

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

^N**FENTORA**^{MC}
citrate de fentanyl

Comprimés effervescents pour administration gingivale/sublinguale

100 µg, 200 µg, 400 µg, 600 µg et 800 µg de fentanyl

Analgésique opioïde

Date de révision : 05 mars, 2018

Distribué par :
Teva Canada Limitée
Toronto (Ontario) M1B 2K9

Fabriqué pour :
Teva Canada Innovation
Montréal (Québec) H2Z 1S8

Numéro de contrôle de la présentation : 210634

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
EFFETS INDÉSIRABLES	17
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	23
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	27
SURDOSAGE	32
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	33
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	39
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	39
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	41
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	41
ESSAIS CLINIQUES	42
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	45
TOXICOLOGIE	46
RÉFÉRENCES	50
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	51

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

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

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

FENTORA 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Chez un patient qui entreprend un traitement par FENTORA, la dose initiale doit être de 100 µg et être ajustée progressivement (voir **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.

Gériatrie (> 65 ans) :

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 **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Gériatrie**).

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de FENTORA n'ont pas fait l'objet d'études chez les enfants. Par conséquent, l'emploi de FENTORA est déconseillé chez le patient de moins de 18 ans.

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 **FORMES POSOLOGIQUES, 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 intestinale) 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).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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 µg/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.

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 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 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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

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 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 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 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 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 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 1:1.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Les patients déjà sous opioïdes pour le soulagement des accès douloureux transitoires **DOIVENT** entreprendre le traitement par FENTORA à la dose de 100 µg.

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 µg, laquelle sera ajustée par la suite (voir 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique et 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.

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.

Usage abusif et usage inapproprié

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 ou de toxicomanie (drogues ou médicaments). 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 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration de FENTORA**). On peut s'attendre à ce que l'usage abusif des formes orales entraîne des effets indésirables graves, y compris le décès.

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir la rubrique **TOXICOLOGIE**.

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 bradyarythmie.

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 **EFFETS INDÉSIRABLES, 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.

Utilisation en présence de toxicomanie ou d'alcoolisme

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.

Effets gastro-intestinaux

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 **CONTRE-INDICATIONS**).

Syndrome de sevrage opioïde néonatal

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.

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

L'emploi de FENTORA n'est pas recommandé chez la femme enceinte, sauf si le médecin juge que les avantages potentiels l'emportent sur les risques qui y sont associés. En cas d'utilisation de FENTORA par la mère durant la grossesse, il faut demeurer à l'affût des signes de syndrome de sevrage opioïde chez le nouveau-né.

Neurologique

Syndrome sérotoninergique : L'administration concomitante de FENTORA et d'un agent sérotoninergique, tel qu'un antidépresseur ou un antimigraineux, est susceptible d'entraîner un syndrome rare, mais potentiellement mortel. En cas d'apparition d'un tel syndrome (qui se caractérise par l'association de divers symptômes, notamment hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité du système nerveux autonome s'accompagnant d'éventuelles fluctuations rapides des signes vitaux, altération de l'état mental, y compris confusion, irritabilité, agitation extrême évoluant vers le délire et le coma), il faut cesser le traitement par l'agent sérotoninergique et instaurer un traitement symptomatique de soutien. FENTORA ne doit pas être administré en concomitance avec un IMAO ou un précurseur de la sérotonine (comme le L-tryptophane ou l'oxitriptan), et son utilisation en association avec d'autres agents sérotoninergiques (tels que les triptans, certains antidépresseurs tricycliques, le lithium, le tramadol et le millepertuis) impose la prudence, compte tenu du risque de syndrome sérotoninergique qu'elle comporte (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Endocrinien

Insuffisance surrénalienne : 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.

Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central (SNC) (incluant 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, d'antiémétiques agissant sur le SNC et 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 **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 déceler 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 **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 **CONTRE-INDICATIONS, EFFETS INDÉSIRABLES, Sédation, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

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.

Traumatisme crânien : Les effets déresseurs 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 **CONTRE-INDICATIONS**).

Troubles psychomoteurs

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 déresseurs du SNC, incluant les opioïdes, les phénothiazines, les sédatifs, les hypnotiques et l'alcool.

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 **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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Groupes présentant un risque particulier, et 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 **CONTRE-INDICATIONS**).

Emploi concomitant d'inhibiteurs de la CYP3A4

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

Emploi concomitant d'inhibiteurs de la monoamine oxydase

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), il n'est pas recommandé d'administrer FENTORA à des patients ayant reçu des IMAO au cours des 14 jours précédents.

Fonction sexuelle/reproduction

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 **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance**).

Populations particulières

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.

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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations**

particulières, 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage opioïde néonatal, et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance**).

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 µg/kg par voie intraveineuse ou de 160 µg/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.

Le citrate de fentanyl ne s'est pas révélé tératogène chez les femelles gravides.

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 µg/kg/jour du 6^e au 17^e jour de gestation ainsi qu'à des lapines gravides à des doses de 50, 100 ou 250 µg/kg/jour du 6^e au 18^e 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 µg 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 **TOXICOLOGIE**).

Selon les essais publiés, l'administration de fentanyl (à raison de 10, 100 ou 500 µg/kg/jour) à des rates gravides du 7^e au 21^e 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 µg administrée chez l'humain par accès douloureux. L'administration intraveineuse de fentanyl (à raison de 10 ou 30 µg/kg/jour) à des rates gravides du 6^e au 18^e 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 µg/kg/jour, mais n'a pas eu d'effet tératogène.

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.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de FENTORA n'ont pas fait l'objet d'études chez les enfants. Par conséquent, l'emploi de FENTORA est déconseillé chez le patient de moins de 18 ans.

