicament de secours (autre que FENTORA, après 30 minutes), suivant les consignes d'un professionnel de la santé.

- Dose d'entretien

Une fois la dose efficace établie, les patients ne doivent prendre qu'**UN SEUL** comprimé FENTORA de teneur appropriée par accès douloureux transitoire.

Les patients DOIVENT attendre au moins 4 heures avant de prendre une autre dose de FENTORA pour traiter un nouvel accès douloureux transitoire.

Si FENTORA *ne soulage pas efficacement* la douleur, le patient peut avoir recours à un médicament de secours (autre que FENTORA, après 30 minutes), suivant les consignes d'un professionnel de la santé.

Un ajustement posologique peut s'imposer chez certains patients. En règle générale, la dose de FENTORA devrait être augmentée uniquement si le patient n'obtient plus un soulagement adéquat après plusieurs accès douloureux transitoires de suite.

Si le patient a quotidiennement plus de quatre accès douloureux transitoires, la dose d'opioïde qu'il prend en continu contre la douleur chronique devrait être réévaluée.

- Arrêt du traitement

Chez les patients qui doivent cesser complètement de prendre des opioïdes, il faut envisager une diminution graduelle de la dose la plus récente de FENTORA pour éviter que l'arrêt subit du traitement entraîne d'éventuels symptômes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Pour autant que les patients poursuivent leur traitement opioïde de fond contre la douleur chronique, le traitement par FENTORA peut généralement être interrompu sur-le-champ s'il n'est plus requis pour le soulagement des accès douloureux transitoires.

Une dépendance physique, accompagnée ou non d'une dépendance psychologique, a tendance à survenir lors de l'administration chronique d'opioïdes, y compris FENTORA. Des symptômes de sevrage (abstinence) peuvent apparaître à la suite de l'arrêt soudain du traitement. Ces symptômes peuvent comprendre : douleur généralisée, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, écoulement nasal, éternuements, tremblements ou frissons, crampes abdominales, tachycardie, difficulté à dormir, augmentation inhabituelle de la transpiration, palpitations, fièvre inexpliquée, faiblesse et bâillements.

Il faut aviser les patients que le fait de réduire ou de cesser leur traitement par des opioïdes diminue leur tolérance à ces médicaments. Si le traitement doit être réinstauré, il faut amorcer le nouveau traitement à la plus petite dose possible pour ensuite procéder à un ajustement posologique afin d'éviter une surdose (voir [4.2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Dose initiale et Ajustement posologique](#)).

- **Personnes âgées :** En général, il faut faire preuve de prudence lors du choix de la dose chez les personnes âgées, celle-ci devant tenir compte de la fréquence plus élevée de diminution des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque, ainsi que de la présence de maladies concomitantes et de l'emploi d'autres médicaments. Les doses de FENTORA établies après ajustement posologique chez les plus de 65 ans étaient en général légèrement inférieures à celles des patients plus jeunes. Les patients de plus de 65 ans ont rapporté certains effets indésirables, en particulier des vomissements, de la constipation et des douleurs abdominales, à une fréquence légèrement plus élevée. Il faut donc ajuster la posologie de FENTORA avec prudence chez les patients âgés afin que le traitement soit efficace tout en ayant le moins de risques possible (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).
- **Insuffisance hépatique ou rénale :** FENTORA doit être administré avec prudence en présence de dysfonctionnement hépatique ou rénal. L'effet d'une atteinte hépatique ou rénale sur la pharmacocinétique du principe actif n'a pas été établi. Cependant, la présence d'une maladie hépatique ou rénale diminue la clairance du fentanyl après administration intraveineuse, en raison d'une altération de la clairance métabolique et de la liaison aux protéines plasmatiques. Par conséquent, après l'administration de FENTORA, l'insuffisance hépatique et l'insuffisance rénale peuvent toutes deux accroître la biodisponibilité de la dose ingérée et réduire la clairance générale, ce qui peut se traduire par une augmentation et une prolongation des effets opioïdes du médicament. Il faut donc

user de prudence lors de l'ajustement posologique du médicament chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale modérée ou grave.

- **Groupes présentant un risque particulier** : Le fentanyl doit être administré avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme et de toxicomanie et à dose réduite chez les patients affaiblis, ainsi que chez les patients dont la fonction respiratoire est gravement altérée, atteints de la maladie d'Addison, d'hypothyroïdie, de myxœdème, de psychose toxique, d'hypertrophie de la prostate ou d'un rétrécissement de l'urètre.

4.4 Administration

- **Pour ouvrir la plaquette alvéolée**

1. Aviser les patients de n'ouvrir l'unité alvéolée que lorsqu'ils sont prêts à prendre FENTORA.
2. Plier et déchirer la plaquette alvéolée le long des perforations pour en détacher une unité.
3. Plier l'unité alvéolée le long de la ligne repère.
4. Soulever la pellicule pour retirer le comprimé de l'alvéole. **Les patients ne doivent PAS tenter de pousser le comprimé au travers de la pellicule, pour ne pas risquer de le briser.**
5. Il ne faut pas garder un comprimé en réserve après l'avoir retiré de son alvéole, car cela pourrait compromettre l'intégrité et, plus important encore, augmenter le risque d'exposition accidentelle.

- **Administration du comprimé**

Après avoir retiré le comprimé de son alvéole, le patient doit **immédiatement** le placer entier dans la bouche (entre la gencive surplombant une molaire et l'intérieur de la joue, ou sous la langue). **Le patient ne doit pas fractionner le comprimé.**

Le patient ne doit pas sucer, mâcher, ni avaler le comprimé FENTORA, sinon les concentrations plasmatiques de médicament ne seront pas aussi élevées que s'il l'avait pris comme il se doit.

Le comprimé FENTORA doit demeurer en place, entre la gencive et la joue, jusqu'à sa dissolution complète, ce qui prend normalement de 14 à 25 minutes environ. Après

30 minutes, les résidus de comprimé FENTORA pourront être avalés avec un verre d'eau, le cas échéant.

Il est recommandé aux patients de placer le comprimé FENTORA d'un côté de la cavité buccale puis de l'autre, en alternance, au fil des administrations.

L'administration sublinguale de FENTORA est également possible.

- **Élimination**

FENTORA doit être conservé en lieu sûr, hors de la vue et de la portée des enfants, avant, pendant et après son utilisation. FENTORA ne doit pas être utilisé en présence d'enfants, car ces derniers pourraient copier les gestes dont ils sont témoins.

FENTORA ne doit jamais être jeté aux ordures ménagères. Son élimination par l'intermédiaire d'un programme de destruction des médicaments en pharmacie est recommandée. Les comprimés FENTORA inutilisés ou périmés doivent être éliminés de façon appropriée dès qu'ils ne sont plus nécessaires, afin d'éviter que d'autres, y compris les enfants et les animaux domestiques, y soient exposés de façon accidentelle. Si les comprimés doivent être conservés temporairement avant leur élimination, il convient de les placer dans un contenant scellé à l'épreuve des enfants, comme un contenant pour objets contaminés ou un pilulier verrouillable, qui peut être obtenu en pharmacie.

5 SURDOSAGE

- **Symptômes** : Les effets d'un surdosage de FENTORA, qui devraient être de nature semblable à ceux d'un surdosage de fentanyl ou d'autres opioïdes administrés par voie intraveineuse, résultent de la prolongation de l'action pharmacologique du médicament, les plus importants étant l'altération de l'état mental, la perte de conscience, le coma, l'hypotension, la leucoencéphalopathie toxique, la leucoencéphalopathie post-hypoxique retardée, la dépression respiratoire, la détresse respiratoire et l'insuffisance respiratoire, qui toutes ont entraîné le décès.
- **Prise en charge immédiate** : En cas de surdosage opioïde, on doit immédiatement retirer le comprimé FENTORA de la bouche du patient s'il s'y trouve encore, dégager les voies aériennes, stimuler le patient physiquement et verbalement et évaluer son niveau de conscience ainsi que son état ventilatoire et circulatoire.
- **Traitement d'un surdosage (ingestion accidentelle) chez une personne n'ayant pas de tolérance acquise aux opioïdes** : Instaurer une ventilation assistée, poser une voie veineuse et administrer de la naloxone ou un autre antagoniste des récepteurs

opioïdes, selon le tableau clinique. Comme la dépression respiratoire consécutive à un surdosage peut durer plus longtemps que l'effet de l'antagoniste des récepteurs opioïdes (à titre d'exemple, la demi-vie de la naloxone est de 30 à 81 minutes), il peut donc être nécessaire de répéter l'administration de ce dernier. Consulter la monographie de l'antagoniste des récepteurs opioïdes choisi pour connaître les renseignements posologiques pertinents.

- **Traitement d'un surdosage chez un patient ayant acquis une tolérance aux opioïdes :** Instaurer une ventilation assistée et poser une voie veineuse selon le tableau clinique. L'utilisation judicieuse de la naloxone ou d'un autre antagoniste des récepteurs opioïdes peut être justifiée dans certains cas, sauf qu'elle risque de provoquer un syndrome de sevrage aigu.
- **Considérations générales en cas de surdosage :** En cas de surdosage grave de FENTORA, on doit dégager les voies aériennes, instaurer une ventilation assistée ou contrôlée, poser une voie veineuse et décontaminer les voies digestives par lavage et/ou charbon activé, une fois les voies aériennes dégagées. En cas de dépression respiratoire ou d'apnée, instaurer une ventilation assistée ou contrôlée et administrer de l'oxygène au besoin.
- En cas de surdosage, il convient de surveiller le patient de près et de prendre les mesures qui s'imposent jusqu'à ce que son état clinique soit stable.
- Le fentanyl, à l'instar d'autres opioïdes, peut provoquer une rigidité musculaire qui risque de gêner la respiration, même si aucun cas n'a été observé après l'administration de FENTORA. Le cas échéant, instaurer une ventilation assistée ou contrôlée et administrer un antagoniste des récepteurs opioïdes et, en dernier recours, un curarisant.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT


Tableau 1– Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement

| Voie d'administration | Forme posologique / concentration / composition | Ingrédients non médicinaux |
|--------------------------|--|--|
| Gingivale ou sublinguale | Comprimés de fentanyl contenant : 100 mcg de fentanyl (sous forme de 157 mcg de citrate), 200 mcg de fentanyl (sous forme de 314 mcg de citrate), 400 mcg de fentanyl (sous forme de 628 mcg de citrate), 600 mcg de fentanyl (sous forme de 943 mcg de citrate), 800 mcg de fentanyl (sous forme de 1257 mcg de citrate) | Acide citrique, bicarbonate de sodium, carbonate de sodium, glycolate d'amidon sodique, mannitol, stéarate de magnésium. |

FENTORA (comprimés effervescents gingivaux/sublinguaux de fentanyl) se présente en comprimés plats et ronds, à bords biseautés, de couleur blanche, contenant 100, 200, 400, 600 ou 800 mcg de fentanyl sous forme de citrate. Chaque comprimé est marqué d'un chiffre correspondant à sa teneur et est conditionné dans une boîte et une la plaquette alvéolée dont la couleur correspond à la teneur, comme décrit dans le tableau ci-dessous.

| Teneur | Chiffre gravé | Couleur de la boîte/plaquette alvéolée |
|---------|---------------|--|
| 100 mcg | 1 | Bleu |
| 200 mcg | 2 | Orange |
| 400 mcg | 4 | Vert sauge |
| 600 mcg | 6 | Magenta (rose) |
| 800 mcg | 8 | Jaune |

Remarque : La couleur de la boîte et de la plaquette alvéolée facilite, en second lieu, l'identification du produit. Vérifiez néanmoins la teneur imprimée avant d'utiliser le produit.

Une boîte contient 7 plaquettes alvéolées de 4 comprimés blancs chacune. À l'épreuve des enfants, les plaquettes sont recouvertes d'une pellicule pelable, qui protège contre l'humidité. Chaque comprimé est gravé d'un  d'un côté et d'un chiffre correspondant à sa teneur, de l'autre (voir le tableau ci-dessus). La teneur figure aussi sur la plaquette alvéolée et la boîte. Consultez l'une et l'autre pour obtenir des renseignements sur le produit.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter « [ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) » de la section 3

Généralités

Il importe de stabiliser le traitement opioïde employé en continu contre la douleur chronique avant d'instaurer le traitement par FENTORA. Si le patient a régulièrement plus de quatre accès douloureux transitoires par jour, il faut envisager d'augmenter la dose d'entretien du traitement opioïde avant d'ajuster la dose de FENTORA.

Il faut dire aux patients de ne pas donner de comprimés FENTORA (fentanyl) à une personne autre que celle à qui il a été prescrit, car un mauvais usage du médicament peut avoir des conséquences graves sur le plan médical, voire mortelles. FENTORA doit être conservé de façon sécuritaire de façon à éviter le vol et l'usage inapproprié du médicament.

FENTORA doit être prescrit uniquement par des personnes qui connaissent bien l'administration continue d'opioïdes puissants, la prise en charge des patients qui reçoivent des opioïdes puissants pour le traitement de la douleur ainsi que la détection et la prise en charge de la dépression respiratoire, y compris l'emploi des antagonistes des récepteurs opioïdes.

Les patients doivent être mis en garde de ne pas consommer d'alcool pendant la prise de **FENTORA**, car il pourrait augmenter le risque de survenue d'effets indésirables graves, y compris la mort.

Une hyperalgésie qui ne répondra pas à une augmentation de la dose de fentanyl peut survenir lors de l'administration de doses particulièrement élevées. Une réduction de la dose de fentanyl ou un changement d'opioïde peut être requis.

Toxicomanie, abus et détournement

- Comme c'est le cas de tous les opioïdes, FENTORA est un médicament associé à un risque d'**usage abusif ou inapproprié**, qui peut entraîner un surdosage et la mort. Par conséquent, FENTORA doit être prescrit et manipulé avec prudence.
- Tous les patients qui prennent des opioïdes doivent être systématiquement suivis de près afin que les signes d'usage inapproprié ou abusif puissent être décelés.
- Il faut utiliser les opioïdes, comme FENTORA, avec une prudence particulière chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme, de toxicomanie (drogues ou médicaments) ou d'autres troubles de santé mentale, comprenant entre autres la dépression majeure et l'anxiété, mais non exclusivement. Cependant, les craintes que soulèvent l'abus, la toxicomanie et le détournement ne doivent pas nuire à une prise en charge adéquate de la douleur.

FENTORA est destiné à l'administration orale seulement. Le comprimé doit être placé entre la gencive et l'intérieur de la joue, ou encore sous la langue, et il faut le laisser se dissoudre (voir [4.4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration](#)). On peut s'attendre à ce que l'usage abusif des formes orales entraîne des effets indésirables graves, y compris le décès.

L'emploi concomitant de FENTORA et d'inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (érythromycine, kétoconazole et certains inhibiteurs de protéase) peut élever les concentrations de fentanyl et intensifier ses effets déprimeurs (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

L'administration de FENTORA est contre-indiquée chez les patients ayant reçu des IMAO au cours des 14 derniers jours, car une potentialisation sévère et imprévisible des effets analgésiques opioïdes a été observée chez des patients recevant en concomitance un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

La douleur intense a un effet antagoniste sur l'action subjective et dépressive respiratoire des analgésiques opioïdes. Si la douleur devait soudainement disparaître, ces effets pourraient rapidement se manifester.

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir la rubrique [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Cardiovasculaire

L'administration du fentanyl peut entraîner une grave hypotension quand une baisse de la volémie ou l'emploi concomitant de certains médicaments, comme les phénothiazines et d'autres tranquillisants, des sédatifs ou des hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques ou des anesthésiques généraux, nuit à la capacité de préserver une tension artérielle adéquate. Ces patients doivent être suivis de près afin que les signes d'une hypotension suivant l'instauration du traitement par FENTORA ou l'augmentation de sa dose puissent être décelés.

L'emploi de FENTORA doit être évité chez les patients présentant un choc circulatoire, car il pourrait entraîner une vasodilatation pouvant abaisser encore plus le débit cardiaque et la tension artérielle.

L'administration intraveineuse de fentanyl peut entraîner une bradycardie. Par conséquent, la prudence est de mise lors de l'emploi de FENTORA chez des patients atteints de bradyrythmie.

Dépendance/tolérance

Comme c'est le cas avec d'autres opioïdes, l'administration répétée de FENTORA peut entraîner une tolérance et une dépendance physique, ainsi qu'un risque de dépendance psychologique.

La dépendance physique et la tolérance traduisent une neuroadaptation des récepteurs opioïdes à l'exposition à un opioïde sur une longue période et constituent des entités distinctes de l'abus et de la toxicomanie. Une tolérance et une dépendance physique peuvent apparaître après l'administration répétée d'opioïdes, mais elles ne sont pas en soi des signes de toxicomanie ou d'usage abusif.

Les patients qui prennent un traitement au long cours doivent cesser graduellement la prise du médicament si celui-ci n'est plus requis pour le soulagement de la douleur. Des symptômes de sevrage peuvent survenir après l'arrêt soudain du traitement ou l'administration d'un antagoniste des récepteurs opioïdes. Certains des symptômes qui peuvent être associés à l'arrêt soudain d'un analgésique opioïde comprennent : douleur généralisée, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, anxiété, écoulement nasal, éternuements, tremblements ou frissons, crampes abdominales, tachycardie, difficulté à dormir, augmentation inhabituelle de la transpiration, palpitations, fièvre inexplicée, faiblesse et bâillements (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [4.2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [Ajustement ou réduction de la dose](#)).

