

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Fentanyl Matrix Sandoz 12,5 microgrammes/heure dispositifs transdermiques

Fentanyl Matrix Sandoz 25 microgrammes/heure dispositifs transdermiques

Fentanyl Matrix Sandoz 50 microgrammes/heure dispositifs transdermiques

Fentanyl Matrix Sandoz 75 microgrammes/heure dispositifs transdermiques

Fentanyl Matrix Sandoz 100 microgrammes/heure dispositifs transdermiques

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Dispositif transdermique de 12,5 microgrammes/heure

Chaque dispositif transdermique (5,25 cm² de surface d'absorption) contient 2,89 mg de fentanyl, équivalent à une vitesse de libération de la substance active de 12,5* microgrammes/heure.

* La dose la plus faible pourrait être indiquée comme étant de 12 µg/heure (alors que la dose réelle est de 12,5 µg/heure) afin de la distinguer d'une dose de 125 µg/heure qui pourrait être prescrite en utilisant plusieurs patches.

Excipient à effet notoire :

Chaque dispositif transdermique contient 2,89 mg d'huile de soja raffinée

Dispositif transdermique de 25 microgrammes/heure

Chaque dispositif transdermique (10,5 cm² de surface d'absorption) contient 5,78 mg de fentanyl, équivalent à une vitesse de libération de la substance active de 25 microgrammes/heure.

Excipient à effet notoire :

Chaque dispositif transdermique contient 5,78 mg d'huile de soja raffinée

Dispositif transdermique de 50 microgrammes/heure

Chaque dispositif transdermique (21 cm² de surface d'absorption) contient 11,56 mg de fentanyl, équivalent à une vitesse de libération de la substance active de 50 microgrammes/heure.

Excipient à effet notoire :

Chaque dispositif transdermique contient 11,56 mg d'huile de soja raffinée

Dispositif transdermique de 75 microgrammes/heure

Chaque dispositif transdermique (31,5 cm² de surface d'absorption) contient 17,34 mg de fentanyl, équivalent à une vitesse de libération de la substance active de 75 microgrammes/heure.

Excipient à effet notoire :

Chaque dispositif transdermique contient 17,34 mg d'huile de soja raffinée

Dispositif transdermique de 100 microgrammes/heure

Chaque dispositif transdermique (42 cm² de surface d'absorption) contient 23,12 mg de fentanyl, équivalent à une vitesse de libération de la substance active de 100 microgrammes/heure.

Excipient à effet notoire :

Chaque dispositif transdermique contient 23,12 mg d'huile de soja raffinée

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispositif transdermique

Dispositif transdermique transparent, arrondi, oblong, constitué d'un film protecteur (que l'on enlève avant l'application du patch) et de deux couches fonctionnelles : une couche matricielle auto-adhésive contenant le fentanyl et un film imperméable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Adultes

Fentanyl Matrix Sandoz est indiqué pour soulager les douleurs chroniques sévères qui requièrent une administration d'opioïdes continue à long terme.

Enfants

Prise en charge à long terme des douleurs chroniques sévères chez les enfants sous traitement par opioïdes, dès l'âge de 2 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les doses de dispositifs transdermiques au fentanyl doivent être personnalisées selon le statut du patient et doivent être évaluées à des intervalles réguliers après application. La dose efficace la plus basse doit être appliquée. Les dispositifs transdermiques sont conçus pour libérer environ 12,5, 25, 50, 75 et 100 mcg/h de fentanyl dans la circulation systémique, ce qui représente respectivement 0,3, 0,6, 1,2, 1,8 et 2,4 mg par jour, environ.

Choix de la dose initiale

La dose de départ appropriée des dispositifs transdermiques au fentanyl doit être basée sur l'utilisation que le patient fait actuellement des opioïdes. Il est recommandé que les dispositifs transdermiques soient utilisés chez des patients qui ont présenté une tolérance aux opioïdes. Les autres facteurs à prendre en compte sont l'état général et la condition physique actuels du patient, y compris sa taille, son âge et son degré d'affaiblissement, ainsi que son degré de tolérance aux opioïdes.

Adultes

Patients tolérants aux opioïdes

Pour faire passer des patients tolérants aux opioïdes d'opioïdes oraux ou parentéraux à Fentanyl Matrix Sandoz, il convient de se référer à la conversion de potentiel équianalgésique ci-dessous. La posologie sera ensuite augmentée ou réduite, selon les besoins, par paliers de 12,5 ou 25 mcg/heure afin d'atteindre la dose efficace la plus faible possible de dispositifs transdermiques au fentanyl en fonction de la réponse et des besoins analgésiques supplémentaires.

Patients naïfs aux opioïdes

En règle générale, la voie transdermique n'est pas recommandée chez les patients naïfs aux opioïdes. Des voies d'administration alternatives (orale, parentérale) doivent être envisagées. Afin de prévenir tout surdosage, il est recommandé d'administrer aux patients naïfs aux opioïdes de faibles doses d'opioïdes à libération immédiate (par ex. morphine, hydromorphone, oxycodone, tramadol et codéine) qui peuvent être ajustées jusqu'à ce qu'une dose analgésique équivalente aux dispositifs transdermiques au fentanyl avec un taux de libération de 12,5 mcg/h ou 25 mcg/h soit atteinte. Les patients peuvent ensuite passer à Fentanyl Matrix Sandoz.

Dans les cas où l'initiation d'opioïdes oraux n'est pas considérée possible et où les dispositifs transdermiques au fentanyl sont considérés comme la seule option de traitement appropriée pour des patients naïfs aux opioïdes, seule la dose initiale la plus faible (à savoir 12,5 mcg/h) doit être envisagée. Le cas échéant, le patient doit faire l'objet d'une étroite surveillance. Il y a une réelle possibilité d'hypoventilation sévère, voire mortelle, même si la dose la plus faible de Fentanyl Matrix Sandoz est utilisée pour initier un traitement chez des patients naïfs aux opioïdes (voir rubriques 4.4 et 4.9).

Conversion de potentiel équianalgésique

Chez les patients qui prennent actuellement des analgésiques opioïdes, la dose initiale de Fentanyl Matrix Sandoz doit être basée sur la dose quotidienne de l'opioïde précédent. Pour calculer la dose d'initiation appropriée de Fentanyl Matrix Sandoz, veuillez suivre les étapes suivantes.