Gériatrie (> 65 ans) : 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 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Gériatrie**).

Des 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.

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 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Patients atteints d'insuffisance rénale : L'incidence 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 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Patients atteints de maladies biliaires ou pancréatiques :

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.

EFFETS INDÉSIRABLES

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.

Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très précises, les taux d'effets indésirables observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

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.

Effets indésirables fréquemment observés au cours des essais cliniques (> 5 %)

Le Tableau 1 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 1 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 µg (N = 43)	200 µg (N = 36)	400 µg (N = 66)	600 µg (N = 65)	800 µg (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 2 répertorie, pour chaque dose efficace établie, les effets indésirables survenus à une fréquence globale $\geq 5\%$ au sein de la population totale.

Tableau 2 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 µg (N = 21)	200 µg (N = 33)	400 µg (N = 53)	600 µg (N = 58)	800 µg (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)
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)

Appareil ou organe Terme privilégié (MedDRA), n (%)	Nombre (%) de patients ^a					Total (N = 239)
	Dose efficace de FENTORA					
	100 µg (N = 21)	200 µg (N = 33)	400 µg (N = 53)	600 µg (N = 58)	800 µg (N = 74)	
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
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 µg 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. 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 cœliaque 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.

Effets indésirables observés moins souvent au cours des essais cliniques ($\geq 1\%$ et $< 5\%$)

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, pancytopenie, thrombocytopenie

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 : alopécie, sueurs froides, érythème, hyperhidrose, sueurs nocturnes, prurit, éruption cutanée

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

Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance

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

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 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.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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.
- Il n'est pas recommandé d'administrer FENTORA à des patients ayant reçu des IMAO au cours des 14 jours précédents.

Aperçu

Inhibiteurs de la 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 de la CYP3A4. L'emploi concomitant de FENTORA et d'inhibiteurs de la 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 de la 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Inducteurs de la CYP3A4 : L'emploi concomitant de FENTORA et d'inducteurs de la 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 de la CYP3A4 qui interrompent leur prise de l'inducteur de la 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), il n'est pas recommandé d'administrer FENTORA à des patients ayant reçu des IMAO au cours des 14 jours précédents.

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 **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, 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central [incluant les benzodiazépines et l'alcool]** et **Troubles psychomoteurs**). FENTORA ne doit pas être administré en concomitance avec l'alcool, en raison d'une augmentation du risque d'effets secondaires dangereux.

Interactions médicament-médicament

Tableau 3 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Classe de médicaments [exemples]	Effet	Commentaire clinique
<p>Inhibiteurs de la CYP3A4 [indinavir, nelfinavir, ritonavir, clarithromycine, itraconazole, kétoconazole, néfazodone, saquinavir, télithromycine, aprépitant, diltiazem, érythromycine, fluconazole, jus de pamplemousse, vérapamil, cimétidine]</p>	<p>L'emploi concomitant de FENTORA et d'inhibiteurs de la 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 de la CYP3A4, en particulier lors de l'ajout de l'inhibiteur alors que la dose de FENTORA est stable.</p> <p>Après l'arrêt de l'inhibiteur de la 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.</p>	<p>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 de la 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.</p>
<p>Inducteurs de la CYP3A4 [barbituriques, carbamazépine, éfavirenz, glucocorticoïdes, modafinil, névirapine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, pioglitazone, rifabutine, rifampicine, millepertuis, troglitazone]</p>	<p>L'emploi concomitant de FENTORA et d'inducteurs de la 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.</p> <p>Après l'arrêt de l'inducteur de la 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.</p>	<p>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 de la CYP3A4, envisager la réduction de la dose de FENTORA et surveiller l'apparition de signes de dépression respiratoire.</p>

Classe de médicaments [exemples]	Effet	Commentaire clinique
<p>Dépresseurs du SNC [benzodiazépines et autres sédatifs/hypnotiques, anxiolytiques, tranquillisants, myorelaxants, anesthésiques généraux, antipsychotiques, autres opioïdes, alcool]</p>	<p>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.</p>	<p>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.</p>
<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), 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.</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.</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	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	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	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.

Interactions médicament-aliment

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

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les plantes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur le style de vie

Les interactions avec les produits liés aux habitudes de vie n'ont pas été établies. Il faut éviter de consommer de l'alcool en concomitance avec le fentanyl (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

FENTORA doit être prescrit uniquement aux patients qui reçoivent déjà un traitement opioïde en continu et qui ont acquis une tolérance à ce traitement.

Considérations posologiques

Adultes :

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 µg/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 sorte à procurer au patient une analgésie adéquate tout en maintenant les effets indésirables à un niveau tolérable (voir **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.

Posologie recommandée et ajustement posologique

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 µg et être ajustée progressivement.

La dose unitaire maximale ne doit pas dépasser 800 µg. 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.

Patients atteints d'insuffisance hépatique :

Une prudence particulière s'impose lors de l'ajustement posologique chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique.

Patients atteints d'insuffisance rénale :

Une prudence particulière s'impose lors de l'ajustement posologique chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal.

Gériatrie :

Des cas de dépression respiratoire ont été observés chez des personnes âgées lorsque des opioïdes ont été administrés en concomitance avec d'autres agents exerçant un effet dépressur sur la respiration. 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Dose initiale :

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

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 inexplicite, 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 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 µg 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 µg de chaque côté de la cavité buccale (pour un total de quatre comprimés). L'ajustement posologique se fera par multiples de 200 µg pour les doses supérieures à 400 µg (600 et 800 µg). Les patients ne doivent pas prendre plus de quatre comprimés à la fois. **La dose de FENTORA ne doit pas dépasser 800 µg.**

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 µg, 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 **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 inexplicée, 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 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Dose initiale et Ajustement posologique**).