La réponse du patient doit guider l'administration de FENTORA. En soi, la dépendance physique n'est généralement pas un souci lors du traitement d'un patient cancéreux souffrant

de douleur chronique, et la crainte d'une dépendance physique ou de l'installation d'une tolérance ne doit pas nuire à l'administration de doses antalgiques suffisantes.

FENTORA est un opioïde dont l'emploi pour la prise en charge des dépendances n'est pas homologué. Son usage adéquat chez les personnes présentant une toxicomanie ou un alcoolisme, actuel ou en rémission, vise la prise en charge des accès douloureux transitoires d'origine cancéreuse nécessitant une analgésie opioïde.

Les patients ayant des antécédents de dépendance aux drogues ou à l'alcool peuvent présenter un risque élevé de dépendance à FENTORA. L'extrême prudence et la sensibilisation des personnes en cause sont de mise pour atténuer les risques.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

FENTORA peut diminuer les facultés mentales et les capacités physiques nécessaires à l'exécution de certaines tâches potentiellement dangereuses, telles que conduire une automobile ou faire fonctionner une machine. Les patients doivent en être avisés, tout comme ils doivent être mis en garde contre les effets combinés du fentanyl et d'autres dépresseurs du SNC, incluant les opioïdes, les phénothiazines, les sédatifs, les hypnotiques et l'alcool ou les gabapentinoïdes (gabapentine ou prégabaline).

Endocrinien

Des cas d'insuffisance surrénalienne ont été signalés durant l'utilisation des opioïdes; ils sont survenus le plus souvent au cours de traitements qui ont duré plus d'un mois. L'insuffisance surrénalienne peut se manifester par des signes et des symptômes non spécifiques (nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse, étourdissements et baisse de la tension artérielle). Dès lors que l'on soupçonne une insuffisance surrénalienne, il faut procéder le plus tôt possible à des examens diagnostiques pour confirmer ses soupçons. Si le diagnostic d'insuffisance surrénalienne est confirmé, il convient d'administrer au patient des doses physiologiques de corticostéroïdes (corticothérapie substitutive). De plus, il faut cesser progressivement le traitement opioïde afin que la fonction surrénalienne se rétablisse et poursuivre la corticothérapie jusqu'au rétablissement de celle-ci. On peut aussi faire l'essai d'autres opioïdes, étant donné qu'il n'y a pas eu de récurrence de l'insuffisance surrénalienne selon certains rapports de cas qui font état de l'utilisation d'une telle stratégie. Rien n'indique dans les renseignements disponibles que certains opioïdes sont plus susceptibles que les autres d'être associés à une insuffisance surrénalienne.

Gastro-intestinal

Il a été démontré que FENTORA et d'autres opioïdes semblables à la morphine réduisent la motilité intestinale. La prise de fentanyl peut occulter le diagnostic ou l'évolution clinique des maladies abdominales aiguës chez les patients (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Neurologie

- Toxicité/syndrome sérotoninergiques

Potentiellement mortelle, la toxicité sérotoninergique, appelée également syndrome sérotoninergique, est une affection qui a été signalée avec les opioïdes, dont FENTORA, en particulier dans les cas d'utilisation conjointe avec d'autres agents sérotoninergiques (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

La toxicité sérotoninergique se caractérise par une excitation neuromusculaire, une stimulation autonome (p. ex. tachycardie, bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. ex. anxiété, agitation, hypomanie). Conformément aux critères de Hunter, le diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable lorsque l'on observe l'une des manifestations suivantes en présence d'au moins un agent sérotoninergique :

- Clonus spontané
- Clonus inductible ou oculaire avec agitation ou diaphorèse
- Tremblements et surréflexivité
- Hypertonie et température corporelle > 38 °C plus clonus oculaire ou inductible

Si l'administration concomitante de FENTORA et d'un autre agent sérotoninergique est justifiée, on recommande d'observer attentivement le patient, en particulier au début du traitement et lors de toute augmentation de la posologie (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). En cas de présomption de toxicité sérotoninergique, envisager d'interrompre l'administration des agents sérotoninergiques.

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

Le fentanyl doit être utilisé avec prudence et à une dose réduite lors de l'administration concomitante d'autres analgésiques opioïdes, d'anesthésiques généraux, de phénothiazines et d'autres tranquillisants, de sédatifs ou d'hypnotiques, d'antidépresseurs tricycliques, d'antipsychotiques, d'antihistaminiques, de benzodiazépines, de gabapentinoïdes (gabapentine ou prégabaline), de baclofène, d'antiémétiques agissant sur le SNC ou d'autres dépresseurs du SNC, car il pourrait en résulter une dépression respiratoire, une hypotension et une sédation profonde ou encore un coma ou un décès.

Des études d'observation ont démontré que l'utilisation concomitante d'un analgésique opioïde et d'une benzodiazépine accroît le risque de décès lié au traitement médicamenteux, comparativement à l'utilisation d'un analgésique opioïde seul. Étant donné que les autres dépresseurs du SNC ont des propriétés pharmacologiques semblables à celles des benzodiazépines, on peut raisonnablement s'attendre à ce que leur utilisation en concomitance avec un analgésique opioïde entraîne un risque similaire (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Par

conséquent, si on décide de prescrire une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC en même temps qu'un analgésique opioïde, il faut utiliser les posologies efficaces les plus faibles et réduire au minimum la durée du traitement concomitant. Plus précisément, chez un patient qui prend déjà un analgésique opioïde, on optera pour une dose initiale de la benzodiazépine ou de l'autre dépresseur du SNC plus faible que celle qui est indiquée en l'absence d'un traitement concomitant par un analgésique opioïde, et on ajustera cette dose par la suite en fonction de la réponse clinique. Si on instaure un traitement par un analgésique opioïde chez un patient qui prend déjà une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC, il faut réduire la dose initiale de l'analgésique opioïde, puis ajuster cette dose en fonction de la réponse clinique. Il faut surveiller étroitement les patients qui suivent un tel traitement concomitant afin de détecter tout signe ou symptôme de dépression respiratoire ou de sédation.

Il convient d'informer le patient et ses aidants du risque de dépression respiratoire et de sédation qui est associé à l'administration concomitante de FENTORA et d'une benzodiazépine ou d'un autre dépresseur du SNC (y compris l'alcool et les drogues illicites). En outre, il faut conseiller au patient de ne pas conduire et de ne pas utiliser de machinerie lourde tant qu'il n'aura pas établi les effets qu'a sur lui l'administration concomitante de FENTORA et d'une benzodiazépine ou d'un autre dépresseur du SNC. Il faut évaluer le risque de trouble lié à une substance, y compris le risque d'usage abusif ou inapproprié des opioïdes, auquel le patient est exposé et l'informer du risque de surdose et de décès qui est associé à l'utilisation concomitante d'autres dépresseurs du SNC, y compris l'alcool et les drogues illicites (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

FENTORA ne doit pas être administré en concomitance avec l'alcool, en raison d'une augmentation du risque d'effets secondaires dangereux, y compris de décès (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [Sédation](#), et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

- **Traumatisme crânien**
Les effets dépresseurs respiratoires du fentanyl et sa capacité d'élever la pression du liquide céphalorachidien pourraient fortement augmenter en présence d'une pression intracrânienne déjà élevée provoquée par un traumatisme. De plus, le fentanyl pourrait entraîner de la confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets secondaires qui masquent les symptômes cliniques se manifestant chez les patients ayant subi un traumatisme crânien. Par conséquent, le fentanyl doit être utilisé avec une grande prudence et seulement s'il est jugé essentiel chez ces patients (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).
- **Hyperalgésie induite par les opioïdes**
L'hyperalgésie induite par les opioïdes (HIO) est une réponse paradoxale aux opioïdes dans laquelle la perception de la douleur augmente malgré une exposition stable ou en

hausse. Elle diffère de la tolérance, phénomène dans lequel de plus fortes doses sont nécessaires pour obtenir le même effet analgésique ou pour traiter une douleur récurrente. Du point de vue clinique, l'HIO peut être associée à des doses d'opioïdes élevées, à un traitement opioïde prolongé ou à un emploi peropératoire des opioïdes. L'HIO peut se manifester sous forme d'augmentation inexpliquée de la douleur, de douleur plus diffuse que la douleur préexistante ou encore de douleur provoquée par des stimuli ordinaires (c.-à-d. non nociceptifs) (allodynie) en l'absence de progression de la maladie. En cas d'HIO présumé, il convient de réduire la dose ou de procéder à un sevrage progressif, si possible. Comme il n'existe pas, à l'heure actuelle, de traitement bien établi de l'HIO il est raisonnable d'envisager la substitution d'un autre opioïde ou le recours à une stratégie antidouleur ne faisant appel aux opioïdes.

Santé reproductive : Effet potentiel chez les femmes et les hommes

L'utilisation prolongée des opioïdes peut être associée à une diminution des taux d'hormones sexuelles, ainsi qu'à certains symptômes, tels qu'une baisse de la libido, une dysfonction érectile ou une infertilité (voir [8.5 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

Respiratoire

- **Dépression respiratoire :**
Des cas de dépression respiratoire grave, menaçant le pronostic vital ou mortelle, ont été signalés lors du traitement par des opioïdes, même utilisés conformément aux recommandations. La dépression respiratoire découlant de l'emploi des opioïdes peut entraîner un arrêt respiratoire et le décès si elle n'est pas immédiatement décelée et traitée. Selon l'état clinique du patient, la prise en charge de la dépression respiratoire peut comprendre l'observation étroite, le retrait du comprimé de la bouche du patient s'il s'y trouve encore, des mesures de soutien et l'administration d'antagonistes opioïdes. Il faut faire preuve d'une grande prudence lorsque le fentanyl est administré chez des patients dont la réserve respiratoire est considérablement réduite, qui présentent une dépression respiratoire préexistante ou atteints d'hypoxie ou d'hypercapnie (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Même si une dépression respiratoire grave, pouvant menacer le pronostic vital ou mortelle, peut survenir en tout temps durant le traitement par FENTORA, le risque est le plus élevé lors de l'instauration du traitement ou après l'augmentation de la dose. Les patients doivent être suivis de près pour déceler l'apparition d'une dépression respiratoire lors de l'instauration du traitement par FENTORA et à la suite d'une augmentation de la dose.

La probabilité de survenue d'une dépression respiratoire menaçant le pronostic vital est plus forte chez les patients âgés, cachectiques ou affaiblis, car ils pourraient présenter une pharmacocinétique ou une clairance altérées comparativement aux patients jeunes et en bonne santé.

Afin de réduire le risque de dépression respiratoire, il est essentiel que la posologie de FENTORA soit adéquate et qu'elle soit ajustée avec soin (voir [7.1 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Groupes présentant un risque particulier](#), et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

- **Emploi chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire chronique :**
Il convient de surveiller les patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique ou d'un cœur pulmonaire importants, de même que les patients qui présentent une réserve respiratoire considérablement réduite, une hypoxie, une hypercapnie ou une dépression respiratoire préexistante afin de déceler l'apparition d'une dépression pulmonaire, en particulier lors de l'instauration du traitement par FENTORA et de l'augmentation de la dose, car l'emploi de FENTORA chez ces patients, même aux doses thérapeutiques habituelles, peut affaiblir le réflexe respiratoire au point de causer une apnée. L'emploi de FENTORA est contre-indiqué chez les patients atteints d'asthme bronchique aigu ou grave, d'une maladie pulmonaire obstructive chronique ou d'un état de mal asthmatique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).
- **Apnée du sommeil :**
Les opioïdes peuvent causer des troubles respiratoires liés au sommeil, tels qu'un syndrome d'apnée du sommeil (y compris l'apnée centrale du sommeil [ACS]) et l'hypoxie (y compris l'hypoxie du sommeil). L'utilisation d'opioïdes augmente le risque d'ACS de manière dose-dépendante. L'apparition d'une apnée du sommeil, ou l'aggravation d'une apnée du sommeil préexistante, doivent être surveillées continûment. Chez ces patients, il faut songer à diminuer l'usage des opioïdes ou à mettre fin au traitement si cela est approprié, en utilisant pour ce faire les meilleures pratiques de réduction de la posologie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance](#); [4.2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou réduction de la dose](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude n'a été menée chez l'être humain. Comme FENTORA traverse la barrière placentaire, il n'est pas recommandé de l'administrer à la femme enceinte, sauf si le médecin juge que les bienfaits potentiels du traitement l'emportent sur les risques auxquels il est

associé (voir [7.1 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières](#) et [7.1.2 Travail, accouchement et allaitement](#)).

Un traitement prolongé par le fentanyl pendant la grossesse a été associé, chez les nouveau-nés, à une dépression respiratoire transitoire, à des changements comportementaux et à des convulsions caractéristiques du syndrome de sevrage néonatal. Dans la plupart des essais menés chez des nourrissons nés de mères ayant reçu de toute urgence du fentanyl par voie intraveineuse ou péridurale pendant le travail, la fréquence des symptômes de dépression respiratoire ou neurologique n'était pas plus élevée que prévu. Une rigidité musculaire transitoire a été observée chez les nouveau-nés de mères à qui du fentanyl avait été administré par voie intraveineuse.

L'utilisation maternelle prolongée d'opioïdes durant la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Le **syndrome de sevrage opioïde néonatal**, contrairement au sevrage opioïde chez l'adulte, peut mettre la vie du nouveau-né en danger (voir [3 ENCADRÉ SUR LES « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#) et [8.5 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

Le syndrome de sevrage opioïde néonatal se manifeste par de l'irritabilité, de l'hyperactivité, une perturbation de la structure du sommeil, des cris aigus, des tremblements, des vomissements, de la diarrhée et une absence de gain pondéral. Son apparition, sa durée et sa gravité varient en fonction de l'opioïde spécifique employé, de la durée de son utilisation, du moment et de la quantité de la dernière prise et de la vitesse d'élimination du médicament chez le nouveau-né.

L'emploi de FENTORA durant la grossesse n'est pas recommandé, sauf si, de l'avis du médecin, les effets potentiels du médicament surpassent les risques. Si FENTORA est néanmoins administré durant la grossesse, il convient d'accorder une attention particulière à l'apparition possible d'un syndrome de sevrage opioïde néonatal.

La femme enceinte qui reçoit un opioïde ne devrait pas interrompre abruptement la prise de ce médicament, car cela pourrait entraîner des complications associées à la grossesse, telles qu'un avortement spontané ou une mortinaissance. Le sevrage doit être effectué de façon progressive, sous supervision médicale, afin de prévenir les réactions indésirables graves chez le fœtus.

Le fentanyl a un effet embryocide chez le rat, comme en témoigne le taux accru de résorptions fœtales chez les femelles gravides ayant reçu des doses de 30 mcg/kg par voie intraveineuse ou de 160 mcg/kg par voie sous-cutanée. Ces doses, une fois converties en leur équivalent chez l'humain, se situent à l'intérieur de l'éventail posologique recommandé de FENTORA.

Chez l'animal, l'administration de citrate de fentanyl à des femelles gravides ne s'est pas révélée tératogène.

Des essais ont été menés pour évaluer l'administration sous-cutanée de citrate de fentanyl à des rates gravides à des doses de 0, 25, 50 ou 100 mcg/kg/jour du 6e au 17e jour de gestation ainsi qu'à des lapines gravides à des doses de 50, 100 ou 250 mcg/kg/jour du 6e au 18e jour de gestation. La dose la plus élevée utilisée chez les rates équivalait, en mg/m², à environ 1,2 fois la dose de 800 mcg administrée chez l'humain par accès douloureux, alors que chez les lapines, elle correspondait à environ 6 fois. Aucune malformation externe, viscérale ou squelettique ni variation du développement liées au fentanyl n'ont été notées (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Selon les essais publiés, l'administration de fentanyl (à raison de 10, 100 ou 500 mcg/kg/jour) à des rates gravides du 7e au 21e jour de gestation ne s'est pas révélée tératogène. La dose la plus élevée équivalait, en mg/m², à environ 6 fois la dose de 800 mcg administrée chez l'humain par accès douloureux. L'administration intraveineuse de fentanyl (à raison de 10 ou 30 mcg/kg/jour) à des rates gravides du 6e au 18e jour de gestation s'est révélée embryotoxique et fœtotoxique, et a prolongé légèrement la durée moyenne de la mise bas chez les animaux ayant reçu 30 mcg/kg/jour, mais n'a pas eu d'effet tératogène.

7.1.2 Travail, accouchement et allaitement

Comme les opioïdes peuvent traverser la barrière placentaire et sont excrétés dans le lait maternel, l'utilisation de FENTORA n'est pas recommandée durant le travail, l'accouchement et l'allaitement, sauf si le médecin juge que les avantages potentiels de ce traitement l'emportent sur les risques qui y sont associés. Une dépression respiratoire potentiellement mortelle peut survenir chez un bébé dont la mère reçoit des opioïdes. Il faut s'assurer d'avoir de la naloxone (antidote permettant de contrer les effets des opioïdes) sous la main lorsque FENTORA est employé chez cette population de patientes.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de FENTORA dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

En raison de la fréquence plus élevée de cas de diminution des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque, de comorbidités et de polypharmacie chez les personnes âgées, la pharmacocinétique de FENTORA peut être différente dans cette population. De façon générale, il convient d'être prudent lorsqu'on choisit la dose pour le traitement d'un patient âgé, étant donné la fréquence accrue d'altération des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque et de la présence d'affections ou de traitements concomitants dans cette population (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10.3 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées](#)).