1. Déterminer la dose (mg/jour) d'opioïde par 24 heures qui est actuellement appliquée.
2. Convertir cette valeur en dose de morphine orale équianalgésique par 24 heures à l'aide des facteurs de multiplication du Tableau 1 pour la voie d'administration appropriée.
3. Pour déterminer la dose de Fentanyl Matrix Sandoz correspondant à la dose de morphine équianalgésique par 24 heures calculée, utiliser la conversion de dose du Tableau 2 ou 3 comme suit :
 - a) Le Tableau 2 est pour les patients adultes nécessitant une rotation entre différents opioïdes ou qui sont cliniquement moins stables (rapport de conversion entre la morphine orale et le fentanyl transdermique d'environ 150:1)
 - b) Le Tableau 3 est pour les patients adultes recevant un traitement par opioïdes stable et bien toléré (rapport de conversion entre la morphine orale et le fentanyl transdermique d'environ 100:1)

Tableau 1 : tableau de conversion – Facteur de multiplication pour la conversion de la dose quotidienne des opioïdes précédents à la dose de morphine orale équianalgésique par 24 heures (mg/jour opioïdes précédents x facteur = dose de morphine orale équianalgésique par 24 heures)

Opioïde précédent	Voie d'administration	Facteur de multiplication
morphine	orale	1 ^a
	parentérale	3
buprénorphine	sublinguale	75
	parentérale	100
codéine	orale	0,15
	parentérale	0,23 ^b
diamorphine	orale	0,5
	parentérale	6 ^b
fentanyl	orale	-
	parentérale	300
hydromorphone	orale	4
	parentérale	20 ^b
kétobémidone	orale	1
	parentérale	3
lévorphanol	orale	7,5
	parentérale	15 ^b
méthadone	orale	1,5
	parentérale	3 ^b
oxycodone	orale	1,5
	parentérale	3
oxymorphone	rectale	3
	parentérale	30 ^b
péthidine	orale	-
	parentérale	0,4 ^b

tapentadol	orale	0,4
	parentérale	-
tramadol	oral	0,25
	parentérale	0,3

^a Le potentiel oral/IM de la morphine est basé sur l'expérience clinique chez des patients souffrant de douleurs chroniques.

^b Sur la base des études en administration unique dans lesquelles une dose IM de chaque substance active susmentionnée était comparée à la morphine pour établir leur puissance relative. Les doses orales sont celles recommandées lors du passage de la voie parentérale à la voie orale.

Tableau 2 : dose initiale recommandée de Fentanyl Matrix Sandoz en fonction de la dose quotidienne de morphine orale (chez les patients nécessitant une rotation des opioïdes or pour des patients cliniquement moins stables : le rapport de conversion de morphine orale au fentanyl transdermique est d'environ 150:1)¹

Dose de morphine orale par 24 heures (mg/jour)	Dose de Fentanyl Matrix Sandoz (mcg/h)
<90	12.5
90-134	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

¹ Lors des essais cliniques, ces fourchettes de dose quotidienne de morphine orale ont servi de base pour passer à des dispositifs transdermiques au fentanyl.

Tableau 3 : dose initiale recommandée de Fentanyl Matrix Sandoz en fonction de la dose quotidienne de morphine orale (chez les patients sous traitement opioïde stable et bien toléré : le rapport de conversion de morphine orale au fentanyl transdermique est d'environ 100:1)

Dose de morphine orale par 24 heures (mg/jour)	Dose de Fentanyl Matrix Sandoz (mcg/h)
≤ 44	12.5
45-89	25
90-149	50
150-209	75
210-269	100
270-329	125
330-389	150
390-449	175
450-509	200
510-569	225
570-629	250
630-689	275
690-749	300

La première évaluation de l'effet analgésique maximal de Fentanyl Matrix Sandoz n'interviendra qu'après que le dispositif transdermique a été porté pendant 24 heures. Ce délai est dû à

l'augmentation progressive de la concentration sérique de fentanyl pendant les 24 premières heures qui suivent la pose du dispositif transdermique initiale.

Le traitement analgésique antérieur sera abandonné progressivement après l'administration de la dose initiale jusqu'à ce que l'efficacité analgésique de Fentanyl Matrix Sandoz soit atteinte.

Ajustement de la posologie et traitement d'entretien

Les dispositifs transdermiques de Fentanyl Matrix Sandoz seront remplacés toutes les 72 heures.

La posologie sera ajustée au cas par cas en fonction de l'utilisation quotidienne moyenne d'analgésiques supplémentaires, jusqu'à l'obtention d'un équilibre entre l'efficacité analgésique et la tolérance. L'ajustement posologique sera normalement réalisé par paliers de 12,5 ou 25 mcg/h. Il convient toutefois de tenir compte des besoins supplémentaires en analgésiques (dose de morphine orale de 45/90 mg/jour \approx Fentanyl Matrix Sandoz 12,5/25 mcg/h) et de l'intensité de la douleur du patient. Après une augmentation de la dose, il peut s'écouler jusqu'à 6 heures avant que le patient atteigne un équilibre sous la nouvelle posologie. Par conséquent, après une augmentation de dose, les patients doivent porter le dispositif transdermique à dose plus élevée par deux applications de 72 heures avant toute augmentation posologique ultérieure.

Il est possible d'utiliser plusieurs dispositifs transdermiques de Fentanyl Matrix Sandoz pour des doses supérieures à 100 mcg/h. Il se peut que les patients aient besoin de doses supplémentaires ponctuelles d'un analgésique à courte durée d'action pour traiter les accès douloureux. Il faudra envisager des méthodes analgésiques supplémentaires ou alternatives quand la dose de fentanyl transdermique excède 300 mcg/h.

En l'absence de contrôle adéquat de la douleur, la possibilité d'hyperalgésie, de tolérance et de progression de la maladie sous-jacente doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

Si l'analgésique est insuffisant à la première administration, le dispositif transdermique au fentanyl peut être remplacé après 48 heures par un autre de la même dose ou la dose peut être augmentée après 72 heures.