Administration de FENTORA

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

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 du médicament

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.

SURDOSAGE

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

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 l'action pharmacologique du médicament, le plus grave et le plus important étant la dépression respiratoire.

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.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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.

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.

Relation entre la concentration et l'efficacité

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 **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.

Relation entre la concentration et les effets indésirables

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 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

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 µg.

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

Tableau 4 Paramètres pharmacocinétiques* chez des sujets en santé après administration d'une dose unique de 100, 200, 400 et 800 µg de FENTORA

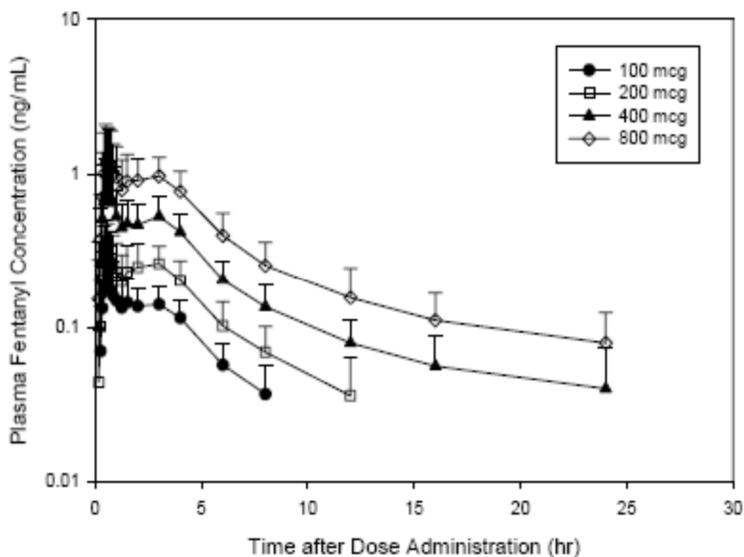
Paramètre pharmacocinétique (moyenne ± ET)	100 µg	200 µg	400 µg	800 µg
C_{max} (ng/mL)	0,25 ± 0,14	0,40 ± 0,18	0,97 ± 0,53	1,59 ± 0,90
T_{max} minutes** (valeurs extrêmes)	45,0 (25,0 – 181,0)	40,0 (20,0 – 180,0)	35,0 (20,0 – 180,0)	40,0 (25,0 – 180,0)
ASC_{0-∞} (ng•h/mL)	0,98 ± 0,37	2,11 ± 1,13	4,72 ± 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)

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



[axe des y]

Concentrations plasmatiques de fentanyl (ng/mL)

[axe des x]

Intervalle suivant l'administration de la dose (h)

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 µg. Le Tableau 5 rend compte des valeurs moyennes (± écart type, sauf pour le t_{max} [valeurs extrêmes entre parenthèses]).

Tableau 5 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 ± 0,78	25,0 (15 – 45)	0,21 ± 0,16	2,33 ± 0,93
Sans mucite	1,24 ± 0,77	22,5 (10 – 121)	0,25 ± 0,24	1,86 ± 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.

Excrétion :

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 particulières et états pathologiques

Pédiatrie : Les personnes âgées de moins de 18 ans ne doivent pas prendre les comprimés FENTORA.

Gériatrie : 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie [> 65 ans]**).

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.

Race : L'effet de la race 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 : Les données sont actuellement insuffisantes pour qu'il soit possible de formuler des recommandations concernant l'emploi de FENTORA en présence d'une insuffisance hépatique. Le fentanyl est métabolisé principalement sous l'action de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 et éliminé en majeure partie dans l'urine. Comme il est métabolisé par le foie, il doit être employé avec prudence chez les insuffisants hépatiques.

Insuffisance rénale : Les données sont actuellement insuffisantes pour qu'il soit possible de formuler des recommandations concernant l'emploi de FENTORA en présence d'une insuffisance rénale. Le fentanyl est métabolisé principalement sous l'action de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 et éliminé en majeure partie dans l'urine. Comme il est éliminé par les reins, il doit être employé avec prudence chez les insuffisants rénaux.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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 à 25 °C (écarts permis entre 15 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.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

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 µg 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 µg	1	Bleu
200 µg	2	Orange
400 µg	4	Vert sauge
600 µg	6	Magenta (rose)
800 µg	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.

Composition :

Le comprimé FENTORA est une préparation solide de citrate de fentanyl. Toutes les teneurs des comprimés sont exprimées en fentanyl sous forme de base libre, c'est-à-dire que le comprimé dont la teneur est de 100 µg renferme 100 µg de fentanyl sous forme de base libre. *Ingrédients inactifs* : acide citrique, bicarbonate de sodium, carbonate de sodium, glycolate d'amidon sodique, mannitol, et stéarate de magnésium.

Conditionnement :

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.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :

citrate de fentanyl

Nom chimique :

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

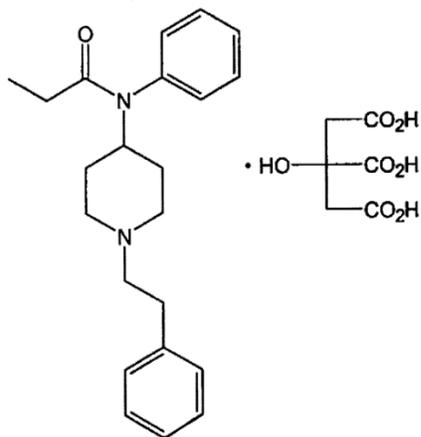
Formule et poids moléculaires :

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

Base libre : 336,5

Citrate : 528,6

Formule développée :



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 azotes tertiaires est de 7,3 et de 8,4.

Produit pharmaceutique

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).