Parmi les 358 patients cancéreux ayant pris part aux essais cliniques sur FENTORA, 76 (21 %) étaient âgés de 65 ans ou plus. Les doses établies après ajustement posologique chez les plus de 65 ans étaient en général légèrement inférieures à celles des patients plus jeunes. Les patients de plus de 65 ans ont en outre rapporté certains effets indésirables, en particulier des vomissements, de la constipation et des douleurs abdominales, à une fréquence légèrement plus élevée. Il faut donc ajuster la posologie de FENTORA avec prudence chez les patients âgés afin que le traitement soit efficace tout en ayant le moins de risques possible.

Des cas de dépression respiratoire ont été observés chez des patients âgés ayant reçu des opioïdes en concomitance avec d'autres agents pouvant produire une dépression respiratoire.

7.1.5 Patients atteints d'insuffisance hépatique

FENTORA doit être administré avec prudence en présence d'un dysfonctionnement hépatique. L'effet d'une atteinte hépatique sur la pharmacocinétique de FENTORA n'a pas été établi. Cependant, la présence d'une maladie hépatique diminue la clairance du fentanyl après administration intraveineuse, en raison d'une altération de la clairance métabolique et de la liaison aux protéines plasmatiques (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

7.1.6 Patients atteints d'insuffisance rénale

La fréquence de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de FENTORA n'a pas été établie. Il convient cependant d'administrer FENTORA avec circonspection aux patients atteints d'insuffisance rénale chez qui l'excrétion rénale du fentanyl pourrait être réduite (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

7.1.7 Patients atteints de maladie biliaire ou pancréatique

Le fentanyl pouvant provoquer un spasme du sphincter d'Oddi, FENTORA doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une maladie des voies biliaires, y compris une pancréatite aiguë. Les opioïdes peuvent provoquer une augmentation des concentrations d'amylase sérique.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables couramment observés par suite de l'administration de FENTORA (comprimés effervescents gingivaux/sublinguaux de fentanyl) — similaires à ceux d'autres analgésiques opioïdes et représentatifs des effets pharmacologiques de la classe du

médicament — sont notamment les suivants : nausées, vomissements, constipation, fatigue, céphalées et étourdissements.

Les principaux risques associés à la prise d'opioïdes comprennent la dépression respiratoire et du système nerveux central et, dans une moindre mesure, la dépression circulatoire, l'arrêt respiratoire, le choc et l'arrêt cardiaque. Il faut s'attendre à ce que les opioïdes aient des effets indésirables et être prêt à y remédier.

Une augmentation des concentrations plasmatiques de fentanyl peut entraîner une hausse des effets indésirables opioïdes dose-dépendants, mais ceux-ci peuvent passer inaperçus chez les patients qui ont développé une tolérance à ces effets. En cas d'effets indésirables opioïdes dose-dépendants, envisager une réduction de la posologie. Ajuster la posologie de manière à obtenir un équilibre approprié entre le soulagement de la douleur et la survenue de ces effets (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

8.2 Effets indésirables du médicament observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

L'innocuité et l'efficacité de FENTORA dans le traitement des accès douloureux transitoires chez des patients cancéreux ont fait l'objet d'essais cliniques précisément conçus à cette fin. Pour soulager leur douleur chronique, tous les patients prenaient d'autres opioïdes en concomitance (morphine et oxycodone à libération prolongée ou fentanyl transdermique).

L'innocuité de FENTORA a été évaluée dans deux essais comparatifs à double insu avec placebo et un essai en mode ouvert de 12 mois ayant réuni 358 patients cancéreux qui avaient acquis une tolérance aux opioïdes et qui souffraient d'accès douloureux transitoires. Plus du tiers d'entre eux (37 %) ont reçu le médicament à l'étude pendant au moins 3 mois, et 80 (22 %) pendant 6 mois ou plus.

Les données présentées ci-après reflètent le pourcentage réel de patients ayant fait l'expérience des effets indésirables en question parmi ceux qui prenaient FENTORA contre les accès douloureux transitoires en concomitance avec un autre opioïde contre la douleur chronique. Aucune tentative n'a été faite pour corriger les données en fonction de l'emploi concomitant d'autres opioïdes, de la durée du traitement par FENTORA ou des symptômes liés au cancer.

Le Tableau 2 dresse la liste des effets indésirables survenus à une fréquence globale d'au moins 5 % pendant l'ajustement posologique au sein de la population totale, et ce, en fonction de la dose maximale reçue. La capacité d'établir un lien entre la dose et l'apparition de ces effets est limitée par les schémas d'ajustement posologique utilisés dans les essais.

Tableau 2 Effets indésirables survenus à une fréquence \geq 5 % pendant la période d'ajustement posologique

| Appareil ou organe Terme privilégié (MedDRA), n (%) | Nombre (%) de patients ^a | | | | | |
|--|---|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------------------|
| | Dose maximale de FENTORA (après ajustement posologique) | | | | | |
| | 100 mcg (N = 43) | 200 mcg (N = 36) | 400 mcg (N = 66) | 600 mcg (N = 65) | 800 mcg (N = 147) | Total (N = 358 ^b) |
| Troubles digestifs | | | | | | |
| Nausées | 5 (12) | 6 (17) | 15 (23) | 15 (23) | 18 (12) | 59 (16) |
| Vomissements | 1 (2) | 2 (6) | 4 (6) | 9 (14) | 3 (2) | 19 (5) |
| Troubles généraux et affections/états liés à la voie d'administration | | | | | | |
| Fatigue | 3 (7) | 2 (6) | 6 (9) | 3 (5) | 6 (4) | 20 (6) |
| Troubles du système nerveux | | | | | | |
| Étourdissements | 4 (9) | 2 (6) | 12 (18) | 21 (32) | 24 (16) | 64 (18) |
| Céphalées | 1 (2) | 3 (8) | 5 (8) | 8 (12) | 11 (7) | 28 (8) |
| Somnolence | 1 (2) | 2 (6) | 6 (9) | 8 (12) | 4 (3) | 21 (6) |

^a Les patients n'ont été pris en compte qu'une seule fois sous chaque appareil ou organe et sous chaque terme privilégié.

^b La dose efficace n'était pas connue chez un patient.

MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities*.

Le Tableau 3 répertorie, pour chaque dose efficace établie, les effets indésirables survenus à une fréquence globale \geq 5 % au sein de la population totale.

Tableau 3 Effets indésirables survenus à une fréquence \geq 5 % pendant un traitement au long cours

| Appareil ou organe Terme privilégié (MedDRA), n (%) | Nombre (%) de patients ^a | | | | | |
|--|-------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| | Dose efficace de FENTORA | | | | | |
| | 100 mcg (N = 21) | 200 mcg (N = 33) | 400 mcg (N = 53) | 600 mcg (N = 58) | 800 mcg (N = 74) | Total (N = 239) |
| Troubles sanguins et lymphatiques | | | | | | |
| Anémie | 7 (33) | 5 (15) | 5 (9) | 7 (12) | 7 (9) | 31 (13) |
| Neutropénie | 1 (5) | 2 (6) | 1 (2) | 5 (9) | 6 (8) | 15 (6) |
| Troubles digestifs | | | | | | |
| Nausées | 9 (43) | 5 (15) | 18 (34) | 20 (34) | 19 (26) | 71 (30) |
| Vomissements | 8 (38) | 7 (21) | 11 (21) | 13 (22) | 12 (16) | 51 (21) |
| Constipation | 7 (33) | 5 (15) | 6 (11) | 8 (14) | 8 (11) | 34 (14) |

| Appareil ou organe Terme privilégié (MedDRA), n (%) | Nombre (%) de patients ^a | | | | | |
|--|-------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| | Dose efficace de FENTORA | | | | | |
| | 100 mcg (N = 21) | 200 mcg (N = 33) | 400 mcg (N = 53) | 600 mcg (N = 58) | 800 mcg (N = 74) | Total (N = 239) |
| Douleurs abdominales | 2 (10) | 4 (12) | 5 (9) | 9 (16) | 5 (7) | 25 (10) |
| Diarrhée | 4 (19) | 1 (3) | 5 (9) | 6 (10) | 6 (8) | 22 (9) |
| Stomatite | 1 (5) | 3 (9) | 4 (8) | 2 (3) | 3 (4) | 13 (5) |
| Dyspepsie | 1 (5) | 1 (3) | 3 (6) | 2 (3) | 5 (7) | 12 (5) |
| Troubles généraux et affections/états liés à la voie d'administration | | | | | | |
| Fatigue | 4 (19) | 3 (9) | 10 (19) | 11 (19) | 12 (16) | 40 (17) |
| Œdème périphérique | 8 (38) | 4 (12) | 4 (8) | 8 (14) | 8 (11) | 32 (13) |
| Asthénie | 4 (19) | 5 (15) | 2 (4) | 6 (10) | 10 (14) | 27 (11) |
| Pyrexie | 1 (5) | 6 (18) | 1 (2) | 7 (12) | 4 (5) | 19 (8) |
| Infections et infestations | | | | | | |
| Pneumonie | 2 (10) | 5 (15) | 4 (8) | 4 (7) | 6 (8) | 21 (9) |
| Infection des voies urinaires | 0 | 2 (6) | 2 (4) | 5 (9) | 6 (8) | 15 (6) |
| Examens | | | | | | |
| Perte pondérale | 2 (10) | 1 (3) | 4 (8) | 4 (7) | 7 (9) | 18 (8) |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | | | | | |
| Déshydratation | 4 (19) | 0 | 4 (8) | 7 (12) | 9 (12) | 24 (10) |
| Anorexie | 2 (10) | 2 (6) | 6 (11) | 5 (9) | 8 (11) | 23 (10) |
| Hypokaliémie | 0 | 2 (6) | 0 | 2 (3) | 9 (12) | 13 (5) |
| Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs | | | | | | |
| Arthralgies | 0 | 1 (3) | 6 (11) | 5 (9) | 5 (7) | 17 (7) |
| Dorsalgies | 3 (14) | 0 | 3 (6) | 7 (12) | 3 (4) | 16 (7) |
| Douleurs des extrémités | 1 (5) | 0 | 2 (4) | 4 (7) | 4 (5) | 11 (5) |
| Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes) | | | | | | |
| Douleur cancéreuse | 3 (14) | 1 (3) | 3 (6) | 4 (7) | 1 (1) | 12 (5) |
| Troubles du système nerveux | | | | | | |
| Céphalées | 2 (10) | 1 (3) | 5 (9) | 9 (16) | 14 (19) | 31 (13) |
| Étourdissements | 5 (24) | 3 (9) | 5 (9) | 8 (14) | 7 (9) | 28 (12) |
| Troubles psychiatriques | | | | | | |
| Dépression | 2 (10) | 1 (3) | 7 (13) | 7 (12) | 7 (9) | 24 (10) |
| État confusionnel | 4 (19) | 1 (3) | 2 (4) | 4 (7) | 5 (7) | 16 (7) |
| Anxiété | 0 | 2 (6) | 3 (6) | 6 (10) | 4 (5) | 15 (6) |
| Insomnie | 2 (10) | 1 (3) | 5 (9) | 2 (3) | 4 (5) | 14 (6) |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | | | | | | |

| Appareil ou organe Terme privilégié (MedDRA), n (%) | Nombre (%) de patients ^a | | | | | |
|--|-------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| | Dose efficace de FENTORA | | | | | |
| | 100 mcg (N = 21) | 200 mcg (N = 33) | 400 mcg (N = 53) | 600 mcg (N = 58) | 800 mcg (N = 74) | Total (N = 239) |
| Dyspnée | 1 (5) | 5 (15) | 1 (2) | 8 (14) | 3 (4) | 18 (8) |
| Toux | 2 (10) | 0 | 3 (6) | 5 (9) | 6 (8) | 16 (7) |

^a Les termes privilégiés sont classés en ordre décroissant de fréquence, sous chaque système ou organe. Les patients n'ont été pris en compte qu'une seule fois sous chaque appareil ou organe et sous chaque terme privilégié.

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Un petit nombre de patients (n = 11) aux prises avec une mucite buccale de grade 1 ont participé aux essais cliniques à l'appui de l'innocuité de FENTORA. Aucune surtoxicité n'a été observée dans ce sous-groupe de patients. Par ailleurs, dans un essai mené en mode ouvert chez des patients cancéreux ayant acquis une tolérance aux opioïdes, le profil d'innocuité de FENTORA après administration d'une dose unique de 200 mcg s'est révélé comparable chez des patients atteints d'une mucite buccale de grade 1 (n = 8) ou non (n = 8).

Réactions liées à la voie d'administration : Neuf pour cent (9 %) de tous les patients exposés à FENTORA dans les trois essais cliniques ont signalé des réactions liées à la voie d'administration, notamment des paresthésies, des ulcérations et des saignements. Certaines sont survenues chez ≥ 1 % des patients : douleur (3 %), ulcération (3 %), irritation (2 %) et paresthésies (1 %). Les réactions liées à la voie d'administration avaient tendance à se produire en début de traitement, étaient spontanément résolutives et n'ont entraîné l'abandon du traitement que chez 2 % des patients.

Sédation : La sédation est un effet secondaire fréquent des analgésiques opioïdes, particulièrement chez les personnes qui n'ont jamais pris d'opioïdes. FENTORA est contre-indiqué chez les patients n'ayant pas de tolérance acquise aux opioïdes. Il arrive aussi qu'elle se produise après le soulagement d'une douleur persistante, en partie, parce que le patient se remet souvent d'une fatigue prolongée. La majorité des patients présentent une tolérance aux effets sédatifs des opioïdes en 3 à 5 jours et n'ont besoin d'aucun traitement si la sédation n'est pas importante, à part être rassurés. En présence d'une sédation excessive persistante après quelques jours, la dose d'opioïde doit être diminuée et d'autres causes doivent être examinées, notamment : prise d'un dépresseur du SNC en concomitance, dysfonctionnement hépatique ou rénal, métastases au cerveau, hypercalcémie et insuffisance respiratoire. Si une réduction de la dose s'avère nécessaire, la dose pourra être augmentée de nouveau après 3 ou 4 jours si la douleur n'est pas adéquatement soulagée. Des étourdissements et une instabilité peuvent être causés par une hypotension orthostatique, en particulier chez les patients âgés et affaiblis, et celle-ci peut être atténuée par la position couchée.

Nausées et vomissements : Les nausées sont des effets secondaires fréquemment observés à l'amorce du traitement par des analgésiques opioïdes, et on croit qu'elles se produisent en raison de l'activation de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs, de la stimulation de

l'appareil vestibulaire et d'une vidange gastrique retardée. La prévalence des nausées diminue après le traitement continu par des analgésiques opioïdes. Il faut envisager la prescription systématique d'un antiémétique lors de l'instauration d'un traitement opioïde contre la douleur chronique. Chez le patient atteint d'un cancer, l'évaluation des nausées devrait comprendre la recherche de causes telles que la constipation, l'occlusion intestinale, l'urémie, l'hypercalcémie, l'hépatomégalie, la propagation des tumeurs au plexus coélique et l'emploi concomitant de médicament ayant des propriétés émétogènes. Les nausées persistantes qui ne cèdent pas à une diminution de la dose peuvent être causées par une stase gastrique provoquée par les opioïdes et pourraient être accompagnées d'autres symptômes tels que l'anorexie, la satiété précoce, les vomissements et la plénitude abdominale. Ces symptômes cèdent au traitement chronique par des agents procinétiques gastro-intestinaux.

Constipation : Pratiquement tous les patients présentent une constipation persistante pendant le traitement par les opioïdes. Un fécalome peut se produire chez certains patients, en particulier les personnes âgées et alitées. Il est essentiel d'en aviser les patients et d'instaurer une prise en charge appropriée de l'évacuation des selles dès le début du traitement opioïde au long cours. Le recours à des laxatifs stimulants, à des émoullients et à d'autres mesures pertinentes est de mise, au besoin. Comme le fécalome peut se manifester par une diarrhée par regorgement, la présence de la constipation doit être exclue chez les patients sous traitement opioïde avant la mise en route d'un traitement antidiarrhéique.