Si le dispositif transdermique doit être remplacé (par ex. s'il s'est détaché) avant 72 heures, un autre de la même puissance doit être appliqué à un autre endroit. Cela peut induire une augmentation des concentrations sériques (voir rubrique 5.2) et il convient de surveiller étroitement le patient.

Durée et objectifs du traitement

Avant l'instauration du traitement par Fentanyl Matrix Sandoz, une stratégie thérapeutique comprenant la durée et les objectifs du traitement, ainsi qu'un plan pour la fin du traitement, doivent être convenus avec le patient, conformément aux lignes directrices relatives à la prise en charge de la douleur. Pendant le traitement, des contacts fréquents doivent avoir lieu entre le médecin et le patient afin d'évaluer la nécessité de poursuivre le traitement, d'envisager l'arrêt du traitement et d'ajuster les doses si nécessaire. En l'absence d'un contrôle adéquat de la douleur, la possibilité d'hyperalgésie, de tolérance et de progression de la maladie sous-jacente doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

Arrêt des dispositifs transdermiques au fentanyl

Si l'arrêt des dispositifs transdermiques au fentanyl s'impose, tout remplacement par d'autres opioïdes doit se faire progressivement, en partant d'une dose faible que l'on augmentera lentement. En effet, les concentrations de fentanyl diminuent progressivement après le retrait des dispositifs transdermiques de fentanyl. Il peut falloir jusqu'à 20 heures au moins pour que les concentrations sériques de fentanyl baissent de 50 %. D'une manière générale, l'arrêt des analgésiques opioïdes doit se faire progressivement pour éviter les symptômes de sevrage (voir rubrique 4.4 et 4.8). Il a été signalé que la réduction rapide d'analgésiques opioïdes chez des patients physiquement dépendants aux opioïdes a entraîné de graves symptômes de sevrage et une douleur non contrôlée. L'arrêt progressif du traitement doit s'effectuer en fonction de la dose individuelle, de la durée du traitement et de la

réponse du patient en termes de douleur et de symptômes de sevrage. Chez les patients suivant un traitement au long cours, la réduction de la dose devra éventuellement être plus progressive. Une réduction plus rapide peut être envisagée chez les patients qui ont été traités pendant une courte période.

Certains patients peuvent présenter des symptômes de sevrage aux opioïdes après un changement de traitement ou un ajustement de la posologie. Les Tableaux 1, 2 et 3 ne seront utilisés que pour passer d'autres opioïdes à Fentanyl Matrix Sandoz et pas de Fentanyl Matrix Sandoz à d'autres traitements, afin d'éviter toute surestimation de la posologie du nouvel analgésique et ainsi risquer un surdosage.

Populations particulières

Patients âgés

Les patients âgés doivent bénéficier d'une surveillance attentive et la posologie doit être personnalisée en fonction de l'état du patient (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Chez les patients âgés naïfs aux opioïdes, le traitement doit être envisagé uniquement si les bénéfices surpassent les risques. Le cas échéant, seuls des dispositifs transdermiques de 12,5 mcg/h de fentanyl doivent être envisagés comme traitement initial.

Insuffisance hépatique et rénale

Les patients qui présentent une insuffisance hépatique ou rénale requièrent une surveillance attentive et la dose doit être personnalisée en fonction de l'état du patient (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques naïfs aux opioïdes, un traitement en doit être envisagé que si les bénéfices surpassent les risques. Le cas échéant, seuls des dispositifs transdermiques de 12,5 mcg/h de fentanyl doivent être envisagés comme traitement initial.

Population pédiatrique

Enfants de 16 ans et plus

Appliquer la posologie indiquée pour les adultes.

Enfants de 2 à 16 ans

Les dispositifs transdermiques de fentanyl ne seront administrés qu'aux patients pédiatriques (âgés de 2 à 16 ans) qui tolèrent les opioïdes et qui reçoivent déjà l'équivalent d'au moins 30 mg de morphine orale par jour. Pour faire passer les patients pédiatriques d'un opioïde administré par voie orale ou parentérale à des dispositifs transdermiques de fentanyl, se reporter à la conversion de potentiel équianalgésique (Tableau 1) et à la dose de fentanyl transdermique recommandée en fonction de la dose quotidienne de morphine orale (Tableau 4).

Tableau 4 : dose de fentanyl transdermique recommandée pour les patients pédiatriques¹ en fonction de la dose quotidienne de morphine orale²

Dose de morphine orale (mg/jour)	Dose de Fentanyl Matrix Sandoz (mcg/h)
30-44	12,5
45-134	25

¹ Le passage à des doses de fentanyl supérieures à 25 mcg/h chez les patients pédiatriques se fait comme chez les adultes (voir Tableau 2).

² Lors des essais cliniques, ces fourchettes de dose quotidienne de morphine orale ont servi de base pour passer au fentanyl dispositifs transdermiques.

Dans deux études pédiatriques, le calcul de la dose nécessaire de fentanyl dispositifs transdermiques s'est fait avec prudence : les doses de 30 mg à 44 mg de morphine orale par jour ou les doses équivalentes d'opioïdes ont été remplacées par un dispositif transdermique au fentanyl de 12,5 mcg/h. Il convient de noter que, chez les enfants, ce tableau de conversion ne s'applique qu'au passage de la

morphine orale (ou son équivalent) à des dispositifs transdermiques au fentanyl. Il ne sera pas utilisé pour passer de Fentanyl Matrix Sandoz à d'autres opioïdes, car cela pourrait entraîner un surdosage.

L'effet analgésique de la première dose de fentanyl dispositif transdermique ne sera pas optimal dans les 24 premières heures. Dès lors, pendant les 12 premières heures qui suivent le passage aux dispositifs transdermiques de fentanyl, on administrera au patient la dose d'entretien des analgésiques préalablement utilisés. Pendant les 12 heures suivantes, ces analgésiques seront administrés en fonction des besoins cliniques.

Il est recommandé de surveiller le patient pour déceler d'éventuels effets indésirables, notamment une hypoventilation, pendant au moins 48 heures après l'instauration du traitement par fentanyl transdermique ou après toute augmentation de la posologie (voir rubrique 4.4).

Fentanyl Matrix Sandoz ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 2 ans, car la sécurité et l'efficacité n'ont pas encore été établies.