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et méthodologie

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).

Résultats des essais

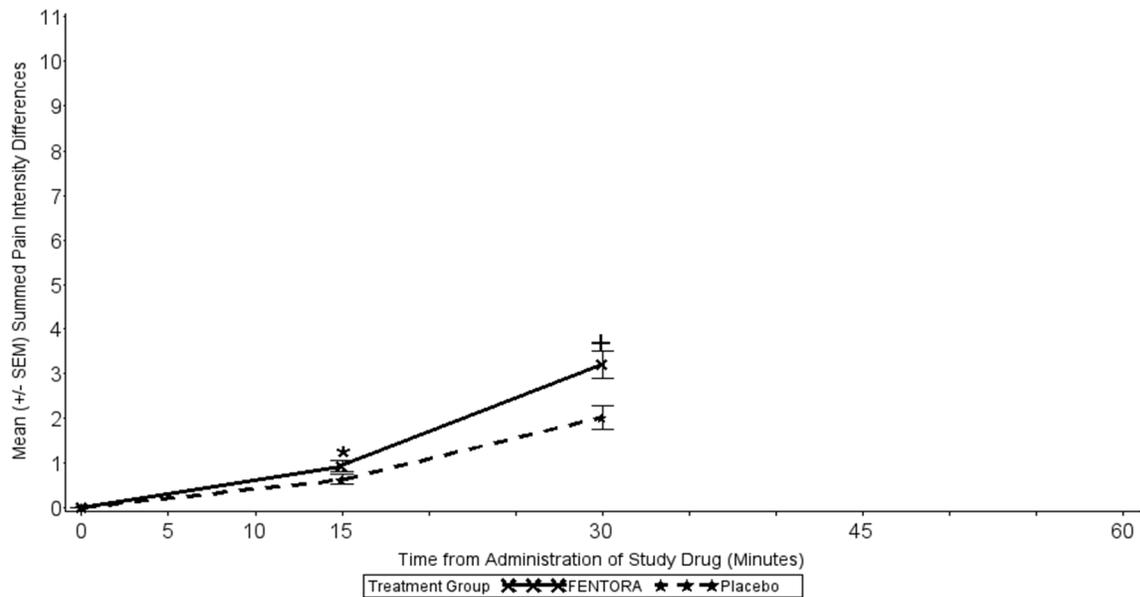
Le processus d'ajustement posologique a permis de déterminer la dose efficace chez 65 % des sujets de l'essai 1 et 70 % des sujets de l'essai 2. Le Tableau 6 indique la répartition des doses efficaces. La dose médiane s'est établie à 400 µg dans les deux essais.

Tableau 6 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 µg	13 (16)	7 (8)
200 µg	11 (14)	10 (12)
400 µg	21 (26)	16 (18)
600 µg	10 (13)	24 (28)
800 µg	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 versus placebo, in favor of FENTORA, by analysis of variance
 + $p < 0.0001$ FENTORA versus placebo, in favor of FENTORA, by analysis of variance

[axe des y]

Moyenne de la somme des différences d'intensité de la douleur (\pm erreur type)

[axe des x]

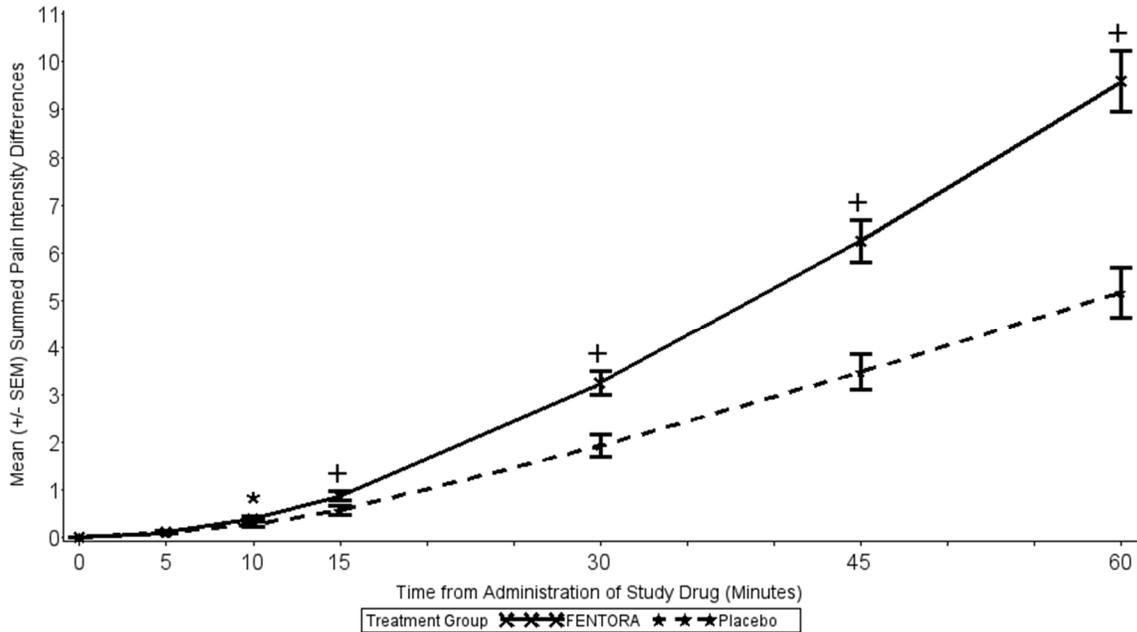
Intervalle suivant la prise (minutes)

Groupe FENTORA Placebo

* $p < 0,01$ 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

[axe des y]

Moyenne de la somme des différences d'intensité de la douleur (\pm erreur type)

[axe des x]

Intervalle suivant la prise (minutes)

Groupe FENTORA Placebo

* $p < 0,01$ 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

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.