Les effets indésirables suivants sont survenus moins fréquemment lors du traitement par des analgésiques opioïdes et comprennent ceux signalés lors des essais cliniques sur FENTORA, qu'ils soient liés ou non au fentanyl.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques sur le médicament

Les effets indésirables suivants ont été rapportés à une fréquence se situant entre $\geq 1\%$ et $< 5\%$ par suite de l'administration de FENTORA :

Troubles sanguins et lymphatiques : leucopénie, lymphadénopathie, pancytopénie, thrombocytopénie

Troubles cardiaques : fibrillation auriculaire, tachycardie

Troubles digestifs : distension abdominale, douleurs abdominales hautes, ascite, sécheresse buccale, dyspepsie, dysphagie, intoxication alimentaire, reflux gastro-œsophagien, douleur gingivale, glossodynie, ulcère buccal, coloration anormale de la muqueuse buccale, gêne gastrique

Troubles généraux et affections/états liés à la voie d'administration : irritation liée à la voie d'administration, douleur liée à la voie d'administration, paresthésies liées à la voie

d'administration, ulcère lié à la voie d'administration, douleur thoracique, frissons, trouble de la démarche, œdème, douleur

Troubles hépatobiliaires : ictère

Infections et infestations : bronchite, cellulite, gastro-entérite virale, grippe, rhinopharyngite, candidose buccale, sepsis, sinusite, abcès dentaire, infection des voies respiratoires supérieures

Traumatismes, intoxications et complications opératoires : contusion, chute, fracture par tassement vertébral

Examens : élévation du taux d'alanine aminotransférase, élévation du taux d'aspartate aminotransférase, élévation du taux de phosphatases alcalines, élévation de la glycémie, bruits respiratoires anormaux, baisse de l'hématocrite, baisse de l'hémoglobine, baisse de la numération plaquettaire

Troubles du métabolisme et de la nutrition : diminution de l'appétit, déséquilibre électrolytique, rétention hydrique, hypercalcémie, hypoalbuminémie, hypomagnésémie, hyponatrémie, diminution des ingesta

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : douleur osseuse, douleur à la paroi thoracique, douleur lombaire, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, myalgie, cervicalgie, ostéoporose, douleur des extrémités, douleur à l'épaule

Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes) : cancer du sein, cancer du sein métastatique, douleur cancéreuse, cancer du col, cancer du côlon, cancer du côlon métastatique, cancer du poumon métastatique, néoplasme pulmonaire malin, cancer du poumon non à petites cellules, cancer du pancréas

Troubles du système nerveux : troubles de l'équilibre, dysgueusie, hypoesthésie, léthargie, migraine, neuropathie, neuropathie périphérique, paresthésie, tremblements, sédation

Troubles psychiatriques : désorientation, humeur euphorique, hallucinations, insomnie, nervosité

Troubles rénaux et urinaires : dysurie, insuffisance rénale

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnée d'effort, épistaxis, hémoptysie, douleur pharyngolaryngée, épanchement pleural, toux productive, embolie pulmonaire, insuffisance respiratoire, respiration sifflante

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : alopecie, sueurs froides, érythème, hyperhidrose, sueurs nocturnes, prurit, éruption cutanée

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

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables rapportés spontanément cadrent avec le profil d'innocuité observé dans les essais cliniques. Les effets indésirables suivants ont également été recensés après la commercialisation du produit :

Troubles généraux et affections/états liés à la voie d'administration : tolérance au médicament, syndrome de sevrage, syndrome de sevrage néonatal, trouble d'usage des opioïdes.

Troubles du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité (y compris éruption cutanée, érythème, œdème des lèvres et de la face, urticaire)

Troubles du système nerveux : perte de conscience

Troubles psychiatriques : délire

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : arrêt respiratoire

Déficit androgénique : L'utilisation prolongée d'opioïdes peut influencer sur la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique et entraîner un déficit androgénique qui se manifeste par une baisse de la libido, une impuissance, une dysfonction érectile, une aménorrhée ou une infertilité. On ignore s'il existe un lien de causalité entre l'utilisation des opioïdes et le syndrome clinique appelé « hypogonadisme », parce que les divers facteurs médicaux, physiques et psychologiques et les divers facteurs liés au mode de vie qui sont susceptibles d'influer sur les taux d'hormones sexuelles n'ont pas été contrôlés de manière adéquate dans les études qui ont été menées à ce jour. Les patients qui ont des symptômes de déficit androgénique doivent faire l'objet d'examens de laboratoire.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- L'emploi concomitant de FENTORA et d'inhibiteurs modérés ou puissants de

l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) peut entraîner une hausse des concentrations plasmatiques de fentanyl et causer une dépression respiratoire potentiellement mortelle.

- L'administration de FENTORA est contre-indiquée chez les patients ayant reçu des IMAO au cours des 14 derniers jours.
- La consommation d'alcool doit être évitée pendant le traitement par FENTORA, sans quoi des effets additifs dangereux susceptibles de causer des lésions graves ou le décès pourraient survenir.
- L'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC), alcool compris, peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma ou la mort.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Inhibiteurs du CYP3A4 : Le fentanyl est métabolisé principalement par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4); par conséquent, des interactions sont possibles lorsque FENTORA est administré conjointement avec des agents qui influent sur l'activité du CYP3A4. L'emploi concomitant de FENTORA et d'inhibiteurs du CYP3A4 (indinavir, nelfinavir, ritonavir, clarithromycine, itraconazole, kétoconazole, néfazodone, saquinavir, télithromycine, aprépitant, diltiazem, érythromycine, fluconazole, jus de pamplemousse, vérapamil ou cimétidine) peut accroître dangereusement les concentrations plasmatiques de fentanyl, ce qui peut avoir pour conséquence d'intensifier ou de prolonger les effets indésirables et d'entraîner une dépression respiratoire potentiellement mortelle. Les patients sous FENTORA, qui amorcent un traitement par un inhibiteur du CYP3A4 ou qui en augmentent la dose, doivent être suivis de près longtemps afin que les signes de toxicité opioïde puissent être décelés. Toute augmentation de la posologie doit se faire prudemment (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Inducteurs du CYP3A4 : L'emploi concomitant de FENTORA et d'inducteurs du CYP3A4 (barbituriques, carbamazépine, éfavirenz, glucocorticoïdes, modafinil, névirapine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, pioglitazone, rifabutine, rifampicine, millepertuis ou troglitazone) peut abaisser les concentrations plasmatiques de fentanyl et, partant, diminuer l'efficacité de FENTORA. Les patients sous FENTORA et inducteurs du CYP3A4 qui interrompent leur prise de l'inducteur du CYP3A4 ou en réduisent la dose doivent être suivis de près afin que les signes d'une activité accrue de FENTORA puissent être décelés et que la dose de FENTORA soit ajustée en conséquence.

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) : Comme une potentialisation sévère et imprévisible des effets analgésiques opioïdes a été observée chez des patients recevant en concomitance un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO), l'administration de FENTORA est contre-indiquée chez les patients ayant reçu des IMAO au cours des 14 derniers jours (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Agents sérotoninergiques : L'administration conjointe de fentanyl et d'un agent sérotoninergique, tel un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline, peut accroître le risque de syndrome sérotoninergique, trouble susceptible de menacer le pronostic vital (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Interaction avec les benzodiazépines et les autres dépresseurs du système nerveux central (SNC) : L'utilisation concomitante de FENTORA avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (p. ex. autres opioïdes, sédatifs/hypnotiques, antidépresseurs, anxiolytiques, tranquillisants, myorelaxants, anesthésiques généraux, gabapentinoïdes tels que la prégabaline ou la gabapentine, baclofène, antipsychotiques, phénothiazines, neuroleptiques, antihistaminiques, antiémétiques et alcool) et avec des bêtabloquants accroît le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma et de décès, car ces médicaments ont des effets pharmacologiques additifs. Réserver l'utilisation concomitante de **FENTORA** et de ces médicaments aux patients chez lesquels d'autres options thérapeutiques ne sont pas envisageables. Limiter les posologies des médicaments et la durée du traitement concomitant au minimum nécessaire. Surveiller étroitement les patients afin de déceler tout signe de dépression respiratoire ou de sédation (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Neurologie](#), [Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central \[incluant les benzodiazépines et l'alcool\]](#)).

9.3 Interactions médicament-comportement

FENTORA ne doit pas être administré en concomitance avec l'alcool, en raison d'une augmentation du risque d'effets secondaires dangereux (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [Neurologie](#)).

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans la liste ci-après y figurent soit parce que des comptes rendus ou des études d'interactions médicamenteuses en font état, soit parce qu'il s'agit d'agents dont l'administration concomitante est contre-indiquée en raison de l'importance et de la gravité des interactions auxquelles ils pourraient donner lieu.

Tableau 4 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

| Classe de médicaments [exemples] | Effet | Commentaire clinique |
|--|---|---|
| Inhibiteurs du CYP3A4 [indinavir, nelfinavir, ritonavir, clarithromycine, itraconazole, kétoconazole, néfazodone, saquinavir, télithromycine, aprépitant, diltiazem, érythromycine, fluconazole, jus de pamplemousse, vérapamil, cimétidine] | L'emploi concomitant de FENTORA et d'inhibiteurs du CYP3A4 peut faire augmenter les concentrations plasmatiques de fentanyl, ce qui entraîne des effets opioïdes accrus ou prolongés. Ces effets pourraient être accentués lors de l'utilisation concomitante de FENTORA et d'inhibiteurs du CYP3A4, en particulier lors de l'ajout de l'inhibiteur alors que la dose de FENTORA est stable. Après l'arrêt de l'inhibiteur du CYP3A4, au fur et à mesure que les effets de l'inhibiteur diminuent, la concentration plasmatique de fentanyl diminuera, ce qui entraînera une baisse de l'efficacité de l'opioïde ou un syndrome de sevrage chez les patients qui présentent une dépendance physique au fentanyl. | Si l'emploi concomitant est nécessaire, envisager une réduction de la dose de FENTORA jusqu'à l'obtention d'effets thérapeutiques stables. Surveiller les patients à intervalles fréquents afin de déceler les signes de dépression respiratoire et de sédation. En cas d'arrêt de la prise d'un inhibiteur du CYP3A4, envisager l'augmentation de la dose de FENTORA jusqu'à l'obtention d'effets thérapeutiques stables. Surveiller l'apparition de signes de sevrage des opioïdes. |

| Classe de médicaments [exemples] | Effet | Commentaire clinique |
|--|--|--|
| Inducteurs du CYP3A4 [barbituriques, carbamazépine, éfavirenz, glucocorticoïdes, modafinil, névirapine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, pioglitazone, rifabutine, rifampicine, millepertuis, millepertuis, troglitazone] | L'emploi concomitant de FENTORA et d'inducteurs du CYP3A4 peut diminuer la concentration plasmatique de fentanyl, entraînant une diminution de son efficacité ou l'apparition d'un syndrome de sevrage chez les patients qui présentent une dépendance physique au fentanyl. Après l'arrêt de l'inducteur du CYP3A4, au fur et à mesure que les effets de l'inducteur diminuent, la concentration plasmatique de fentanyl augmentera, ce qui pourrait entraîner une augmentation ou une prolongation des effets thérapeutiques et des effets indésirables ou encore causer une dépression respiratoire grave. | Si l'emploi concomitant est nécessaire, envisager une augmentation de la dose de FENTORA jusqu'à l'obtention d'effets thérapeutiques stables. Surveiller les patients afin de déceler les signes d'un sevrage des opioïdes. En cas d'arrêt de la prise d'un inducteur du CYP3A4, envisager la réduction de la dose de FENTORA et surveiller l'apparition de signes de dépression respiratoire. |
| Dépresseurs du SNC [benzodiazépines et autres sédatifs/hypnotiques, anxiolytiques, tranquillisants, myorelaxants, anesthésiques généraux, antipsychotiques, autres opioïdes, alcool ou gabapentinoïdes (gabapentine ou prégabaline)] | En raison d'un effet pharmacologique additif, l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool) accroît le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma et de décès. | Réserver l'emploi concomitant de ces médicaments aux patients chez lesquels d'autres options thérapeutiques ne sont pas envisageables. Limiter les posologies des médicaments et la durée du traitement concomitant au minimum nécessaire. Surveiller étroitement les patients afin de déceler tout signe de dépression respiratoire ou de sédation. |

| Classe de médicaments [exemples] | Effet | Commentaire clinique |
|--|---|--|
| <p>Agents sérotoninergiques [inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), antidépresseurs tricycliques, triptans, antagonistes des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine (5-HT₃), médicaments influençant les systèmes de neurotransmission sérotoninergique (p. ex. mirtazapine, trazodone, tramadol), certains myorésolutifs (p. ex. cyclobenzaprine), inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (ceux destinés au traitement des troubles psychiatriques, mais également les autres tels que le linézolide et le bleu de méthylène administré par voie intraveineuse).]</p> | <p>L'administration concomitante de fentanyl et d'un agent sérotoninergique peut accroître le risque de syndrome sérotoninergique, un état pathologique pouvant menacer le pronostic vital (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome sérotoninergique).</p> | <p>Si l'emploi concomitant est nécessaire, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, en particulier lors de l'amorce du traitement et de l'ajustement de la dose. Cesser l'administration de FENTORA si un syndrome sérotoninergique est soupçonné. L'administration de FENTORA est contre-indiquée chez les patients ayant reçu des IMAO au cours des 14 derniers jours (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).</p> |
| <p>Analgésiques agonistes-antagonistes mixtes et agonistes partiels des récepteurs opioïdes [butorphanol, nalbuphine, pentazocine, buprénorphine]</p> | <p>Ces agents peuvent réduire l'effet analgésique de FENTORA ou déclencher l'apparition de symptômes de sevrage.</p> | <p>Éviter l'emploi concomitant.</p> |

| Classe de médicaments [exemples] | Effet | Commentaire clinique |
|--|---|--|
| Myorelaxants [baclofène, cyclobenzaprine, diazépam, méthocarbamol] | Le fentanyl peut augmenter l'effet de blocage de la transmission neuromusculaire des myorelaxants et entraîner une dépression respiratoire accrue. | Surveiller les patients pour déceler les signes de dépression respiratoire, qui pourraient être plus importants que ceux auxquels on s'attend habituellement, et diminuer la dose de FENTORA ou du myorelaxant, ou des deux agents, au besoin. |
| Diurétiques [acétazolamide, amiloride, furosémide, hydrochlorothiazide] | Les opioïdes peuvent réduire l'efficacité des diurétiques, car ils entraînent la libération de l'hormone antidiurétique. | Surveiller les patients pour déceler l'apparition de signes d'une réduction de la diurèse ou d'effets sur la tension artérielle et augmenter la dose du diurétique au besoin. |
| Anticholinergiques [amitriptyline, diphénhydramine, olanzapine, oxybutinine] | L'emploi concomitant d'anticholinergiques peut entraîner un risque de rétention urinaire ou de constipation grave, qui peut provoquer un iléus paralytique. | Surveiller les patients pour déceler les signes de rétention urinaire ou de diminution de la motilité gastrique lorsque FENTORA est utilisé en concomitance avec des anticholinergiques. |

9.5 Interactions médicament-aliments

Le pamplemousse et le jus de pamplemousse, qui sont des inhibiteurs du CYP3A4, peuvent augmenter dangereusement les concentrations plasmatiques de fentanyl.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

L'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de produits de phytothérapie ayant des propriétés sédatives, comme le millepertuis, la valériane, le kava et la camomille, peut aggraver ou atténuer la dépression du système nerveux central (SNC). L'effet analgésique des opioïdes peut également être inhibé par le ginseng.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les épreuves de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le fentanyl est un agoniste pur des récepteurs opioïdes dont l'effet thérapeutique est principalement de nature analgésique. La morphine, l'oxycodone, l'hydromorphone, la codéine et l'hydrocodone figurent parmi les agents appartenant à la même classe.

10.2 Pharmacodynamie

Au nombre des effets pharmacologiques des agonistes des récepteurs opioïdes, on compte l'anxiolyse, l'euphorie, la sensation de détente, la dépression respiratoire, la constipation, le myosis, la suppression de la toux et l'analgésie. Contrairement aux agonistes-antagonistes mixtes et aux analgésiques non opioïdes, qui ont un effet analgésique plafond, les agonistes purs des récepteurs opioïdes exercent un effet analgésique qui augmente proportionnellement à la dose. Il n'existe donc pas de dose maximale, l'efficacité des agonistes purs étant limitée uniquement par leurs effets indésirables, les plus graves étant la somnolence et la dépression respiratoire.

Les agonistes des récepteurs opioïdes ont pour effet secondaire d'augmenter le tonus musculaire et de réduire les contractions de la musculature lisse du tube digestif, ce qui entraîne le ralentissement du transit gastro-intestinal possiblement à l'origine de la constipation qui accompagne généralement la prise d'opioïdes.

- Analgésie : Les effets analgésiques du fentanyl sont liés à sa concentration sanguine, compte tenu du temps nécessaire à son passage dans le système nerveux central (SNC) (processus dont la demi-vie est de 3 à 5 minutes). Chez les personnes qui n'ont jamais pris d'opioïdes, l'effet analgésique est ressenti à des concentrations sanguines de 1 à 2 ng/mL, alors qu'une anesthésie chirurgicale et une profonde dépression respiratoire sont possibles à des concentrations de 10 à 20 ng/mL.

En général, la concentration efficace et la concentration à laquelle les effets toxiques apparaissent augmentent parallèlement à la tolérance, et ce, pour tous les opioïdes. La vitesse à laquelle s'installe une tolérance varie grandement d'une personne à une autre. C'est pourquoi la dose de FENTORA doit être ajustée individuellement pour produire l'effet recherché.

- Système nerveux central : Le fentanyl produit une dépression respiratoire en agissant directement sur les centres de la respiration du tronc cérébral. La dépression respiratoire implique une réduction de la réactivité du tronc cérébral aussi bien à l'augmentation de la tension du dioxyde de carbone qu'à la stimulation électrique.

Le fentanyl diminue le réflexe tussigène en agissant directement sur le centre de la toux dans le bulbe rachidien. Cet effet peut être observé à des doses inférieures aux doses antalgiques habituellement prescrites.

Le fentanyl cause un myosis même dans l'obscurité totale. Les micropupilles sont un signe de surdosage opioïde sans toutefois être pathognomoniques (p. ex. des lésions pontiques d'origine hémorragique ou ischémique peuvent aussi produire des micropupilles). Une mydriase importante, plutôt qu'un myosis, peut être observée en présence d'hypoxie en cas de surdosage d'oxycodone.