Ajustement de la posologie et traitement d'entretien chez l'enfant

Le dispositif transdermique de Fentanyl Matrix Sandoz doit être remplacé toutes les 72 heures. La dose doit être ajustée individuellement jusqu'à l'obtention d'un équilibre entre l'efficacité analgésique et la tolérance. La dose ne doit pas être augmentée par intervalles inférieurs à 72 heures. Si l'effet analgésique des dispositifs transdermiques au fentanyl s'avère insuffisant, on complétera le traitement par de la morphine ou tout autre opioïde à courte durée d'action. En fonction du besoin en analgésiques supplémentaire et de l'intensité de la douleur de l'enfant, il peut être décidé d'augmenter la dose. Les ajustements posologiques seront réalisés par paliers de 12,5 mcg/h.

Mode d'administration

Fentanyl Matrix Sandoz est destiné à une administration par voie transdermique.

Les dispositifs transdermiques au fentanyl doivent être appliqués sur une peau non irritée et non irradiée, sur une surface plate du torse ou la partie supérieure du bras.

Chez l'enfant en bas âge, le haut du dos est à privilégier pour éviter au maximum qu'il retire le dispositif.

Sur le site d'application (glabre de préférence), il convient de couper (pas raser) les poils préalablement à l'application. Si le site d'application de dispositifs transdermiques au fentanyl requiert un lavage préalablement à l'application du dispositif, il convient de procéder à l'eau claire. Les savons, huiles, lotions ou tout autre agent susceptible d'irriter la peau ou de modifier ses caractéristiques sont à proscrire. La peau doit être parfaitement sèche avant la pose du dispositif transdermique. Les dispositifs transdermiques doivent être inspectés avant utilisation. Tout dispositif coupé, divisé ou endommagé de quelque façon que ce soit ne peut en aucun cas être appliqué.

Fentanyl Matrix Sandoz doit être appliqué immédiatement après son retrait de l'emballage scellé. Pour extraire le dispositif transdermique de son sachet de protection, il convient de repérer l'encoche prédécoupée. Déchirer entièrement le bord du sachet puis ouvrir le sachet des deux côtés en l'ouvrant comme un livre. La protection antiadhésive du dispositif présente une fente. Retirer la première partie de la protection à partir du centre du dispositif. Éviter tout contact avec la partie adhésive du dispositif. Appuyer la partie adhésive du dispositif sur la peau. Retirer ensuite l'autre partie de la protection. Poser le dispositif entier sur la peau en exerçant une légère pression de la paume de la main pendant 30 secondes environ. Veiller à ce que les bords du dispositif adhèrent correctement. Se laver ensuite les mains à l'eau claire.

Fentanyl Matrix Sandoz peut être porté pendant 72 heures. Chaque dispositif doit être posé sur une nouvelle zone de peau après que vous avez retiré l'ancien dispositif. Il faut laisser passer plusieurs jours avant de poser un nouveau dispositif transdermique sur la même zone de peau.

Les patchs peuvent occasionnellement présenter une cristallisation (structures blanches sur les bords et/ou à la surface de la matrice). La présence de cristaux n'affecte pas le fonctionnement du patch. Ne touchez pas la face adhésive du patch ni les cristaux.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à la colophane (hydrogénée), au soja, aux arachides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Douleur aiguë ou postopératoire, car aucun ajustement posologique n'est possible en cas d'utilisation sur une courte période et une telle utilisation pourrait induire une hypoventilation sévère, voire fatale.

Dépression respiratoire sévère.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patients qui ont présenté des effets indésirables graves doivent être surveillés pendant au moins 24 heures après le retrait des dispositifs transdermiques au fentanyl en fonction des symptômes cliniques, car les concentrations de fentanyl diminuent progressivement : elles sont réduites d'environ 50 % de 20 à 27 heures plus tard.

Les patients et le personnel soignant doivent être informés que Fentanyl Matrix Sandoz contient une substance active dans une quantité qui peut être fatale, en particulier chez l'enfant. C'est la raison pour laquelle ils doivent tenir tous les dispositifs transdermiques hors de la vue et de la portée des enfants, que ce soit avant ou après utilisation.

En raison des risques, y compris d'issue fatale, associés à l'ingestion accidentelle, au mésusage et à l'abus, il doit être conseillé aux patients et à leurs soignants de conserver Fentanyl Matrix Sandoz dans un endroit sûr et sécurisé, non accessible à d'autres personnes.

Patients naïfs aux opioïdes et non tolérants aux opioïdes

L'utilisation de dispositifs transdermiques au fentanyl chez les patients naïfs aux opioïdes a été associée à de très rares cas de dépression respiratoire significative et/ou de décès lorsque le produit était utilisé pour un traitement initial par opioïdes, en particulier chez les patients aux douleurs non cancéreuses. Il existe un risque d'hypoventilation sévère, voire mortelle, même si l'on applique la posologie la plus faible de Fentanyl Matrix Sandoz lors de l'initiation du traitement chez des patients naïfs aux opioïdes, en particulier chez les patients âgés ou les patients insuffisants hépatiques ou rénaux. La tendance au développement de la tolérance varie considérablement chez les individus. Il est recommandé d'utiliser des dispositifs transdermiques au fentanyl chez les patients ayant présenté une tolérance aux opioïdes (voir rubrique 4.2).

Dépression respiratoire

Certains patients peuvent présenter une dépression respiratoire significative lors de l'utilisation des dispositifs transdermiques au fentanyl ; une observation des patients s'impose pour déceler ce type d'effets. La dépression respiratoire peut persister après le retrait du dispositif transdermique. L'incidence des cas de dépression respiratoire s'élève avec l'augmentation de la dose des dispositifs transdermiques au fentanyl (voir rubrique 4.9).

Les opioïdes peuvent provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil, notamment une apnée centrale du sommeil (ACS) et une hypoxie nocturne. L'utilisation d'opioïdes augmente le risque d'ACS de manière proportionnelle à la dose. Chez les patients qui présentent une ACS, il faut envisager de réduire la dose totale d'opioïdes.