Essai prolongé en mode ouvert

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.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

Le citrate de fentanyl est un analgésique opioïde puissant dont les effets pharmacologiques sont semblables à ceux de la morphine. Le fentanyl (citrate de *N*-[1-phénéthyl-4-pipéridyl] propionanilide) est chimiquement apparenté aux phénylpipéridines, et exerce des effets agonistes puissants sur les récepteurs opioïdes mu répartis dans le système nerveux central. Selon les estimations, la puissance de l'activité analgésique du fentanyl serait quelque 80 fois supérieure à celle de la morphine.

L'interaction avec les récepteurs opioïdes mu serait responsable non seulement de l'analgésie, mais aussi de la dépression respiratoire associée aux opioïdes. Les antagonistes narcotiques tels que la naloxone se sont révélés efficaces pour contrer le surdosage de fentanyl ou hâter le rétablissement après une anesthésie provoquée par des doses élevées de fentanyl.

Les évaluations de la pharmacologie de l'innocuité du citrate de fentanyl ont porté sur les principaux appareils et systèmes, incluant l'appareil cardiovasculaire, l'appareil respiratoire et le système nerveux central.

Pharmacologie de l'innocuité

Effets cardiovasculaires : On a réalisé une étude d'innocuité cardiovasculaire dans le but d'évaluer les effets potentiels du citrate de fentanyl sur la tension artérielle, la fréquence cardiaque et les paramètres électrocardiographiques, incluant les intervalles pertinents, après administration sous-cutanée de doses de 0 (excipient), de 0,001, 0,01 ou 0,05 mg/kg chez quatre beagles mâles conscients et libres de leurs mouvements, auxquels un dispositif de télémessure avait été implanté. Les doses de 0,001 et de 0,01 mg/kg de citrate de fentanyl n'ont eu aucun effet sur la tension artérielle, la fréquence cardiaque et la dérivation II de l'électrocardiogramme. En revanche, l'administration de 0,5 mg/kg de citrate de fentanyl a entraîné une baisse de la fréquence cardiaque de 15 à 45 minutes et 360 minutes plus tard, baisse qui s'est traduite par un allongement des intervalles RR, PR et QT ainsi que du complexe QRS, par comparaison avec les données témoins obtenues avec l'excipient. Les valeurs accrues de l'intervalle QT se comparaient aux valeurs initiales (avant l'administration du citrate de fentanyl) dans le groupe traité à raison de 0,05 mg/kg, si bien que les variations de l'intervalle QT n'ont pas été associées à l'administration du médicament à l'étude. Cent vingt minutes après l'administration de la dose, la valeur moyenne de l'intervalle QTcQ était nettement plus élevée que sa valeur initiale (avant l'administration du médicament à l'étude) de même que significativement plus élevée que la valeur témoin obtenue avec l'excipient sur le plan statistique. Comme la hausse était isolée (ponctuelle) et variait d'un chien à un autre au sein du même groupe (de 13 à 34 % par rapport aux valeurs initiales individuelles), la portée toxicologique de cette observation a été jugée ambiguë. La diminution de la fréquence cardiaque a contribué à un certain nombre de complexes d'échappement. L'administration de 0,05 mg/kg de citrate de fentanyl a par ailleurs été associée à un allongement de l'intervalle QTc et du complexe QRS après 120 minutes.

Effets respiratoires : On a réalisé une étude d'innocuité respiratoire dans le but d'évaluer les effets potentiels du citrate de fentanyl sur la fréquence respiratoire et le volume courant chez des rats Sprague Dawley mâles conscients ($n = 8$ rats/groupe) ayant reçu une dose unique de 0 (excipient), de 0,003, 0,03 ou 0,3 mg/kg de citrate de fentanyl par voie sous-cutanée, ou encore

une dose unique de 20 mg/kg de morphine par voie intraveineuse (dose de référence). Dans cette étude, l'administration sous-cutanée de 0,003 et 0,03 mg/kg n'a pas eu d'effet indésirable sur la fréquence respiratoire ni sur le volume courant, par comparaison avec l'administration de l'excipient dans le groupe témoin. L'administration sous-cutanée d'une dose de 0,3 mg/kg a entraîné une baisse significative de la fréquence respiratoire après 30 minutes et 5 h, ainsi qu'une diminution significative du volume courant après 30 minutes, par comparaison avec le groupe témoin. L'effet du citrate de fentanyl sur la fréquence respiratoire est considéré comme compatible avec une exacerbation de ses effets pharmacologiques (SNC).

Système nerveux central : Les effets potentiels du citrate de fentanyl sur le système nerveux central (SNC) ont été évalués au moyen du test d'Irwin. Des groupes de six rats Sprague Dawley mâles ont reçu du citrate de fentanyl par injection sous-cutanée à raison de 0 (excipient), de 0,003, 0,03 ou 0,3 mg/kg. Comparativement à ce qui a été observé dans le groupe témoin ayant reçu l'excipient, l'administration sous-cutanée de 0,003 mg/kg n'a pas entraîné de changement de comportement, alors que celle de 0,03 mg/kg a produit des comportements stéréotypés (léchage de la cage) après 30 minutes. La dose la plus élevée de citrate de fentanyl (0,3 mg/kg) a entraîné l'apparition de signes révélateurs d'une dépression généralisée du SNC, c'est-à-dire des signes associés à une diminution de l'activité locomotrice, de la force de préhension, du tonus corporel et de la réponse nociceptive. Ces signes concordaient avec une exacerbation des effets pharmacologiques du citrate de fentanyl. Les effets observés à la dose de 0,3 mg/kg ont été transitoires : des signes de rétablissement sont apparus quelque 5 h après l'administration et un rétablissement complet a été noté au bout de 24 h environ.