- Tube digestif et autres muscles lisses : Le fentanyl cause une réduction de la motilité associée à une augmentation du tonus de la musculature lisse de l'antrum pylorique et du duodénum. Il en résulte un ralentissement de la digestion des aliments dans l'intestin grêle et une diminution des contractions propulsives. Les ondes péristaltiques propulsives dans le côlon sont réduites, alors que le tonus peut augmenter au point d'entraîner des spasmes et, au final, de la constipation. Les opioïdes ont aussi d'autres effets, dont la réduction des sécrétions gastriques, biliaires et pancréatiques, l'apparition du spasme du sphincter d'Oddi et l'augmentation transitoire du taux d'amylase sérique.
- Appareil cardiovasculaire : Le fentanyl peut provoquer une libération d'histamine s'accompagnant ou non d'une vasodilatation périphérique; un prurit, des bouffées de chaleur, des yeux rouges, une hyperhidrose et une hypotension orthostatique peuvent en résulter.

- Système endocrinien : Les opioïdes peuvent exercer une influence sur les axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou hypothalamo-hypophyso-gonadique. Les modifications pouvant être observées comprennent une élévation de la concentration sérique de prolactine et des diminutions des concentrations plasmatiques de cortisol et de testostérone. Ces changements hormonaux peuvent se manifester par des signes et des symptômes cliniques.
- Système immunitaire : Des études *in vitro* et chez l'animal portent à croire que les opioïdes ont divers effets sur les fonctions immunitaires, selon le contexte dans lequel ils sont utilisés. La portée clinique de ces résultats n'a pas été établie.
- Appareil respiratoire : Tous les agonistes des récepteurs opioïdes, y compris le fentanyl, produisent une dépression respiratoire liée à la dose. Le risque de dépression respiratoire est moindre chez les patients qui suivent un traitement opioïde prolongé, qui en viennent à développer une tolérance à la dépression respiratoire et aux autres effets des opioïdes. La dépression respiratoire peut atteindre son paroxysme de 15 à 30 minutes à peine après l'administration d'une présentation de citrate de fentanyl pour absorption buccale transmuqueuse, et persister durant plusieurs heures.

Une dépression respiratoire grave ou mortelle peut survenir même aux doses recommandées. Par l'entremise de son action sur le SNC, le fentanyl diminue le réflexe tussigène. Même si le phénomène n'a pas été observé dans les essais cliniques ayant porté sur des présentations de fentanyl pour absorption buccale transmuqueuse, l'administration rapide de fentanyl à des doses élevées par voie intraveineuse peut gêner la respiration en provoquant une rigidité des muscles respiratoires. Les médecins et les autres professionnels de la santé doivent être conscients de la possibilité d'une telle complication.

Les effets analgésiques du fentanyl sont liés à sa concentration sanguine, compte tenu du temps nécessaire à son passage dans le système nerveux central (SNC) (processus dont la demi-vie est de 3 à 5 minutes).

En général, la concentration efficace et la concentration à laquelle les effets toxiques apparaissent augmentent parallèlement à la tolérance, et ce, pour tous les opioïdes. La vitesse à laquelle s'installe une tolérance varie grandement d'une personne à une autre. C'est pourquoi la dose de FENTORA doit être ajustée individuellement pour produire l'effet recherché (voir [4.2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique](#)). La concentration minimale efficace de fentanyl permettant l'analgésie chez le patient peut augmenter au fil du temps en raison d'une augmentation de la douleur, de la survenue d'un nouveau syndrome douloureux ou encore de l'apparition d'une tolérance à l'analgésique.

Il existe un lien entre l'augmentation de la concentration plasmatique de fentanyl et l'augmentation de la fréquence des effets indésirables liés à la dose d'opioïdes tels que les nausées, les vomissements, les effets touchant le SNC et la dépression respiratoire. Chez les patients qui présentent une tolérance aux opioïdes, la situation peut être modifiée par l'apparition d'une tolérance aux effets indésirables liés aux opioïdes (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Comme dans le cas des autres opioïdes, l'administration répétée de FENTORA peut entraîner le développement d'une tolérance et d'une dépendance physique. De plus, une dépendance psychologique peut également se développer, phénomène auquel, outre l'abus du traitement par opioïdes, les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de pharmacodépendance ou d'abus d'alcool sont plus à risque (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)).

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du fentanyl est linéaire. L'exposition systémique au fentanyl par suite de l'administration de FENTORA augmente de façon linéaire et quasi proportionnellement à la dose pour l'éventail posologique allant de 100 à 800 mcg.

Tableau 5 Paramètres pharmacocinétiques* chez des sujets en santé après administration d'une dose unique de 100, 200, 400 et 800 mcg de FENTORA

| Paramètre pharmacocinétique (moyenne ± ET) | 100 mcg | 200 mcg | 400 mcg | 800 mcg |
|---|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| C _{max} (ng/mL) | 0,25 ± 0,14 | 0,40 ± 0,18 | 0,97 ± 0,53 | 1,59 ± 0,90 |
| t _{max} minutes** (valeurs extrêmes) | 45,0 (25,0 – 181,0) | 40,0 (20,0 – 180,0) | 35,0 (20,0 – 180,0) | 40,0 (25,0 – 180,0) |
| ASC _{0-∞} (ng•h/mL) | 0,98 ± 0,37 | 2,11 ± 1,13 | 4,72 ± 1,95 | 9,05 ± 3,72 |
| ASC _{0-tmax} (ng•h/mL) | 0,09 ± 0,06 | 0,13 ± 0,09 | 0,34 ± 0,23 | 0,52 ± 0,38 |
| t _{1/2} , h** | 2,63 (1,47 – 13,57) | 4,43 (1,85 – 20,76) | 11,09 (3,44 – 20,59) | 11,70 (4,63 – 28,63) |

ET = écart type

* D'après les échantillons de sang veineux

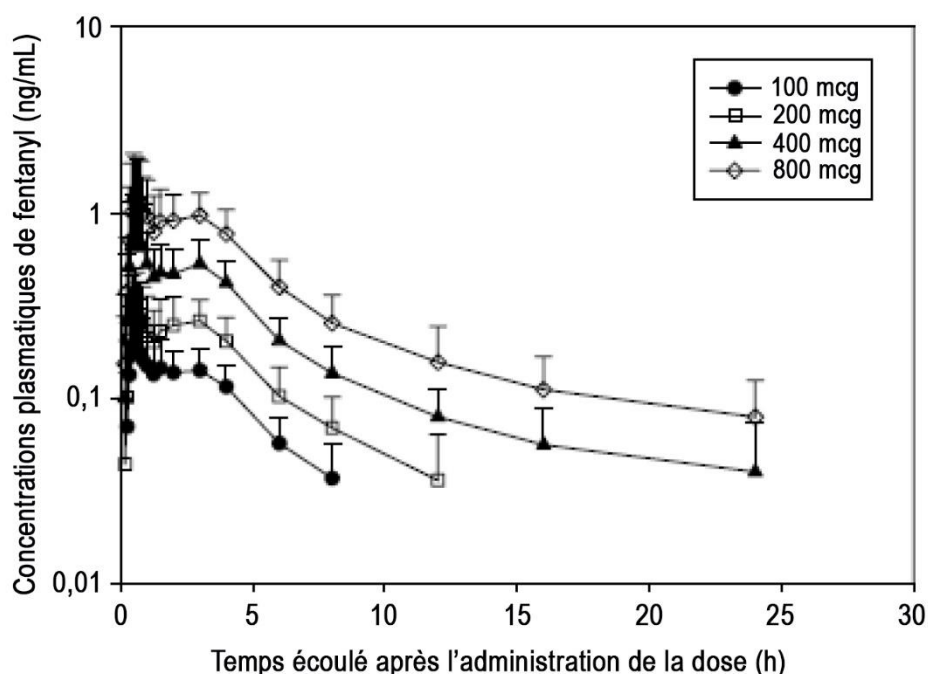
** Données pour le t_{max} présentées sous forme de médiane (valeurs extrêmes)

Absorption :

Après administration gingivale de FENTORA, le fentanyl est rapidement absorbé, sa biodisponibilité absolue atteignant 65 %. Le profil d'absorption de FENTORA est en bonne partie tributaire de son absorption initiale par la muqueuse buccale. Les échantillons de sang veineux montrent que les concentrations plasmatiques maximales sont généralement atteintes dans l'heure qui suit l'administration gingivale. Une proportion d'environ 50 % de la dose totale administrée est absorbée par voie transmuqueuse et atteint la circulation générale. Les 50 % restants sont ingérés et lentement absorbés dans le tube digestif.

Le Tableau 5 présente les valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques. La Figure 1 illustre les concentrations plasmatiques moyennes en fonction du temps.

Figure 1 – Concentrations plasmatiques moyennes en fonction du temps après administration d'une dose unique de 100, 200, 400 et 800 mcg de FENTORA à des sujets en santé.



Le temps de séjour du comprimé dans la cavité buccale (temps nécessaire à sa dissolution complète) ne semble pas influencer sur l'exposition systémique initiale au fentanyl.

L'effet d'une mucite (de grade 1) sur le profil pharmacocinétique de FENTORA a été évalué chez des patients appariés en souffrant (n = 8) ou non (n = 8). Des prélèvements ont été effectués à intervalles appropriés après l'administration d'un comprimé unique dosé à

200 mcg. Le Tableau 6 rend compte des valeurs moyennes (\pm écart type, sauf pour le t_{\max} [valeurs extrêmes entre parenthèses]).

Tableau 6 Paramètres pharmacocinétiques chez des patients atteints de mucite

| État du patient | C_{\max} (ng/mL) | t_{\max} (min) | $AUC_{0-t_{\max}}$ (ng•h/mL) | ASC_{0-8} (ng•h/mL) |
|-----------------|--------------------|------------------|------------------------------|-----------------------|
| Mucite | 1,25 \pm 0,78 | 25,0 (15 – 45) | 0,21 \pm 0,16 | 2,33 \pm 0,93 |
| Sans mucite | 1,24 \pm 0,77 | 22,5 (10 – 121) | 0,25 \pm 0,24 | 1,86 \pm 0,86 |

Distribution :

Le fentanyl est hautement lipophile. Il se lie dans une proportion de 80 à 85 % aux protéines plasmatiques, principalement à la glycoprotéine α -1 acide et, dans une moindre mesure, à l'albumine et aux lipoprotéines. Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre après administration orale (V_{ss}/F) était de 25,4 L/kg.

Métabolisme :

Les voies métaboliques empruntées par FENTORA après administration gingivale n'ont pas été déterminées lors des essais cliniques. La baisse graduelle des concentrations plasmatiques de fentanyl résulte de son captage tissulaire et de sa biotransformation dans le foie. Le fentanyl est métabolisé en norfentanyl dans le foie et la muqueuse intestinale sous l'action de l'isoenzyme CYP3A4. Dans les études chez l'animal, le norfentanyl n'a pas montré d'activité pharmacologique.

Élimination :

L'élimination du fentanyl après l'administration gingivale de FENTORA n'a pas fait l'objet d'une étude du bilan de masse. Plus de 90 % de la dose de fentanyl sont éliminés par biotransformation en métabolites N-désalkylés et hydroxylés inactifs. Moins de 7 % de la dose sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine, et environ 1 % seulement dans les fèces. Quant aux métabolites, ils sont principalement excrétés dans l'urine, l'excrétion fécale étant moins importante.

La clairance plasmatique totale du fentanyl après administration intraveineuse est d'environ 42 L/h.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants :** Aucune indication pédiatrique n'a été autorisée par Santé Canada.
- **Personnes âgées :** La pharmacocinétique de FENTORA n'a fait l'objet d'aucune étude formelle chez des sujets ou des patients âgés. Les doses établies après ajustement

posologique chez les plus de 65 ans étaient en général légèrement inférieures à celles des patients plus jeunes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées](#)).

- **Sexe** : La prise en charge des accès douloureux transitoires d'origine cancéreuse a été étudiée chez des hommes et des femmes ayant acquis une tolérance aux opioïdes. Aucune différence d'importance clinique n'a été notée entre les sexes en ce qui concerne les doses requises et les réactions indésirables observées. L'exposition systémique a été plus grande chez les femmes que chez les hommes (valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC environ 20 % et 17 % supérieures, respectivement). Les différences observées entre les sexes étaient en bonne partie imputables aux écarts de poids.
- **Origine ethnique** : L'effet de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique de FENTORA n'a pas fait l'objet d'une étude systématique. Dans les essais menés chez des Japonais en santé, l'exposition systémique était généralement supérieure à celle qui avait été observée chez des sujets d'autres races (valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC environ 50 % et 20 % plus élevées, respectivement). Les différences constatées ont été imputées en majeure partie au poids moyen plus faible des Japonais (57,4 kg vs 73 kg pour les autres).
- **Insuffisance hépatique** : À l'heure actuelle, on ne dispose pas de données suffisantes pour qu'il soit possible de formuler des recommandations concernant l'emploi de FENTORA en présence d'insuffisance hépatique. Chez l'être humain, le fentanyl est métabolisé principalement par le foie, sous l'action de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Comme il est métabolisé par le foie, FENTORA doit être employé avec prudence chez les insuffisants hépatiques.
- **Insuffisance rénale** : À l'heure actuelle, on ne dispose pas de données suffisantes pour qu'il soit possible de formuler des recommandations concernant l'emploi de FENTORA en présence d'insuffisance rénale. Chez l'être humain, le fentanyl est métabolisé principalement sous l'action de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450, et son élimination a lieu en majeure partie dans l'urine. Par conséquent, compte tenu l'excrétion rénale du fentanyl, son administration commande la prudence chez les insuffisants rénaux.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

FENTORA (comprimés effervescents gingivaux/sublinguaux de fentanyl) est offert en plaquette à alvéoles scellées individuellement, à l'épreuve des enfants. La quantité de fentanyl contenue dans les comprimés FENTORA peut être mortelle pour un enfant. **Les patients et leurs soignants doivent être avisés de garder FENTORA hors de la portée des enfants.**

Conserver dans son emballage d'origine à une température de 20 °C à 25 °C (écarts permis entre 15 °C et 30 °C) jusqu'au moment de l'utilisation.

Garder à l'abri de l'humidité. Ne pas utiliser si l'intégrité de la plaquette alvéolée a été compromise.

FENTORA doit être conservé en lieu sûr, hors de la vue et de la portée des enfants, avant, pendant et après son utilisation. FENTORA ne doit pas être utilisé en présence d'enfants, car ces derniers pourraient copier les gestes dont ils sont témoins.

FENTORA ne doit jamais être jeté aux ordures ménagères. Son élimination par l'intermédiaire d'un programme de destruction des médicaments en pharmacie est recommandée. Les comprimés FENTORA inutilisés ou périmés doivent être éliminés de façon appropriée dès qu'ils ne sont plus nécessaires, afin d'éviter que d'autres, y compris les enfants et les animaux domestiques, y soient exposés de façon accidentelle. Si les comprimés doivent être conservés temporairement avant leur élimination, il convient de les placer dans un contenant scellé à l'épreuve des enfants, comme un contenant pour objets contaminés ou un pilulier verrouillable, qui peut être obtenu en pharmacie.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique (Voir [11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT](#))

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Citrate de fentanyl

Nom chimique : Citrate de *N*-(1-phénéthyl-4-pipéridyl)propionanilide (1:1)

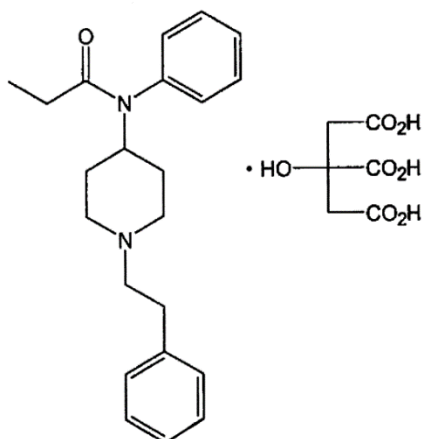
Formule et masse moléculaires :

$C_{22}H_{28}N_2O \cdot C_6H_8O_7$

Base libre : 336,5

Citrate : 528,6

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques du citrate de fentanyl, notamment à l'état solide : Le fentanyl est un composé hautement lipophile (son coefficient de partage octanol-eau à un pH de 7,4 est de 816:1), entièrement soluble dans les solvants organiques et modérément soluble dans l'eau (1:40). Le pKa des deux azotes tertiaires est de respectivement 7,3 et 8,4.

Caractéristiques du produit :

FENTORA utilise un système de libération effervescente appelé OraVescent[®], lequel, lorsque le comprimé entre en contact avec la salive, produit une réaction libérant du dioxyde de carbone. On croit que les variations passagères du pH qui accompagnent cette réaction optimisent la dissolution du comprimé (à un pH faible) et l'absorption membranaire du fentanyl par la muqueuse buccale (à un pH plus élevé).