Risque lié à l'utilisation concomitante de dépresseurs du système nerveux central (SNC), y compris les médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés, l'alcool et les narcotiques exerçant un effet dépresseur sur le SNC

L'utilisation concomitante des dispositifs transdermiques au fentanyl avec des médicaments sédatifs, tels que les benzodiazépines ou des médicaments apparentés, de l'alcool et des narcotiques exerçant un effet dépresseur sur le SNC, peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. Par conséquent, l'utilisation concomitante doit être réservée aux patients pour lesquels d'autres options thérapeutiques ne sont pas possibles. Si la décision prise est de prescrire les dispositifs transdermiques en utilisation concomitante avec des médicaments sédatifs, il conviendra d'utiliser les plus faibles doses efficaces, et la durée du traitement devra être la plus courte possible.

Les patients devront faire l'objet d'une étroite surveillance pour détecter tout signe ou symptôme de dépression respiratoire et de sédation. À cet égard, il est fortement recommandé de signaler aux patients et aux soignants d'être attentifs à ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Affection pulmonaire chronique

Les effets indésirables des dispositifs transdermiques au fentanyl peuvent être plus sévères chez les patients qui présentent une bronchopneumopathie chronique obstructive ou toute autre affection pulmonaire. Chez ces patients, les opioïdes peuvent réduire la fonction respiratoire et augmenter la résistance des voies respiratoires.

Effets du traitement à long terme et tolérance

Chez tous les patients, une tolérance aux effets analgésiques, une hyperalgésie, une dépendance physique et psychologique peuvent se développer lors de l'administration répétée d'opioïdes, alors qu'une tolérance incomplète se développe pour certains effets secondaires comme la constipation induite par les opioïdes. En particulier chez les patients atteints de douleurs chroniques non cancéreuses, il a été signalé qu'ils pourraient ne pas connaître d'amélioration significative de l'intensité de la douleur lors d'un traitement continu par opioïdes à long terme. Pendant le traitement, des contacts fréquents doivent avoir lieu entre le médecin et le patient afin d'évaluer la nécessité de poursuivre le traitement (voir rubrique 4.2). Lorsqu'il est décidé qu'il n'y a pas de bénéfice à poursuivre, un titrage progressif doit être appliqué pour traiter les symptômes de sevrage.

N'interrompez pas brutalement le traitement par le fentanyl dispositif chez un patient physiquement dépendant des opioïdes. Le syndrome de sevrage du médicament peut survenir à l'arrêt brutal du traitement ou à la réduction de la dose.

Des rapports ont signalé que la diminution rapide du fentanyl dispositif chez un patient physiquement dépendant des opioïdes peut entraîner de graves symptômes de sevrage et des douleurs incontrôlées (voir rubriques 4.2 et 4.8). Lorsqu'un patient n'a plus besoin de traitement, il est conseillé de diminuer progressivement la dose afin de minimiser les symptômes de sevrage. La diminution d'une dose élevée peut prendre des semaines ou des mois.

Le syndrome de sevrage des opioïdes se caractérise par certains ou l'ensemble des symptômes suivants : agitation, larmoiement, rhinorrhée, bâillements, transpiration, frissons, myalgie, mydriase et palpitations. D'autres symptômes peuvent également se développer, notamment l'irritabilité, l'agitation, l'anxiété, l'hyperkinésie, les tremblements, la faiblesse, l'insomnie, l'anorexie, les crampes abdominales, les nausées, les vomissements, la diarrhée, l'augmentation de la pression artérielle, l'augmentation de la fréquence respiratoire ou de la fréquence cardiaque.

Trouble lié à l'utilisation d'opioïdes (abus et dépendance)

L'utilisation répétée de Fentanyl Matrix Sandoz peut entraîner un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes (TUO). Une dose plus élevée et une durée plus longue du traitement par opioïdes peuvent augmenter le risque de développer un TUO. L'abus ou le mésusage intentionnel de Fentanyl Matrix Sandoz peut entraîner un surdosage et/ou le décès. Le risque de présenter un TUO est accru chez les patients présentant des antécédents personnels ou familiaux (parents ou frères et sœurs) de troubles liés à la consommation de substance (y compris ceux liés à la consommation abusive d'alcool), chez les

fumeurs actifs ou chez les patients ayant des antécédents personnels de troubles de santé mentale (par ex. dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).

Avant l'instauration du traitement par Fentanyl Matrix Sandoz et pendant le traitement, les objectifs du traitement et un plan d'arrêt doivent être convenus avec le patient (voir rubrique 4.2). Avant et pendant le traitement, le patient doit également être informé des risques et des signes de TUO. En cas d'apparition de ces signes, il doit être conseillé aux patients de contacter leur médecin.

Les patients traités par des médicaments opioïdes doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter tout signe de TUO, tel qu'un comportement de recherche de médicaments (par ex. des demandes de recharges trop précoces), en particulier chez les patients à risque accru. Il s'agit notamment de l'examen des opioïdes et des médicaments psychoactifs concomitants (comme les benzodiazépines). Pour les patients présentant des signes et des symptômes de TUO, une consultation avec un spécialiste des addictions doit être envisagée. En cas d'arrêt du traitement par opioïdes (voir la rubrique 4.4).

Maladies du système nerveux central, y compris l'élévation de la pression intracrânienne

Les dispositifs transdermiques au fentanyl seront utilisés avec prudence, en particulier chez les patients susceptibles aux effets intracrâniens de la rétention de CO₂, notamment ceux qui présentent des signes d'élévation de la pression intracrânienne, un état de conscience altéré ou un coma. Les dispositifs transdermiques au fentanyl seront utilisés avec prudence chez les patients qui présentent des tumeurs cérébrales.

Cardiopathie

Le fentanyl peut induire une bradycardie et sera donc administré avec prudence chez les patients souffrant de bradyarythmies.

Hypotension

Les opioïdes peuvent provoquer une hypotension, en particulier chez les patients atteints d'hypovolémie aiguë. Il convient de corriger toute hypotension symptomatique sous-jacente et/ou toute hypovolémie avant d'initier un traitement par fentanyl dispositifs transdermiques.