TOXICOLOGIE

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

Toxicité de doses uniques et de doses multiples

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 µg 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.

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.

Carcinogénicité

Dans une étude de carcinogénicité cutanée de 26 semaines, des souris transgéniques Tg.AC ont reçu, par voie cutanée, 5, 15 ou 50 µg/dose/jour de fentanyl dans de l'acétone. L'étude comportait également un groupe témoin positif, qui a reçu 1,25 µg 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 µg/kg/jour chez les mâles et à 0, 25, 50 et 100 µg/kg/jour chez les femelles. Les observations microscopiques après une exposition la vie durant au fentanyl ne laissaient entrevoir aucun potentiel oncogène.

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 rats 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 µg/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 µg/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 µg/kg/jour. Les effets toxiques importants constatés chez les mères à la dose de 400 µg/kg/jour ont été associés à plusieurs effets indésirables chez les rats F₁. À la dose de 400 µg/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 rats 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 µg/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 rats F₁, bien que le nombre moyen de

points d'implantation ait diminué chez ceux du groupe 400 µg/kg/jour.

Activité réduite, peau froide au toucher et agonie sont les signes cliniques liés au médicament à l'étude observés chez les rats F₁ pendant la période de lactation. À la dose de 400 µg/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 µg/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 µg/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 µg/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 µg/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 µg/kg/jour.

RÉFÉRENCES

1. Darwish M, Kirby M, Jiang JG. Effect of Buccal Dwell Time on the Pharmacokinetic Profile of Fentanyl Buccal Tablet. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8(13):2011-2016.
2. Darwish M, Kirby M, Robertson P, Tracewell W, Jiang JG. Absolute and Relative Bioavailability of Fentanyl Buccal Tablet and Oral Transmucosal Fentanyl Citrate. *J Clin Pharmacol* 2007; 47:343-350.
3. Darwish M, Kirby M, Robertson P, Tracewell W, Jiang JG. Absorption of Fentanyl from Fentanyl Buccal Tablet in Cancer Patients With or Without Oral Mucositis: A Pilot Study. *Clin Drug Invest* 2007; 27(9):605-611.
4. Darwish M, Kirby M, Robertson P, Tracewell W, Jiang JG. Pharmacokinetic Properties of Fentanyl Effervescent Buccal Tablets: A Phase I, Open-Label, Crossover Study of Single-Dose 100, 200, 400, and 800 µg in Healthy Adult Volunteers. *Clinical Therapeutics* 2006; 28(5):707-714.
5. Darwish M, Tempero K, Kirby M, Thompson J. Pharmacokinetics and Dose Proportionality of Fentanyl Effervescent Buccal Tablets in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44(12):1279-1286.
6. Darwish M, Tempero K, Kirby M, Thompson J. Relative Bioavailability of the Fentanyl Effervescent Buccal Tablet (FEBT) 1080 µg Versus Oral Transmucosal Fentanyl Citrate 1600 µg and Dose Proportionality of FEBT 270 to 1300 µg: A Single-Dose, Randomized, Open-Label, Three-Period Study in Healthy Adult Volunteers. *Clinical Therapeutics* 2006; 28(5):715-724.
7. Portney RK, Taylor D, Messina J, Tremmel L. A Randomized, Placebo-controlled Study of Fentanyl Buccal Tablet for Breakthrough Pain in Opioid-treated Patients with Cancer. *Clin J Pain* 2006; 22(9):805-811.
8. Slatkin NE, Xie F, Messina J, Segal TJ. Fentanyl Buccal Tablet for Relief of Breakthrough Pain in Opioid-Tolerant Patients with Cancer-Related Chronic Pain. *J Support Oncol* 2007; 5(7):327-334.
9. Weinstein SM, Messina J, Xie F. Fentanyl Buccal Tablet for the Treatment of Breakthrough Pain in Opioid-Tolerant Patients with Chronic Cancer Pain. *Cancer* 2009; 2571-2579.
10. Zeppetella G, Messina J, Xie F, Slatkin NE. Consistent and Clinically Relevant Effects with Fentanyl Buccal Tablet in the Treatment of Patients Receiving Maintenance Opioid Therapy and Experiencing Cancer-Related Breakthrough Pain. *Pain Practice* 2010.

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE
ET EFFICACE DU MÉDICAMENT
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

^NFENTORA^{MC}

Comprimés effervescents de fentanyl pour administration gingivale/sublinguale

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

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 du médecin, vous êtes exposé à un risque de toxicomanie, d'usage abusif et de mauvais usage des opioïdes pouvant entraîner une surdose et la mort.**
- **Vous pourriez présenter des problèmes respiratoires pouvant menacer la vie durant le traitement par FENTORA. Vous êtes moins susceptible d'en présenter si vous prenez FENTORA selon les directives de votre médecin. 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 une surdose mortelle 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. Parlez à un professionnel de la santé pour savoir comment soulager votre douleur.**
- **Vous ou un membre de votre famille devez appeler votre médecin ou demander une aide médicale d'urgence si vous avez de la difficulté à respirer, vous ressentez de la somnolence s'accompagnant d'un ralentissement de la respiration, votre respiration est lente et superficielle (votre poitrine se soulève peu quand vous respirez), vous vous sentez faible, étourdi, ou confus, ou 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 µg.**
 - **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 pour une courte ou une longue période, 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 médecin.

- **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.**

Pourquoi utilise-t-on FENTORA?