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Plan des essais et démographie des études

| N° de l'étude | Plan de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (min.-max.) | Sexe (%) |
|---------------|---|--|----------------------|---|--|
| 099-14 | Étude multicentrique à double insu de phase III contrôlée par placebo sur l'emploi du citrate de fentanyl dans le traitement des accès douloureux transitoires chez des cancéreux ayant acquis une tolérance aux opioïdes | Comprimés de citrate de fentanyl de 100 mcg, 200 mcg, 400 mcg, 600 mcg, 800 mcg Placebo Comprimés oraux pour administration buccale transmuqueuse Période d'ajustement posologique allant jusqu'à 21 jours Période de traitement à double insu allant jusqu'à 21 jours | 123 | 58,0 ± 12,58 (ÉT) ans (intervalle : 27 à 87 ans) | Hommes 67 (54) Femmes 56 (46) |

| | | | | | |
|--------|---|---|-----|---|--|
| 3039 | Étude à répartition aléatoire et à double insu de phase III contrôlée par placebo, menée afin d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité du citrate de fentanyl dans le traitement des accès douloureux transitoires chez des cancéreux ayant acquis une tolérance aux opioïdes | Comprimés de citrate de fentanyl de 100 mcg, 200 mcg, 400 mcg, 600 mcg, 800 mcg Placebo Comprimés oraux pour administration buccale transmuqueuse Période d'ajustement posologique en mode ouvert d'environ 7 jours Période de traitement à double insu allant jusqu'à 21 jours | 125 | 54,9 ± 10,92 (ÉT) ans (intervalle : 29 à 79 ans) | Hommes 48 (38) Femmes 77 (62) |
| 099-15 | Étude multicentrique ouverte de phase III sur l'effet à long terme du citrate de fentanyl dans le traitement des accès douloureux transitoires chez des cancéreux ayant acquis une tolérance aux opioïdes | Comprimés de citrate de fentanyl de 100 mcg, 200 mcg, 400 mcg, 600 mcg, 800 mcg Comprimés oraux pour administration buccale transmuqueuse Période d'ajustement posologique ≤ 21 jours Période de traitement d'entretien ≥ 12 mois | 232 | 55,3 ± 12,7 (ÉT) ans | Hommes 110 (47) Femmes 122 (53) |

L'efficacité de FENTORA contre les accès douloureux transitoires a été démontrée dans deux essais cliniques croisés menés à double insu avec placebo chez des patients atteints de cancer qui avaient acquis une tolérance aux opioïdes.

Dans ces essais, l'ajustement posologique de FENTORA s'est effectué en mode ouvert jusqu'à l'obtention d'une dose efficace, laquelle correspondait à la dose procurant au patient un soulagement adéquat de la douleur sans pour autant causer d'effets indésirables intolérables. Les patients chez qui une dose efficace a été déterminée ont été randomisés de façon à recevoir séquentiellement la dose efficace de FENTORA et un placebo à 7 et à 3 reprises, respectivement. Ils devaient prendre un comprimé (FENTORA ou placebo) par accès douloureux transitoire.

Les patients évaluaient l'intensité de leur douleur sur une échelle de 0 (absence de douleur) à 10 (pire douleur possible). Lors de chaque accès douloureux transitoire, on leur demandait d'évaluer l'intensité de la douleur avant l'administration du traitement, puis 15, 30, 45 et 60 minutes après la prise d'une dose dans l'essai 1, et après 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 et 120 minutes dans l'essai 2. Le paramètre principal d'efficacité dans l'essai 1 était la somme des différences entre les cotes d'intensité de la douleur mesurées 15 et 30 minutes après de la prise du médicament et la cote initiale (SPID₃₀), et, dans l'essai 2, la somme des différences entre les cotes d'intensité de la douleur mesurées de 5 à 60 minutes après la prise du médicament et la cote initiale (SPID₆₀).

14.2 Résultats des études

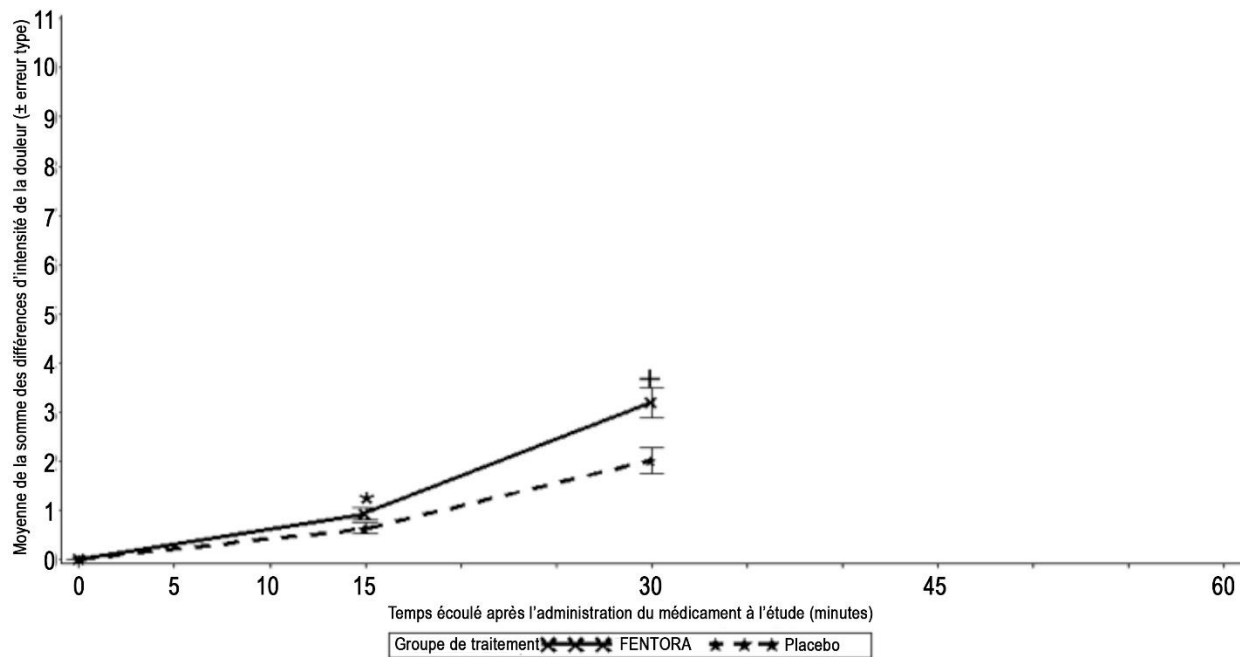
Le processus d'ajustement posologique a permis de déterminer la dose efficace chez 65 % des sujets de l'essai 1 et 70 % des sujets de l'essai 2. Le Tableau 7 indique la répartition des doses efficaces. La dose médiane s'est établie à 400 mcg dans les deux essais.

Tableau 7 Dose efficace de FENTORA au terme de l'ajustement posologique initial

| Dose de FENTORA | Essai 1 (N = 80) n (%) | Essai 2 (N = 87) n (%) |
|-----------------|---------------------------|---------------------------|
| 100 mcg | 13 (16) | 7 (8) |
| 200 mcg | 11 (14) | 10 (12) |
| 400 mcg | 21 (26) | 16 (18) |
| 600 mcg | 10 (13) | 24 (28) |
| 800 mcg | 25 (31) | 30 (34) |

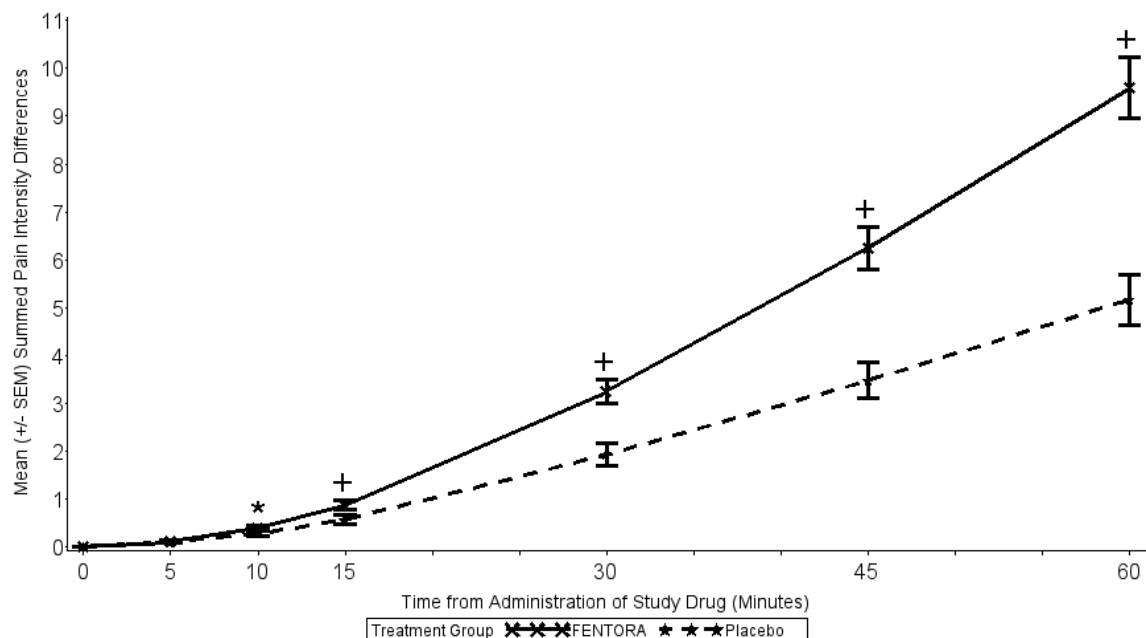
Dans l'essai 1, la SPID₃₀ moyenne (erreur type) calculée selon la méthode des moindres carrés était de 3,0 (0,12) après la prise de FENTORA et de 1,8 (0,18) après celle du placebo. Dans l'essai 2, la SPID₆₀ moyenne (erreur type) calculée selon la méthode des moindres carrés s'établissait respectivement à 9,8 (0,26) et à 5,0 (0,38).

Figure 2 – Moyenne de la somme des différences d'intensité de la douleur (SPID) lors de chaque mesure au cours de la période de traitement à double insu (essai 1).



* p < 0,01 FENTORA vs placebo, en faveur de FENTORA selon l'analyse de variance
+ p < 0,001 FENTORA vs placebo, en faveur de FENTORA selon l'analyse de variance

Figure 3 – -Moyenne de la somme des différences d'intensité de la douleur (SPID) lors de chaque mesure au cours de la période de traitement à double insu (essai 2).



* $p < 0.01$ FENTORA versus placebo, in favor of FENTORA, by analysis of variance
+ $p < 0.0001$ FENTORA versus placebo, in favor of FENTORA, by an analysis of variance

Un recul statistiquement significatif de l'intensité de la douleur a été observé avec FENTORA, par comparaison avec le placebo, dès la première mesure (après 15 minutes) dans l'essai 1 et dès l'évaluation à 10 minutes dans l'essai 2. Les différences sont demeurées significatives lors de toutes les mesures subséquentes dans chacun des essais.

L'efficacité et l'innocuité de FENTORA sont étayées par les résultats d'un essai prolongé réalisé en mode ouvert chez des patients atteints d'un cancer qui avaient acquis une tolérance aux opioïdes et qui ont été traités pour des accès douloureux transitoires pendant une période pouvant aller jusqu'à 23 mois.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Le profil de toxicité du fentanyl administré par différentes voies est bien établi.

Toxicologie générale

Les études de toxicité aiguë ont révélé que la courbe de mortalité en fonction de la dose de fentanyl administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse était biphasique chez la souris. Si le mécanisme à l'origine de cette réponse biphasique n'est pas connu, la mortalité observée au bas de la courbe dose-réponse a été considérée comme associée à une dépression respiratoire. Chez la souris, les doses létales médianes (DL₅₀) de fentanyl ont été de 11,2 mg/kg pour la voie intraveineuse et de 62 mg/kg pour la voie sous-cutanée.

Chez le rat, la DL₅₀ aiguë moyenne a été de 6 mg/kg pour la voie intraveineuse, de 3,1 à 12 mg/kg pour la voie sous-cutanée et de 18 mg/kg pour la voie orale.

Chez le chien, une étude approfondie a permis d'évaluer les effets cardiovasculaires, neurologiques et métaboliques de huit opioïdes. Les résultats, qui s'appliquent à l'ensemble des opioïdes évalués, indiquent qu'il existe une relation inversement proportionnelle entre la puissance analgésique et la toxicité hémodynamique, neurologique et métabolique. En général, plus l'opioïde est puissant et plus son action est rapide, plus la marge d'innocuité est grande.

Un certain nombre d'études d'une durée de 2 à 13 semaines ont porté sur l'administration parentérale de doses multiples de fentanyl à des souris, des rats, des lapins et des chiens. Des rats sont morts après avoir reçu des doses de 10 mg/kg/jour ou plus par voie orale ou encore des doses de 0,1 ou 0,4 mg/kg/jour par voie intramusculaire. Dans la majorité de ces études, les principales observations ont été des effets indésirables sur le SNC (activité réduite, altération du réflexe de redressement, prostration) et un gain pondéral, et il n'y avait pas de signes précis laissant croire à une toxicité organique ou tissulaire directe, mais la gamme des paramètres examinés était limitée. Le fentanyl a été bien toléré chez le lapin dans les études sur la voie transcutanée d'une durée maximale de 90 jours, et aucun chien n'est mort après avoir reçu un maximum de 0,4 mg/kg/jour par voie intramusculaire pendant 4 semaines. Chez des souris FVB/N, l'administration cutanée d'une dose pouvant atteindre 500 mcg pendant 28 jours (aux fins de détermination de la dose dans le cadre d'une étude de carcinogénicité de 26 semaines chez des souris transgéniques, souche Tg.AC) a provoqué une hyperactivité et un gain pondéral légèrement inférieur par rapport aux valeurs témoins.

Carcinogénicité

Dans une étude de carcinogénicité cutanée de 26 semaines, des souris transgéniques Tg.AC ont reçu, par voie cutanée, 5, 15 ou 50 mcg/dose/jour de fentanyl dans de l'acétone. L'étude comportait également un groupe témoin positif, qui a reçu 1,25 mcg de 12-O-

tétradécanoylphorbol-13-acétate (TPA) dans de l'acétone par voie cutanée, trois fois par semaine. Il n'y a pas eu d'augmentation liée au traitement de la fréquence des papillomes cutanés au point d'application ni d'augmentation des lésions néoplasiques. La hausse significative de la fréquence des papillomes cutanés au point d'application attendue et avérée dans le groupe témoin positif a permis de valider les résultats de cette étude de carcinogénicité cutanée de 26 semaines.

Le citrate de fentanyl a fait l'objet d'une étude de carcinogénicité sous-cutanée de 104 semaines chez le rat. Les doses étudiées (exprimées en fentanyl libre) s'établissaient à 0, 12,5, 25 et 50 mcg/kg/jour chez les mâles et à 0, 25, 50 et 100 mcg/kg/jour chez les femelles. Les observations microscopiques après une exposition la vie durant au fentanyl ne laissent entrevoir aucun potentiel oncogène.

Génotoxicité

Le citrate de fentanyl a fait l'objet d'une série d'études standard de génotoxicité : test de mutation bactérienne inverse *in vitro*; épreuve de mutagenèse *in vitro* sur des cellules de mammifères (cellules de lymphomes de souris L5178Y) et test *in vivo* du micronoyau chez la souris.

Aucun signe de mutagénicité n'a été relevé à l'issue des études de mutation *in vitro* menées sur les souches TA98, TA100, TA1535 et TA1537 de *Salmonella typhimurium* et la souche WP2 *uvrA* d'*Escherichia coli*, avec et sans activation métabolique par la fraction S9 (foie de rat traité à l'Aroclor).

Dans un test cytogénétique *in vivo* chez la souris, le fentanyl n'a pas produit d'érythrocytes polychromatiques micronucléés dans la moelle osseuse. Les études de génotoxicité réalisées *in vitro* et *in vivo* sur le fentanyl n'ont pas mis en évidence de potentiel génotoxique.

Effets sur le développement et la reproduction

Des études ont été menées pour évaluer les effets du fentanyl sur le développement et la reproduction, dont une étude sur la fertilité et la reproduction générale chez le rat, des études sur le développement embryofœtal chez le rat et le lapin, et une étude sur le développement prénatal et postnatal chez le rat, laquelle visait notamment à évaluer le comportement, l'apprentissage et la fonction de reproduction des ratons de la première génération (F₁).

Dans l'étude sur la fertilité et les premiers stades du développement embryonnaire menée chez le rat, pendant laquelle des mâles traités ont été accouplés à des femelles non traitées, et vice versa, des effets imputables aux mâles ont été observés chez des femelles non traitées qui avaient été accouplées à des mâles ayant reçu des doses de 300 mcg/kg/jour par voie sous-cutanée au cours des 28 jours ayant précédé l'accouplement. Les effets en question étaient notamment une réduction significative du nombre de points d'implantation, une augmentation significative des pertes préimplantatoires et une diminution du nombre

d'embryons viables. Ces effets étaient liés à des modifications importantes des paramètres spermatiques, notamment une baisse significative du pourcentage de spermatozoïdes mobiles et des concentrations de spermatozoïdes, ainsi qu'une augmentation significative du pourcentage de spermatozoïdes anormaux. Ils ont été considérés comme des effets indirects du traitement par le fentanyl chez les mâles en question. Compte tenu de l'état de sédation profond noté chez ces derniers, il est probable que les testicules aient remonté dans le canal inguinal, ce qui a provoqué une hausse de leur température et affecté la spermatogenèse. Aucun effet sur la reproduction n'a été observé chez les femelles traitées qui avaient été accouplées à des mâles non traités.

Des études de toxicité sur le développement embryofœtal ont également été menées chez le rat et le lapin. Bien que l'exacerbation attendue des effets pharmacologiques du fentanyl ait été constatée dans les deux études, il n'y a pas eu de malformations ni de variations développementales liées au fentanyl chez les rates et les lapines gravides soumises respectivement à des doses sous-cutanées pouvant atteindre respectivement 100 et 250 mcg/kg/jour pendant l'organogenèse.