Insuffisance hépatique

Le fentanyl est métabolisé en métabolites inactifs dans le foie. Dès lors, une insuffisance hépatique peut retarder son élimination. En cas d'utilisation de dispositifs transdermiques au fentanyl, une surveillance attentive sera mise en place pour déceler tout signe de toxicité du fentanyl et la dose des dispositifs transdermiques au fentanyl sera réduite si nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Même si une insuffisance rénale ne devrait pas altérer l'élimination du fentanyl dans une mesure cliniquement pertinente, la prudence s'impose, car la pharmacocinétique du fentanyl n'a pas encore été évaluée chez cette population de patients (voir rubrique 5.2). Le traitement doit être envisagé uniquement si les bénéfices l'emportent sur les risques. Si des dispositifs transdermiques au fentanyl sont utilisés chez des patients insuffisants rénaux, une surveillance attentive sera mise en place pour déceler tout signe de toxicité du fentanyl et la dose sera réduite si nécessaire. Des restrictions supplémentaires s'appliquent aux patients naïfs aux opioïdes souffrant d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

Fièvre/exposition à une source externe de chaleur

Les concentrations de fentanyl peuvent augmenter si la température de la peau augmente (voir rubrique 5.2). Il convient dès lors de surveiller les patients fébriles pour déceler des effets indésirables des opioïdes et d'adapter la dose de fentanyl transdermique, si nécessaire. Il existe un risque d'augmentation de la quantité de fentanyl libérée par le dispositif sous l'influence de la température, induisant un risque de surdosage et de décès.

Il convient de conseiller à tous les patients d'éviter d'exposer le site d'application du dispositif transdermique au fentanyl à des sources externes de chaleur directe comme les coussins chauffants, couvertures chauffantes, matelas d'eau chauffée, lampes à rayons infrarouges ou ultraviolets, expositions intensives au soleil, bouillottes, bains chauds prolongés, saunas et jacuzzis.

Syndrome sérotoninergique

La prudence s'impose quand le dispositif transdermique au fentanyl est associé à des médicaments qui influent sur les systèmes de neurotransmetteurs sérotoninergiques.

L'utilisation concomitante de substances actives sérotoninergiques telles que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN) ainsi que de substances actives qui affectent le métabolisme de la sérotonine (y compris les inhibiteurs de la monoamine-oxydase [IMAO]) peut induire l'apparition d'un syndrome sérotoninergique potentiellement fatal. Cela peut se produire dans la fourchette des doses recommandées (voir rubrique 4.5).

Un syndrome sérotoninergique peut se manifester par des modifications de l'état mental (par ex. agitation, hallucinations, coma), une instabilité du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie, tension artérielle instable, hyperthermie), des anomalies neuromusculaires (par ex. hyperréflexie, incoordination, rigidité) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (par ex. nausées, vomissements, diarrhée).

En cas de suspicion d'un syndrome sérotoninergique, il faut envisager l'arrêt du traitement par Fentanyl Matrix Sandoz.

Interactions avec d'autres médicaments

Inhibiteurs du CYP3A4

L'utilisation concomitante de fentanyl dispositifs transdermiques et d'inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) peut induire une élévation des concentrations plasmatiques de fentanyl, qui peut renforcer ou prolonger son effet thérapeutique et ses effets indésirables, et provoquer une dépression respiratoire sévère. Par conséquent, l'utilisation concomitante de Fentanyl Matrix Sandoz et d'inhibiteurs du CYP3A4 n'est pas recommandée, sauf si les bénéfices surpassent le risque accru d'effets indésirables. En général, un patient doit attendre 2 jours après l'arrêt du traitement par un inhibiteur du CYP3A4 pour appliquer le premier dispositif transdermique Fentanyl Matrix Sandoz. Toutefois, la durée d'inhibition varie et pour certains inhibiteurs du CYP3A4 à longue demi-vie d'élimination, comme l'amiodarone, ou pour les inhibiteurs temps-dépendants, comme l'érythromycine, l'idélalisib, la nicardipine et le ritonavir, il se peut que cette période doive être plus longue. C'est pourquoi les informations de produit de l'inhibiteur du CYP3A4 doivent être consultées pour la demi-vie de la substance active et la durée de l'effet d'inhibition avant application du premier dispositif Fentanyl Matrix Sandoz. Un patient traité par fentanyl dispositifs transdermiques doit attendre au moins 1 semaine après le retrait du dernier dispositif transdermique pour initier un traitement par un inhibiteur du CYP3A4. Si une utilisation concomitante de fentanyl dispositifs transdermiques avec un inhibiteur du CYP3A4 ne peut être évitée, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler d'éventuels signes ou symptômes d'effets de traitement accrus ou prolongés et d'effets indésirables du fentanyl (en particulier une dépression respiratoire) et la dose des dispositifs transdermiques au fentanyl doit être réduite et arrêtée, si nécessaire (voir rubrique 4.5).

Exposition accidentelle par transfert du dispositif transdermique

L'adhésion accidentelle d'un dispositif transdermique de fentanyl sur la peau d'une autre personne (en particulier un enfant) lorsque le porteur et le non-porteur du dispositif partagent le même lit ou sont en contact étroit peut entraîner un surdosage d'opioïdes chez le non-porteur. Il convient de conseiller aux patients que, si le problème se pose, le dispositif doit être immédiatement décollé de la peau de la personne qui ne le porte pas d'habitude (voir rubrique 4.9).

Utilisation chez les patients âgés

Les données des études portant sur l'administration intraveineuse de fentanyl suggèrent que la clairance peut être réduite, la demi-vie plus longue et la sensibilité à la substance active plus importante chez les patients âgés que chez les plus jeunes. Si les dispositifs transdermiques au fentanyl sont appliqués chez des patients âgés, une surveillance attentive sera mise en place pour déceler tout signe de toxicité du fentanyl et la dose sera réduite si nécessaire (voir rubrique 5.2).

Tractus gastro-intestinal

Les opioïdes augmentent le tonus et diminuent les contractions propulsives des muscles lisses du tractus gastro-intestinal. Le ralentissement consécutif du transit gastro-intestinal pourrait expliquer l'effet constipant du fentanyl. Les patients doivent être informés des mesures de prévention de la constipation et l'utilisation prophylactique de laxatifs peut être envisagée. Il convient de se montrer extrêmement prudent chez les patients souffrant de constipation chronique. En cas de présence ou de suspicion d'un iléus paralytique, le traitement par Fentanyl Matrix Sandoz sera interrompu.

Patients myasthéniques

Des réactions (myo)cloniques non épileptiques peuvent survenir. La prudence s'impose lors du traitement de patients myasthéniques.