FENTORA sert à soulager les crises ou poussées de douleur appelées « accès douloureux transitoires » chez les adultes atteints d'un cancer qui prennent déjà de façon régulière d'autres analgésiques opioïdes 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 que si votre corps s'y est habitué). Ne prenez pas FENTORA si ce n'est pas le cas. N'utilisez pas FENTORA si vous êtes âgé de moins de 18 ans.

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?

Ingrédients médicinaux : citrate de fentanyl

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

FENTORA se présente sous les formes suivantes :

FENTORA est un comprimé à placer entre la gencive et la joue, ou sous la langue. Les comprimés sont désignés sous le nom « comprimés effervescents pour administration gingivale/sublinguale » et sont offerts en teneurs de 100, de 200, de 400, de 600 et de 800 microgrammes 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 µg	Bleu
200 µg	Orange
400 µg	Vert sauge
600 µg	Magenta (rose)
800 µg	Jaune

FENTORA ne doit pas être utilisé si :

- votre médecin ne vous l'a pas prescrit
- vous ne prenez pas d'autres analgésiques opioïdes pour soulager la douleur cancéreuse que vous ressentez. Votre corps doit déjà être habitué à prendre des analgésiques opioïdes lorsque vous prenez FENTORA;
- vous êtes allergique au citrate de fentanyl ou à un des autres ingrédients de FENTORA;
- vous êtes atteint d'asthme grave, vous avez de la difficulté à respirer ou vous présentez d'autres problèmes respiratoires;
- vous avez des problèmes cardiaques;
- vous présentez une obstruction des intestins ou un rétrécissement de l'estomac ou des intestins;
- vous ressentez une douleur intense au ventre;
- vous avez subi un traumatisme à la tête;
- vous êtes exposé à un risque de crises d'épilepsie;
- vous souffrez d'alcoolisme;
- vous prenez ou vous avez pris au cours des 2 dernières semaines un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) (comme le sulfate de phénelzine, le sulfate de tranylcypromine, le moclobémide ou la sélégiline);
- vous subirez une chirurgie planifiée, ou vous en avez subi une récemment;
- vous êtes en plein travail de l'accouchement;
- vous allaitez.

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

- antécédents de consommation de drogues, d'usage abusif de médicaments ou d'alcoolisme;
- maladie grave des reins, du foie ou des poumons;
- faible pression sanguine;
- dépression actuelle ou passée;
- migraines;
- constipation chronique ou grave;
- troubles de la thyroïde, de la glande surrénale ou de la prostate;
- hallucinations ou troubles mentaux graves, actuels ou passés;
- grossesse ou projet de grossesse

Autres mises en garde :

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

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 médecin 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 médecin 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 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.

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 médecin pourrait vous soumettre à des tests médicaux, vous prescrire un autre médicament et arrêter graduellement votre traitement par FENTORA.

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 ou médicaments contre la migraine pourrait provoquer l'apparition d'un syndrome sérotoninergique.

Parmi les symptômes du syndrome sérotoninergique, on note les suivants :

- 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 à long terme des opioïdes peut provoquer une diminution des taux d'hormones sexuelles. Elle 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.

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

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec FENTORA :

- alcool, y compris les médicaments d'ordonnance et 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 plus lente ou plus faible que d'habitude;
 - des effets secondaires graves;

- une surdose mortelle.
- autres sédatifs, car ils peuvent augmenter la somnolence causée par FENTORA
- autres analgésiques opioïdes (médicaments contre la douleur);
- anesthésiques généraux (médicaments utilisés durant la chirurgie);
- benzodiazépines (médicaments utilisés pour vous aider à dormir ou qui réduisent l'anxiété);
- antidépresseurs (contre la dépression ou les troubles de l'humeur). **Ne prenez pas** FENTORA avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou si vous avez pris des IMAO dans les 14 derniers jours;
- médicaments utilisés pour traiter les migraines (p. ex., triptans);
- médicaments utilisés pour traiter des troubles mentaux ou émotionnels graves (comme la schizophrénie);
- antihistaminiques (médicaments contre les allergies);
- antiémétiques (médicaments utilisés pour prévenir les vomissements);
- médicaments utilisés pour traiter les spasmes musculaires et la douleur au dos;
- inhibiteurs et inducteurs de la CYP3A4. (Si vous croyez prendre ces médicaments, parlez-en à votre professionnel de la santé.)
- jus de pamplemousse
- millepertuis

Comment prendre FENTORA :

Dose initiale habituelle chez l'adulte :

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

Pour trouver la dose qui vous convient, votre médecin vous indiquera comment augmenter la dose sans risque jusqu'à ce que vous atteigniez la dose qui vous convienne et soulage efficacement votre douleur. Si vous présentez des effets secondaires, ceux-ci doivent être acceptables pour vous.

Votre dose a été personnalisée et établie spécialement pour vous. Assurez-vous de suivre exactement les instructions que votre médecin vous a données sur votre dose. N'augmentez pas ou ne diminuez pas votre dose sans consulter votre médecin.

Évaluez régulièrement la douleur que vous ressentez avec votre médecin 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 médecin.

Votre médecin 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 fractionner, sucer, mâcher ou avaler les comprimés FENTORA, sinon vous en réduirez l'efficacité. Utilisez les comprimés FENTORA entiers.

Si le comprimé FENTORA ne s'est pas totalement dissout dans la bouche après 30 minutes, vous pourrez avaler ce qui en reste avec un verre d'eau.

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

- Si, après avoir pris une dose de FENTORA, vous ressentez toujours de la douleur, 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.

Consultez votre professionnel de la santé si la dose de FENTORA qui vous a été prescrite ne soulage pas la douleur cancéreuse transitoire. Il pourra décider de modifier la dose de FENTORA. N'augmentez la dose que sur l'avis de votre médecin.