Dans une étude que l'on a menée chez des rates en gestation ou en lactation pour évaluer les effets toxiques du citrate de fentanyl sur le développement prénatal et postnatal et plus particulièrement sur le développement du produit de la conception et des rejetons par suite de l'exposition des femelles depuis l'implantation jusqu'au sevrage, des décès et une exacerbation des effets pharmacologiques ont été observés aux doses de 100 et 400 mcg/kg/jour. Les effets toxiques importants constatés chez les mères à la dose de 400 mcg/kg/jour ont été associés à plusieurs effets indésirables chez les ratons F₁. À la dose de 400 mcg/kg/jour, le nombre de petits vivants par portée avait diminué de façon significative 4 jours après la mise bas. Une diminution de l'activité, une peau froide au toucher et l'agonie comptent au nombre des signes cliniques observés chez les ratons F₁ au cours de la période de lactation. Le poids corporel des petits de ce groupe, qui était plus faible pendant la lactation, est demeuré bas tout au long de la période précédant l'accouplement, de l'accouplement et de la gestation. Un retard du réflexe de redressement statique et de l'ouverture des yeux, ainsi qu'une diminution de la réponse auditive ont été constatés dans le groupe 400 mcg/kg/jour. Chez ces rejetons, la maturation sexuelle a été retardée, et les paramètres de l'activité motrice ont été affectés. Aucun effet sur les paramètres de fertilité et de reproduction n'a été observé chez les ratons F₁, bien que le nombre moyen de points d'implantation ait diminué chez ceux du groupe 400 mcg/kg/jour.

Activité réduite, peau froide au toucher et agonie sont les signes cliniques liés au médicament à l'étude observés chez les ratons F₁ pendant la période de lactation. À la dose de 400 mcg/kg/jour, le poids corporel des petits de chaque sexe et des deux sexes combinés a diminué de façon significative pendant la lactation (jours 0 à 21 après la mise bas) et est demeuré plus bas tout au long de la période précédant l'accouplement, de l'accouplement et de la gestation. À la dose de 100 mcg/kg/jour, le poids des rejetons mâles était significativement plus bas au 4^e jour après la mise bas (avant et après la réforme). À la dose de 400 mcg/kg/jour, un retard du réflexe de redressement statique et de l'ouverture des yeux (lié

au médicament à l'étude), ainsi qu'une diminution de la réponse auditive des rejetons ont été constatés. À cette même dose, l'ouverture du vagin et la séparation du prépuce ont été significativement retardées, alors que certains paramètres de l'activité motrice ont été affectés. Aucun effet sur les paramètres de fertilité et de reproduction des rejetons F₁ n'a été observé dans quelque groupe que ce soit, mais le nombre moyen de points d'implantation par animal a diminué de façon significative à la dose de 400 mcg/kg/jour. Une exposition systémique au fentanyl et au norfentanyl, qui était liée à la dose, a été démontrée chez des rates gravides qui avaient reçu des doses de 25, 50, 100 ou 400 mcg/kg, exprimées en fentanyl libre, 1 fois par jour par voie sous-cutanée pendant un maximum de 5 semaines environ (soit du 6^e jour de la gestation au 20^e jour de la lactation). À la lumière des résultats de cette étude sur la toxicité prénatale et postnatale, la dose sans effet nocif observé (DSENO) sur la mère, la fonction de reproduction et le développement a été établie à 50 mcg/kg/jour.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

^NFENTORA^{MC}

Comprimés effervescents de fentanyl pour administration gingivale/sublinguale

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **FENTORA**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **FENTORA**.

Mises en garde et précautions importantes

- N'ayez recours à FENTORA que si vous prenez déjà un autre analgésique (antidouleur) opioïde en continu contre la douleur cancéreuse et seulement si vous avez acquis une tolérance à ce médicament (c'est-à-dire que votre corps s'y est habitué). Vous pouvez demander à votre professionnel de la santé si vous avez acquis pareille tolérance.
- Même si vous prenez FENTORA selon les directives de votre professionnel de la santé, vous êtes exposé à un risque de toxicomanie, d'usage abusif et de mauvais usage des opioïdes, ce qui peut entraîner un surdosage et la mort. Pour connaître votre risque de toxicomanie, d'abus ou d'usage détourné, parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Des problèmes respiratoires susceptibles de menacer le pronostic vital peuvent survenir pendant la prise de FENTORA, en particulier si les directives médicales ne sont pas suivies. Un bébé dont la mère prend des opioïdes durant la grossesse ou l'allaitement présente un risque de problèmes respiratoires qui pourraient être mortels.
- Ne donnez jamais vos comprimés FENTORA à quelqu'un d'autre. Cette personne pourrait en mourir. Même la prise d'une seule dose peut causer un surdosage mortel chez une personne à qui FENTORA n'a pas été prescrit. C'est particulièrement le cas chez les enfants et les adultes qui ne prennent pas déjà des opioïdes de façon continue.
- En cas d'urgence, tentez de retirer FENTORA de la bouche de la personne.
- Si vous ne prenez plus d'analgésique opioïde de façon régulière pour soulager votre douleur cancéreuse, vous devrez cesser d'utiliser FENTORA, puisqu'il se pourrait que vous ne soyez plus tolérant aux opioïdes. Adressez-vous à un professionnel de la santé pour savoir comment soulager votre douleur.
- Vous ou un membre de votre famille devez appeler votre professionnel de la santé ou demander une aide médicale d'urgence si vous avez de la difficulté à respirer, si vous

ressentez de la somnolence s'accompagnant d'un ralentissement de la respiration, si votre respiration est lente et superficielle (votre poitrine se soulève peu quand vous respirez), si vous vous sentez faible, étourdi, ou confus, ou si vous avez d'autres symptômes inhabituels. Ce sont peut-être là des symptômes d'un surdosage de FENTORA. La dose de FENTORA qui vous a été prescrite pourrait être trop élevée pour vous. Ces symptômes peuvent entraîner de graves problèmes de santé ou même la mort s'ils ne sont pas immédiatement traités. Si vous présentez un des symptômes ci-dessus, ne prenez pas d'autre dose de FENTORA.

- Prenez FENTORA exactement comme il vous a été prescrit par votre professionnel de la santé.
 - Vous devez amorcer le traitement par FENTORA à la dose la plus faible, soit 100 mcg.
 - Vous devez prendre UNE SEULE dose de FENTORA par accès douloureux transitoire d'origine cancéreuse.
 - Vous devez attendre au moins 4 heures avant de prendre une autre dose de FENTORA pour soulager un nouvel accès douloureux transitoire.
 - FENTORA ne doit pas servir à soulager plus de quatre accès douloureux transitoires par jour. Si vous avez chaque jour plus de quatre accès douloureux transitoires, parlez-en à votre professionnel de la santé. La dose de l'analgésique opioïde que vous prenez en continu pourrait devoir être changée.

- Ne remplacez pas FENTORA par un autre médicament contenant du fentanyl sans en parler à votre professionnel de la santé. La quantité de fentanyl contenue dans FENTORA et les autres médicaments n'est pas la même. La dose initiale de FENTORA que vous prescrira votre professionnel de la santé pourrait différer de celle des médicaments à base de fentanyl que vous auriez pu prendre par le passé.

- Si vous avez pris FENTORA alors que vous étiez enceinte, que ce soit pendant une période courte ou longue, à faible ou à forte dose, votre bébé peut souffrir de symptômes de sevrage menaçant la vie après sa naissance. Ces symptômes peuvent se manifester dès la naissance et jusqu'à 4 semaines après celle-ci. Si votre bébé présente l'un ou l'autre des symptômes suivants :
 - modification de la respiration (comme une respiration faible, difficile ou rapide);
 - votre bébé est plus difficile à réconforter que d'habitude;
 - tremblements;
 - nombre accru de selles, éternuements, bâillements, vomissement ou fièvre;consultez immédiatement un professionnel de la santé.

- Conservez FENTORA dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants et des animaux domestiques. N'utilisez pas FENTORA devant les enfants.

- Le fait de prendre FENTORA avec un autre opioïde, une benzodiazépine, de l'alcool ou

d'autres déprimeurs du système nerveux central (y compris les drogues de rue) peut entraîner une grande somnolence, une diminution de la vigilance, des problèmes respiratoires, un coma et la mort.

À quoi FENTORA sert-il?

FENTORA sert à soulager les crises ou poussées de douleur appelées « accès douloureux transitoires » chez les cancéreux adultes (de 18 ans ou plus) qui prennent déjà d'autres analgésiques opioïdes de façon régulière contre la douleur cancéreuse.

Vous ne pouvez commencer à prendre FENTORA que si vous avez acquis une tolérance aux analgésiques opioïdes (c'est-à-dire si votre corps s'y est habitué). NE PRENEZ PAS FENTORA si ce n'est pas le cas.

Comment FENTORA agit-il?

FENTORA est un analgésique qui appartient à la classe des opioïdes. Il soulage la douleur en agissant sur certaines cellules nerveuses de la moelle épinière et du cerveau.

Quels sont les ingrédients de FENTORA?

Ingrédient médicinal : Citrate de fentanyl

Ingrédients non médicinaux : Acide citrique, bicarbonate de sodium, carbonate de sodium, glycolate d'amidon sodique, mannitol et stéarate de magnésium.

FENTORA est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés effervescents pour administration gingivale/sublinguale (c.-à-d. à placer entre la gencive et la joue) contenant 100 mcg, 200 mcg, 400 mcg, 600 mcg ou 800 mcg de fentanyl (sous forme de citrate de fentanyl). Les comprimés sont emballés dans des boîtes et des plaquettes alvéolées de différentes couleurs correspondant à leur teneur, comme indiqué ci-dessous :

| Teneur du comprimé | Couleur de la boîte et de la plaquette alvéolée |
|--------------------|---|
| 100 mcg | Bleu |
| 200 mcg | Orange |
| 400 mcg | Vert sauge |
| 600 mcg | Magenta (rose) |
| 800 mcg | Jaune |

Vous ne devez pas prendre FENTORA si :

- votre professionnel de la santé ne vous l'a pas prescrit.
- vous ne prenez pas d'autres analgésiques opioïdes pour soulager la douleur cancéreuse. Votre corps doit déjà être habitué à prendre des analgésiques opioïdes lorsque vous prenez FENTORA.

- vous êtes allergique au citrate de fentanyl, à d'autres opioïdes ou à tout autre ingrédient de FENTORA.
- vous êtes atteint d'asthme grave, vous avez de la difficulté à respirer ou vous présentez d'autres problèmes pulmonaires.
- vous avez des problèmes cardiaques.
- vous présentez une obstruction des intestins ou un rétrécissement de l'estomac ou des intestins.
- vous présentez un iléus (affection dans laquelle les intestins ne fonctionnent pas correctement) ou vous ressentez une douleur intense au ventre.
- vous souffrez d'hypertension intracrânienne ou avez subi un traumatisme à la tête.
- vous êtes épileptique (convulsions) ou avez des antécédents d'épilepsie.
- vous souffrez d'alcoolisme ou de sevrage alcoolique.
- vous prenez ou vous avez pris au cours des 2 dernières semaines un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO), utilisé pour le traitement de la dépression (comme le sulfate de phénelzine, le sulfate de tranlycypromine, le moclobémide ou la sélégiline).
- vous êtes sur le point de subir une chirurgie ou vous en avez subi une au cours des 24 dernières heures.
- vous souffrez de dépression grave du système nerveux central (SNC) (ralentissement fonctionnel du système nerveux).

Avant de prendre FENTORA, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets indésirables. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :

- vous avez des antécédents de consommation de drogues, d'usage abusif de médicaments ou d'alcoolisme.
- vous avez des problèmes aux reins, au foie ou aux poumons.
- on vous a dit que vous étiez à risque de problèmes cardiaques ou de crises d'épilepsie.
- vous avez une faible pression sanguine.
- vous avez des antécédents d'apnée du sommeil.
- vous avez eu des problèmes d'humeur (tels que dépression ou anxiété), des hallucinations ou d'autres problèmes de santé mentale.
- vous souffrez de migraines.
- vous souffrez de constipation chronique ou grave.
- vous avez des troubles de la thyroïde, de la glande surrénale ou de la prostate.
- vous avez des hallucinations ou des problèmes de santé mentale graves ou en avez eu dans le passé.
- vous êtes enceinte ou en période de travail, ou vous planifiez une grossesse.
- vous allaitez ou prévoyez le faire;
- vous souffrez d'un trouble du sommeil au cours duquel votre respiration est superficielle ou est interrompue par des pauses (apnée du sommeil).

- vous prévoyez consommer de l'alcool. La consommation d'alcool pendant la prise de FENTORA peut causer de dangereux effets secondaires. NE CONSOMMEZ PAS d'alcool pendant que vous prenez FENTORA.
- vous avez une maladie qui vous rend faible ou fragile.

Autres mises en garde pertinentes

Toxicomanie, dépendance et tolérance : Comme dans le cas de tout autre opioïde, l'utilisation de FENTORA peut causer une dépendance psychique ou physique. Le citrate de fentanyl peut également causer une toxicomanie. Il existe d'importantes différences entre la dépendance physique et la toxicomanie. La tolérance implique qu'au fil du temps, il se pourrait qu'une dose plus élevée soit nécessaire pour obtenir le même degré de soulagement de la douleur. Si vous avez des questions ou des préoccupations concernant la toxicomanie, la dépendance physique ou la tolérance, il est important que vous en parliez à votre professionnel de la santé. Votre professionnel de la santé devrait vous prescrire et vous administrer FENTORA en prenant les mêmes précautions que pour tout autre opioïde oral. Il n'est pas recommandé d'utiliser ces produits pendant une période prolongée.

Grossesse, allaitement, travail et accouchement : Les opioïdes peuvent être transmis à votre bébé durant l'allaitement (par le lait maternel) ou durant la grossesse. FENTORA peut causer des troubles respiratoires mettant en danger la vie de votre enfant à naître ou de votre nourrisson (bébé allaité). Votre professionnel de la santé déterminera si les avantages liés au traitement par FENTORA l'emportent sur les risques pour votre enfant à naître ou votre nourrisson.

Si vous êtes enceinte et prenez FENTORA, il est important de ne pas arrêter votre traitement brusquement, car cela pourrait entraîner un avortement spontané (fausse couche) ou donner lieu à un enfant mort-né. Votre professionnel de la santé vous guidera et assurera votre surveillance pendant que vous cesserez graduellement votre traitement par FENTORA. Vous pourrez ainsi éviter que votre enfant à naître en soit gravement affecté.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines : Attendez de savoir comment vous réagissez à votre traitement par FENTORA avant d'effectuer des tâches qui exigent de la vigilance. FENTORA peut causer :

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

Ces effets surviennent généralement après la prise de votre première dose ou lorsque vous augmentez la dose. La prise de FENTORA avec d'autres médicaments qui affectent votre système nerveux notamment s'il s'agit :

- d'autres opioïdes,

- des phénothiazines (utilisées pour le traitement des problèmes de santé mentale et prévenir les vomissements durant la chimiothérapie),
- des sédatifs ou des hypnotiques (utilisés pour produire un effet relaxant et aider à dormir),
- de la gabapentine (utilisée pour prévenir les crises d'épilepsie),
- de la prégabaline (utilisée pour traiter la névralgie),
- d'alcool peut aggraver ces effets indésirables.

Maladie des glandes surrénales : Il se peut que vous développiez un trouble des glandes surrénales appelé « insuffisance surrénale ». Cela signifie que vos glandes surrénales n'arrivent plus à produire une quantité suffisante de certaines hormones. Vous pourriez alors présenter des symptômes tels que :

- nausées, vomissements;
- fatigue, faiblesse ou étourdissements;
- perte d'appétit.

Votre risque de présenter des troubles des glandes surrénales peut être plus élevé si vous suivez un traitement par les opioïdes depuis plus d'un mois. Votre professionnel de la santé pourrait vous soumettre à des tests médicaux, vous prescrire un autre médicament et arrêter graduellement votre traitement par FENTORA.

Toxicité sérotoninergique (appelée également syndrome sérotoninergique) : FENTORA peut causer un syndrome sérotoninergique, une maladie qui est rare, mais qui peut mettre en jeu la vie du patient. Cette maladie peut entraîner de sérieux changements du fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Le fait de prendre FENTORA en association avec certains antidépresseurs, médicaments contre la migraine ou certains myorelaxants pourrait provoquer l'apparition d'une toxicité sérotoninergique.

Les symptômes de la toxicité sérotoninergique comprennent les manifestations suivantes :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements;
- tremblements, contractions musculaires, secousses ou rigidité musculaires, réflexes hyperactifs, perte de coordination;
- battements de cœur rapides, changements de la pression artérielle;
- confusion, agitation, hallucinations, changements d'humeur, perte de conscience et coma.

Fonction sexuelle/reproduction : L'utilisation prolongée des opioïdes peut provoquer une diminution des taux d'hormones sexuelles. Cela peut également mener à une baisse de la libido (désir d'avoir des rapports sexuels), à de la dysfonction érectile ou à de l'infertilité.

Apnée du sommeil : Les opioïdes peuvent causer un problème appelé apnée du sommeil (interruption momentanée de la respiration pendant le sommeil). Si vous avez des

antécédents d'apnée du sommeil, ou si quelqu'un a remarqué que vous arrêtez de respirer de temps à autre pendant que vous dormez, mentionnez-le à votre professionnel de la santé.