Utilisation concomitante d'agonistes/antagonistes mixtes

L'utilisation concomitante de buprénorphine, de nalbuphine ou de pentazocine n'est pas recommandée (voir aussi rubrique 4.5).

Population pédiatrique

Fentanyl Matrix Sandoz ne peut être administré à des patients pédiatriques naïfs aux opioïdes (voir rubrique 4.2). Il existe un risque d'hypoventilation sévère et potentiellement fatale, indépendamment de la dose de fentanyl transdermique administrée.

Les dispositifs transdermiques au fentanyl n'ont pas été étudiés chez l'enfant de moins de 2 ans. Fentanyl Matrix Sandoz ne peut être administré qu'aux enfants de 2 ans et plus dont la tolérance aux opioïdes est établie (voir rubrique 4.2).

Pour prévenir toute ingestion accidentelle chez l'enfant, le choix du site d'application des dispositifs transdermiques au fentanyl (voir rubriques 4.2 et 6.6) se fera avec prudence et la bonne adhérence du dispositif transdermique sur la peau sera vérifiée régulièrement.

Hyperalgésie induite par les opioïdes

L'hyperalgésie induite par les opioïdes (HIO) est une réponse paradoxale à un opioïde, qui se traduit par une augmentation de la perception de la douleur malgré une exposition stable ou accrue à l'opioïde. Ce phénomène diffère de celui de la tolérance, dans lequel des doses d'opioïdes plus élevées sont nécessaires pour obtenir le même effet analgésique ou pour traiter une douleur récurrente. L'HIO peut se manifester par une augmentation de l'intensité de la douleur, une douleur plus généralisée (c.-à-d. moins focalisée) ou une douleur causée par des stimuli ordinaires (c.-à-d. pas douloureux) (allodynie), sans qu'il y ait de signe de progression de la maladie. Lorsqu'une HIO est suspectée, la dose d'opioïde doit être réduite ou progressivement arrêtée, si possible.

Effets endocriniens

Les opioïdes tels que le fentanyl peuvent influencer l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou l'axe gonadique, en particulier après une utilisation à long terme. Les changements observés peuvent être une augmentation de la prolactine sérique et une diminution du cortisol et de la testostérone plasmatiques. Ces changements hormonaux peuvent entraîner des signes cliniques et des symptômes. Si un effet endocrinien tel qu'une hyperprolactinémie ou une insuffisance surrénale est suspecté, des tests de laboratoire appropriés sont recommandés et l'arrêt du traitement par Fentanyl Matrix Sandoz devrait être envisagé.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacodynamiques

Médicaments à action centrale / dépresseurs du système nerveux central (SNC), y compris l'alcool et les narcotiques exerçant un effet dépresseur sur le SNC

L'utilisation concomitante des dispositifs transdermiques au fentanyl avec d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris les benzodiazépines et autres sédatifs / hypnotiques, les opioïdes, les anesthésiques généraux, les phénothiazines, les tranquillisants, les antihistaminiques sédatifs, l'alcool et les narcotiques exerçant un effet dépresseurs sur le SNC), des myorelaxants et des gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) peut entraîner une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde, un coma ou le décès. La prescription concomitante de dépresseurs du SNC et de dispositifs transdermiques au fentanyl doit être réservée aux patients pour lesquels d'autres options thérapeutiques ne sont pas possibles. L'utilisation concomitante de l'un des médicaments mentionnés ci-dessus avec Fentanyl Matrix Sandoz requiert une surveillance particulière du patient. La dose et la durée de l'utilisation concomitante doit être limitée (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)

L'utilisation des dispositifs transdermiques au fentanyl n'est pas recommandée chez les patients qui doivent être traités de façon concomitante par un IMAO. Des cas d'interactions sévères et imprévisibles avec des IMAO ont été signalés, y compris une potentialisation des effets opioïdes ou des effets sérotoninergiques. Dès lors, l'utilisation de Fentanyl Matrix Sandoz est contre-indiquée dans les 14 jours qui suivent l'arrêt du traitement par des IMAO.

Médicaments sérotoninergiques

La co-administration de fentanyl et d'un agent sérotoninergique, tel qu'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN) ou un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) peut accroître le risque de syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement fatale. Observer attentivement le patient, particulièrement pendant l'instauration du traitement et lors des ajustements posologiques (voir rubrique 4.4).

Utilisation concomitante d'agonistes/antagonistes d'opioïdes mixtes

L'utilisation concomitante de buprénorphine, de nalbuphine ou de pentazocine n'est pas recommandée. Ils présentent une affinité élevée aux récepteurs opiacés avec une activité intrinsèque relativement faible. Dès lors, ils antagonisent partiellement l'effet analgésique du fentanyl et peuvent induire des symptômes de sevrage chez les patients présentant une dépendance aux opioïdes (voir rubrique 4.4).

Interactions pharmacocinétiques

Inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)

Le fentanyl est une substance active qui possède une clairance élevée. Il est rapidement et largement métabolisé, principalement par le CYP3A4.

L'utilisation concomitante de fentanyl dispositifs transdermiques avec des inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) peut entraîner une élévation des concentrations plasmatiques de fentanyl, ce qui peut renforcer ou prolonger son effet thérapeutique et ses effets indésirables, et provoquer une dépression respiratoire sévère. Le degré d'interaction avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 devrait être plus élevé qu'avec des inhibiteurs du CYP3A4 faible ou modéré. Des cas de dépression respiratoire sévère après co-administration d'inhibiteurs du CYP3A4 avec du fentanyl dispositifs transdermiques ont été rapportés, y compris un cas fatal après co-administration d'un inhibiteur du CYP3A4 modéré. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 et de fentanyl dispositifs transdermiques n'est pas recommandée, sauf si le patient bénéficie d'une surveillance étroite (voir rubrique 4.4). Exemples de substances actives qui peuvent augmenter les concentrations de fentanyl : amiodarone, cimétidine, clarithromycine, diltiazem, érythromycine, fluconazole, itraconazole, kétoconazole, néfazodone, ritonavir, vérapamil et voriconazole (cette liste n'est pas exhaustive).