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 sans tarder dans l'évier ou la cuvette des toilettes ce qui reste de ce dernier. 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** :

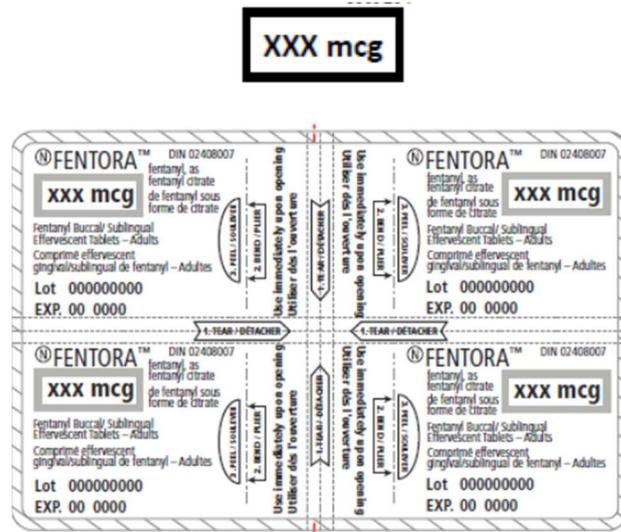


Figure 1

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



Figure 2

Ne poussez pas le comprimé hors de l'alvéole, au travers de la pellicule, pour ne pas risquer de le briser.

- 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 :

- entre la gencive surplombant une molaire et l'intérieur de la joue. **Laissez ensuite le comprimé se dissoudre**, ce qui prend généralement de 14 à 25 minutes (voir la **Figure 3**).



Figure 3

- 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**).

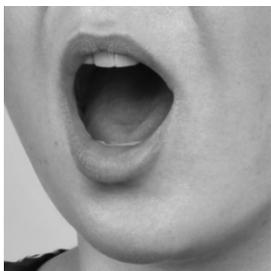


Figure 4a



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**, car vous en réduirez alors l'efficacité.

Arrêt de la prise du médicament

Si vous prenez FENTORA depuis plus de quelques jours, vous ne devez pas cesser de le prendre brusquement. Votre médecin vous surveillera et vous guidera lorsque vous cesserez lentement de prendre FENTORA. Vous devez procéder lentement afin d'éviter l'apparition de symptômes incommodants 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 inexplicquée;
- faiblesse;
- bâillements.

En réduisant ou en cessant votre traitement par un opioïde, vous ferez en sorte que votre corps perdra sa tolérance aux opioïdes. Si vous entreprenez de nouveau un traitement par les opioïdes, vous devez 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 :

Chaque fois que vous avez besoin d'autres comprimés FENTORA, votre médecin doit vous rédiger une nouvelle ordonnance. Par conséquent, il est important de communiquer avec votre médecin avant de ne plus avoir de comprimés en réserve.

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

Surdose :

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

Les signes de surdose peuvent comprendre :

- respiration plus lente ou plus faible que d'habitude;
- étourdissements;
- confusion;
- somnolence extrême.

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à FENTORA?

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

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- 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;
- baisse de la libido, impuissance (dysfonction érectile), infertilité.

Pour connaître les moyens de prévenir la constipation lorsque vous commencez à prendre FENTORA, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
<p>RARE</p> <p>Surdose : 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.</p>			√

Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible.			√
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			√
Blocage de l'intestin (fécalome) : douleur abdominale, constipation grave, nausées.			√
Sevrage : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau moite et froide, douleur généralisée, perte d'appétit, transpiration.		√	
Battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers : palpitations cardiaques.		√	
Faible pression sanguine : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère.	√		
Syndrome sérotoninergique : agitation, perte du contrôle des muscles ou contractions musculaires, tremblements, diarrhée.			√

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

Déclaration des effets indésirables

Nous vous invitons à signaler les effets indésirables graves ou inattendus à Santé Canada. L'information sert à déceler de nouveaux problèmes liés à l'innocuité des produits de santé. En tant que consommateur, vous contribuez ainsi à améliorer l'utilisation sans risque des produits de santé.

Il existe trois moyens de déclarer un effet indésirable :

- En ligne, à **MedEffet** : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>
- Par téléphone au 1-866-234-2345 (sans frais);
- En remplissant un formulaire de déclaration des effets indésirables par le consommateur et en l'envoyant par l'une ou l'autre des façons :
 - Par télécopieur, au 1-866-678-6789 (sans frais),
 - Par la poste : Programme Canada Vigilance
Santé Canada, indice de l'adresse 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes affranchies et le formulaire de déclaration des effets indésirables par le consommateur sont offerts sur le site Internet de **MedEffet** (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>).

REMARQUE : Si vous désirez plus de renseignements sur la prise en charge des effets indésirables, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation :

- **Gardez vos comprimés de FENTORA inutilisés ou périmés (expirés) en toute sécurité afin d'éviter le vol, le détournement ou une exposition accidentelle au médicament.**
- Conservez FENTORA dans son emballage d'origine, à une température de 20 à 25 °C. Si nécessaire, vous pouvez conserver FENTORA entre 15 et 30 °C jusqu'à ce que vous soyez prêt à le prendre.
- 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.
- Gardez FENTORA dans un endroit sec.
- **Gardez FENTORA sous clé, hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux.**
- **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 les services d'urgence.

Élimination :

FENTORA ne doit jamais être jeté aux ordures ménagères, où les enfants et les animaux domestiques pourraient trouver le médicament. FENTORA doit être retourné à la pharmacie pour qu'il soit détruit.

Pour en savoir plus sur FENTORA :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou sur le site du fabricant <http://www.tevacanadainnovation.ca/fr/> ou encore, en composant le 1-855-513-8382.

Teva Canada Innovation a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 05 mars, 2018