Intensification de la douleur : La prise d'opioïdes pour soulager la douleur peut parfois avoir un effet non désiré, à savoir celui d'accroître la sensation de douleur (ce qu'on appelle *l'hyperalgésie induite par les opioïdes*) même si la dose n'a pas changé ou qu'elle a été augmentée. Il peut s'agir aussi d'une douleur nouvelle qui touche une autre partie du corps ou qui ne devrait normalement pas être ressentie comme faisant mal, par exemple lors du contact entre les vêtements et la peau. Si vous remarquez un tel changement dans la présentation de votre douleur pendant le traitement par FENTORA, faites-en part à votre professionnel de la santé.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

La prise de FENTORA avec les médicaments suivants peut causer des effets indésirables graves, y compris des problèmes respiratoires qui peuvent entraîner la mort :

- Cimétidine, utilisée pour traiter les brûlures d'estomac et les ulcères.
- Néfadozone, un antidépresseur.
- Aprépitant, médicament utilisé pour prévenir les vomissements.
- Médicaments utilisés pour traiter le VIH/sida (p. ex. indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir).
- Médicaments utilisés pour le traitement des infections fongiques (p. ex. itraconazole, kétoconazole, fluconazole).
- Antibiotiques utilisés pour le traitement des infections bactériennes (p. ex. érythromycine, clarithromycine, télithromycine, rifabutine, ripampine).
- Bloqueurs des canaux calciques, utilisés pour le traitement de l'hypertension et des douleurs à la poitrine (p. ex. diltiazem, vérapamil).
- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), utilisés pour le traitement de la dépression. Ne prenez pas FENTORA avec un IMAO. Ne prenez pas FENTORA non plus si vous pris un IMAO au cours des 14 derniers jours.
- Benzodiazépines – médicaments utilisés pour aider à dormir ou qui réduisent l'anxiété (p. ex. diazépam, lorazépam, alprazolam).
- Alcool, y compris les médicaments d'ordonnance ou en vente libre contenant de l'alcool. **NE BUVEZ PAS d'alcool** durant votre traitement par FENTORA, car cela peut entraîner :
 - de la somnolence,
 - une respiration anormalement lente ou faible,
 - des effets secondaires graves,
 - un surdosage mortel.

- Antiépileptiques, utilisés pour le traitement ou la prévention des crises d'épilepsie (p. ex. gabapentine, carbamazépine, phénytoïne, oxcarbazépine, phénobarbital).
- Prégabaline (utilisée pour traiter la névralgie).
- Autres sédatifs, lesquels pourraient accroître la somnolence causée par FENTORA.
- Autres analgésiques opioïdes, médicaments utilisés pour soulager la douleur (p. ex. butorphanol, nalbuphine, pentazocine, buprénorphine).
- Anesthésiques généraux (médicaments employés durant la chirurgie).
- Antidépresseurs, utilisés pour traiter la dépression et les troubles de l'humeur (p. ex. amitriptyline).
- Médicaments employés pour traiter les problèmes de santé mentale graves comme la schizophrénie (p. ex. olanzapine).
- Antihistaminiques, médicaments utilisés pour le traitement des allergies (p. ex. diphenhydramine).
- Antiémétiques (médicaments utilisés pour prévenir les vomissements).
- Myorésolutifs, médicaments servant à relaxer les muscles afin de soulager les spasmes musculaires et les maux de dos (p. ex. diazépam, cyclobenzaprine, méthocarbamol, baclofène).
- Millepertuis, plante médicinale employée pour traiter la dépression.
- Jus de pamplemousse.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec FENTORA :

- Médicaments utilisés pour traiter les migraines (p. ex. triptans).
- Diurétiques ou médicaments « qui éliminent l'eau » utilisés pour faire baisser la pression artérielle (p. ex. amiloride, furosémide, hydrochlorothiazide, acétazolamide).
- Médicaments utilisés pour traiter le VIH/sida (p. ex. éfavirenz, névirapine).
- Médicaments utilisés pour le traitement du diabète (p. ex. troglitazone, pioglitazone).
- Glucocorticoïdes, stéroïdes utilisés pour réduire l'inflammation.
- Modafinil, utilisé pour réduire l'apnée du sommeil et autres troubles liés au sommeil.
- Oxybutynine, utilisée pour traiter des problèmes liés à la vessie, comme une vessie hyperactive.
- Suppléments d'herbes médicinales comme la valériane, le kava, la camomille et le ginseng.

Utilisation de FENTORA

- Prenez FENTORA exactement comme le professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- **Vous ne devez pas fractionner, sucer, mâcher ou avaler les comprimés FENTORA, sans quoi vous en réduirez l'efficacité. Utilisez les comprimés FENTORA entiers.**
- Évaluez régulièrement votre douleur avec votre professionnel de la santé, afin de déterminer si vous avez encore besoin de prendre FENTORA. Utilisez FENTORA seulement pour soulager la douleur pour laquelle il vous a été prescrit.

- Si la douleur s'intensifie ou si vous présentez des effets secondaires causés par FENTORA, dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé.
- Si le comprimé FENTORA ne s'est pas totalement dissous dans la bouche après 30 minutes, vous pourrez avaler ce qui en reste avec un verre d'eau.

Dose habituelle :

La dose initiale de FENTORA est de 1 comprimé de 100 mcg POUR TOUS LES PATIENTS.

Votre dose a été personnalisée et établie spécialement pour vous. Assurez-vous de suivre exactement les instructions que votre professionnel de la santé vous a données sur votre dose. N'augmentez pas ou ne diminuez pas votre dose sans en parler à votre professionnel de la santé. Ce dernier vous montrera comment l'augmenter de façon sécuritaire, jusqu'à ce qu'elle atteigne un niveau permettant de soulager suffisamment votre douleur.

Votre professionnel de la santé vous remettra une ordonnance vous autorisant à prendre la dose efficace pour soulager jusqu'à quatre accès douloureux transitoires par jour.

Vous ne devez pas prendre plus d'une dose de FENTORA par accès douloureux transitoire d'origine cancéreuse.

- Si vous ressentez toujours de la douleur après avoir pris une dose de FENTORA, communiquez avec votre professionnel de la santé pour connaître la marche à suivre.
Ne reprenez pas FENTORA même si l'accès douloureux transitoire persiste.

Attendez au moins **4** heures avant de prendre une autre dose de FENTORA pour soulager un nouvel accès douloureux transitoire d'origine cancéreuse.

- Prenez une seule dose de FENTORA par accès douloureux transitoire. Attendez ensuite **4** heures avant d'en prendre une autre pour traiter un **nouvel** accès.

Même si vous utilisez FENTORA, il est important de continuer à prendre votre analgésique opioïde régulièrement.

Si la dose de FENTORA qui vous a été prescrite ne soulage pas la douleur cancéreuse transitoire, consultez votre professionnel de la santé. Ce dernier pourra alors décider de la modifier. N'augmentez la dose que sur l'avis de votre professionnel de la santé.

Ne prenez pas FENTORA pour soulager plus de quatre accès douloureux transitoires par jour. Si vous avez chaque jour plus de quatre accès douloureux transitoires, parlez-en à votre professionnel de la santé, car cela pourrait signifier qu'il faut modifier la dose de l'analgésique opioïde que vous prenez régulièrement.

Si vous commencez à vous sentir étourdi, nauséux (mal de cœur) ou très somnolent avant la dissolution complète du comprimé, rincez-vous la bouche avec de l'eau et crachez le restant

sans tarder dans l'évier ou la cuvette des toilettes. Rincez l'évier ou tirez la chasse d'eau pour éliminer tout résidu de comprimé.

Instructions sur l'administration de FENTORA

En cas d'accès douloureux transitoire, prenez la dose de FENTORA prescrite par votre professionnel de la santé comme suit :

FENTORA est offert en plaquettes comptant chacune quatre unités alvéolées détachables. Chaque unité alvéolée renferme un comprimé FENTORA.

- **N'ouvrez l'unité alvéolée que lorsque vous êtes prêt à prendre le comprimé.**
- Déchirez la plaquette alvéolée le long des perforations pour en détacher une unité. Voir la **Figure 1**.
- Pliez l'unité alvéolée le long de la ligne repère. La teneur des comprimés FENTORA est indiquée dans une case, comme suit, et comme dans la **Figure 1** :

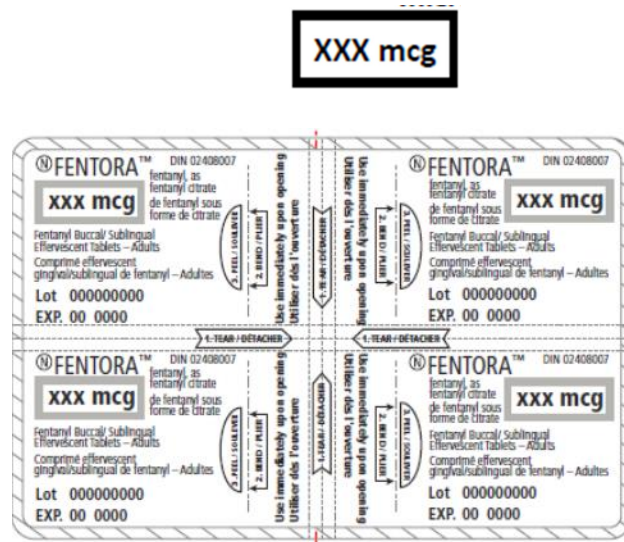


Figure 1

- Soulevez la pellicule pour retirer le comprimé de l'alvéole (voir la **Figure 2**).



Figure 2

- **Ne faites pas sortir le comprimé** de l'alvéole en le poussant à travers la pellicule, car cela pourrait l'endommager.
- Le comprimé FENTORA doit être pris immédiatement après avoir été retiré de son alvéole.
- **Le comprimé FENTORA doit être pris entier. NE LE FRACTIONNEZ PAS.**
- Placez le comprimé FENTORA dans la bouche, de l'une ou l'autre des deux façons suivantes :
 1. **Voie gingivale** : Placez le comprimé entre la gencive et l'intérieur de la joue, au-dessus d'une molaire (voir la **Figure 3**).



Figure 3

2. **Voie sublinguale** : Placez le comprimé sous la langue (voir les **Figures 4a, 4b, 4c** et **4d**). Pour ce faire, soulevez la langue (**4b**), placez le comprimé sous cette dernière (**4c**), puis abaissez la langue sur le comprimé (**4d**).

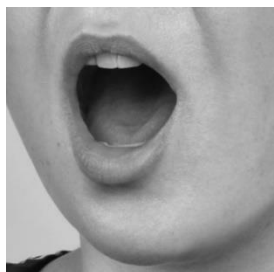


Figure 4a

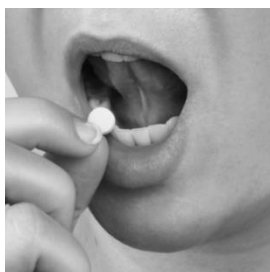


Figure 4b

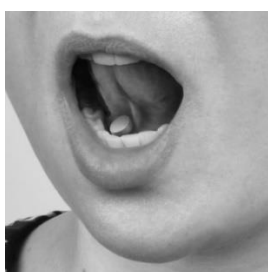


Figure 4c

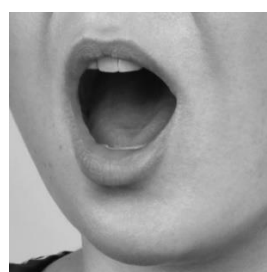


Figure 4d

- **Laissez le comprimé FENTORA se dissoudre**, ce qui prend généralement de 14 à 25 minutes.
- S'il reste des résidus de comprimé FENTORA dans la bouche après 30 minutes, vous pourrez les avaler avec un verre d'eau.
- Si vous ne pouvez pas prendre FENTORA conformément à ces instructions, dites-le à votre professionnel de la santé. Il vous indiquera la marche à suivre. **NE FRACTIONNEZ PAS** le comprimé.
- **Vous NE DEVEZ PAS fractionner, sucer, mâcher ou avaler les comprimés FENTORA**, sans quoi vous en réduirez l'efficacité.

Arrêt de la prise du médicament

Si cela fait déjà quelques jours que vous prenez FENTORA, vous ne devez pas cesser de le prendre brusquement. Votre professionnel de la santé vous montrera comment mettre fin au traitement lentement et vous surveillera pendant cette période. Vous devez procéder lentement, afin d'éviter l'apparition de symptômes incommodes tels que les suivants :

- douleur généralisée;
- diarrhée;
- chair de poule;
- perte d'appétit;
- nausées;
- nervosité ou agitation;
- écoulement nasal;
- éternuements;
- tremblements ou frissons;
- crampes d'estomac;
- fréquence cardiaque rapide (tachycardie);
- difficulté à dormir;
- augmentation inhabituelle de la transpiration;
- palpitations cardiaques;
- fièvre inexplicite;
- faiblesse;
- bâillements.

En réduisant ou en cessant votre traitement par un opioïde, vous ferez en sorte que votre corps perde sa tolérance aux opioïdes. Si vous entreprenez de nouveau un traitement par les opioïdes, vous devrez le faire à la plus basse dose possible. En effet, vous pourriez subir un surdosage si vous reprenez votre traitement à la dernière dose de FENTORA que vous preniez avant de cesser graduellement votre traitement.

Renouvellement de l'ordonnance de FENTORA :

Votre professionnel de la santé doit vous rédiger une nouvelle ordonnance chaque fois que vous avez besoin d'autres comprimés FENTORA. Par conséquent, il est important de vous adresser à lui avant d'être à court de comprimés.

Vous devez vous procurer vos ordonnances pour ce médicament uniquement auprès du professionnel de la santé qui vous traite. Ne demandez pas à un autre professionnel de la santé de vous le prescrire, sauf si vous changez de professionnel de la santé pour la prise en charge de votre douleur.

Surdosage :

Les signes de surdose peuvent comprendre les manifestations suivantes :

- respiration anormalement lente ou faible,
- étourdissements,
- confusion,
- somnolence extrême,
- coma,
- leucoencéphalopathie toxique (trouble du cerveau affectant la matière blanche).

Si vous croyez avoir pris une dose excessive de FENTORA, essayez de retirer tout résidu de comprimé encore dans la bouche.

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de FENTORA, 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.

Effets secondaires possibles de FENTORA

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de FENTORA. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les manifestations suivantes :

- somnolence;
- insomnie;
- étourdissements;
- évanouissement;
- nausées, vomissements ou faible appétit;
- bouche sèche;
- maux de tête;
- problèmes de vision;
- faiblesse, mauvaise coordination des mouvements musculaires;
- démangeaisons;
- transpiration;
- constipation – Avant de commencer à prendre FENTORA, demandez à votre professionnel de la santé comment prévenir la constipation.
- baisse de la libido, impuissance (dysfonction érectile), infertilité.

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|---|-------------------|---|
| Symptôme/Effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence |
| | Dans les cas graves seulement | Dans tous les cas | |
| RARE | | | |
| Réaction allergique : Démangeaisons, rougeur, douleur et irritation ou enflure cutanées (éruption cutanée), poussée de papules (petites bosses) rouge pâle apparaissant soudainement sur la peau (urticaire), enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer. | | | √ |
| Blocage de l'intestin (fécalome) : Douleur abdominale, constipation grave, nausées. | | | √ |
| Battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers : Palpitations cardiaques. | | √ | |
| Hypotension (pression sanguine faible) : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère. | √ | | |
| Surdosage : Hallucinations, confusion, incapacité à marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation ou étourdissements, muscles très détendus/faible tonus musculaire, peau moite et froide. | | | √ |
| Dépression respiratoire : Respiration lente, superficielle ou faible ou essoufflement. | | | √ |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|---|-------------------|---|
| Symptôme/Effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence |
| | Dans les cas graves seulement | Dans tous les cas | |
| Toxicité sérotoninergique (appelée également syndrome sérotoninergique) : Réaction pouvant causer une sensation d'agitation, des bouffées vasomotrices, des contractions musculaires, des mouvements oculaires involontaires, une transpiration abondante, une hausse de la température corporelle (> 38 °C) ou de la rigidité musculaire. | | | √ |
| Sevrage : Nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau moite et froide, douleur généralisée, perte d'appétit, transpiration. | | √ | |

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être 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/declaration-effets-indesirables.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

- Conservez FENTORA dans son emballage d'origine entre 15 °C et 30 °C jusqu'à ce que vous soyez prêt à le prendre. Gardez-le dans un endroit sec, à l'abri de l'humidité.
- Retirez FENTORA de la plaquette alvéolée, à l'épreuve des enfants, tout juste avant de le prendre. NE LE CONSERVEZ PAS dans un contenant provisoire, tel un pilulier.
- N'UTILISEZ PAS la plaquette alvéolée si elle est altérée.
- Gardez FENTORA sous clé, hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux domestiques.
- Ne prenez jamais de médicaments devant un enfant, car il risquerait de vouloir vous imiter. L'ingestion accidentelle du médicament par un enfant peut s'avérer dangereuse et même entraîner sa mort. Si un enfant ingère accidentellement FENTORA, appelez immédiatement le service des urgences.
- Conservez les comprimés FENTORA expirés ou inutilisés dans un endroit sûr, afin d'en prévenir le vol ou le mésusage et d'éviter toute exposition accidentelle.

Élimination : Afin de prévenir l'ingestion accidentelle et de réduire le risque d'utilisation par un enfant, il est important d'éliminer adéquatement toute quantité de FENTORA restante dès que le médicament n'est plus nécessaire. FENTORA ne doit jamais être jeté aux ordures ménagères, où les enfants et les animaux domestiques pourraient l'y trouver. FENTORA doit être retourné à la pharmacie, afin d'être éliminé adéquatement.

Pour en savoir davantage au sujet de FENTORA :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (Teva Canada Limitée) (<http://www.tevacanada.com>) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-855-513-8382.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Innovation pour Teva Canada Limitée.

Dernière révision : 27 juin 2023