Après co-administration d'inhibiteurs du CYP3A4 faibles, modérés ou puissants avec une administration de fentanyl en intraveineuse à court terme, les diminutions de la clairance du fentanyl étaient généralement $\leq 25\%$. Toutefois, avec le ritonavir (puissant inhibiteur du CYP3A4), la clairance du fentanyl a en moyenne chuté de 67 %. Le degré des interactions des inhibiteurs du CYP3A4 avec une administration de fentanyl transdermique à long terme n'est pas connu, mais peut être plus élevé qu'avec une administration en intraveineuse à court terme.

Inducteurs du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)

L'utilisation concomitante de fentanyl transdermique avec des inducteurs du CYP3A4 peut entraîner une baisse des concentrations plasmatiques de fentanyl et une réduction de son effet thérapeutique. La précaution s'impose à l'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 et de Fentanyl Matrix Sandoz. Il se peut que la dose de Fentanyl Matrix Sandoz doive être augmentée ou qu'un passage à une autre substance active analgésique s'avère nécessaire. Une diminution de la dose de fentanyl et une surveillance étroite se justifient afin d'anticiper l'arrêt du traitement concomitant avec un inducteur du CYP3A4. Les effets de l'inducteur diminuent progressivement et peuvent induire une augmentation des concentrations plasmatiques de fentanyl, susceptible de renforcer ou de prolonger son effet thérapeutique et ses effets indésirables, et d'induire une dépression respiratoire sévère. Une surveillance étroite doit être poursuivie jusqu'à ce que le médicament ait une action stable. Exemples de substances actives qui peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du fentanyl : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne et rifampicine (cette liste n'est pas exhaustive).

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation des dispositifs transdermiques au fentanyl chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une certaine toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque éventuel pour l'être humain est inconnu, bien que le fentanyl en tant qu'anesthésiant administré en intraveineuse se soit avéré traverser la barrière placentaire chez l'être humain. Des cas de syndrome de sevrage néonatal ont été signalés chez des nouveau-nés dont la mère avait utilisé du fentanyl transdermique de manière chronique pendant la grossesse. Fentanyl Matrix Sandoz ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf nécessité absolue.

L'utilisation de Fentanyl Matrix Sandoz pendant l'accouchement n'est pas recommandée, car il ne doit pas être utilisé pour prendre en charge les douleurs aiguës ou postopératoires (voir rubrique 4.3). Par ailleurs, puisque le fentanyl traverse la barrière placentaire, l'utilisation de Fentanyl Matrix Sandoz pendant l'accouchement pourrait entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né.

Allaitement

Le fentanyl est excrété dans lait maternel et peut induire une sédation et une dépression respiratoire chez le nourrisson allaité. L'allaitement sera donc interrompu pendant le traitement par Fentanyl Matrix Sandoz et au moins les 72 heures qui suivent le retrait du dispositif transdermique.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée clinique sur les effets du fentanyl sur la fertilité. Certaines études effectuées chez le rat ont mis en évidence une diminution de la fertilité et une augmentation de la mortalité embryonnaire à des doses maternellement toxiques (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les dispositifs transdermiques au fentanyl peuvent affecter les capacités mentales et/ou physiques requises pour accomplir des tâches potentiellement dangereuses, comme la conduite ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

La sécurité des dispositifs transdermiques au fentanyl a été évaluée chez 1 565 sujets adultes et 289 sujets pédiatriques enrôlés dans 11 essais cliniques (1 en double aveugle, contrôlé par placebo ; 7 ouverts contrôlés par témoin actif ; 3 ouverts non contrôlés) dans le cadre de la prise en charge de douleurs chroniques cancéreuses et non cancéreuses. Ces sujets ont reçu au moins 1 dose de fentanyl dispositif transdermique et ont permis de récolter des données de sécurité.

Sur la base des données groupées de sécurité issues de ces essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (à savoir une incidence $\geq 10\%$) étaient les suivants : nausées (35,7 %), vomissements (23,2 %), constipation (23,1 %), somnolence (15,0 %), étourdissements (13,1 %) et céphalée (11,8 %).

Les effets indésirables rapportés à l'utilisation de dispositifs transdermiques au fentanyl lors de ces essais cliniques, y compris les effets indésirables susmentionnés, ainsi qu'après la mise sur le marché sont énumérés ci-dessous au Tableau 5.

Les catégories de fréquence affichées utilisent la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données cliniques disponibles). Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes organiques et dans l'ordre de gravité décroissante au sein de chaque catégorie de fréquence.

Tableau 5 : effets indésirables chez les patients adultes et pédiatriques					
Classe de systèmes d'organes	Catégorie de fréquence				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité			Choc anaphylactique, Réaction anaphylactique, Réaction anaphylactoïde
Affections endocriniennes					Déficience androgénique
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie			
Affections psychiatriques		Insomnie, Dépression, Anxiété, État de confusion, Hallucinations	Agitation, Désorientation, Humeur euphorique		Délire, Dépendance
Affections du système nerveux	Somnolence, Étourdissement, Céphalée	Tremblement, Paresthésie	Hypoesthésie, Convulsions (y compris)		

Tableau 5 : effets indésirables chez les patients adultes et pédiatriques

Classe de systèmes d'organes	Catégorie de fréquence				
			convulsions cloniques et grand mal), Amnésie, Niveau réduit de conscience, Perte de conscience		
Affections oculaires			Vision troublée	Myosis	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges			
Affections cardiaques		Palpitations, Tachycardie	Bradycardie, Cyanose		
Affections vasculaires		Hypertension	Hypotension		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée	Dépression respiratoire, Détresse respiratoire	Apnée, Hypoventilation	Bradypnée
Affections gastro-intestinales	Nausées, Vomissement, Constipation	Diarrhée, Sécheresse buccale, Douleur abdominale, Douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, Dyspepsie	Iléus, Dysphagie	Subiléus	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Hyperhidrose, Prurit, Éruption cutanée, Érythème	Eczéma, Dermatite allergique, Affection cutanée, Dermatite, Dermatite de contact		
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Spasmes musculaires	Secousses musculaires		
Affections du rein et des voies urinaires		Rétention d'urine			
Affections des organes de reproduction et du sein			Troubles de la fonction érectile, Dysfonction sexuelle		
Troubles généraux et anomalies au site		Fatigue, Œdème	Réaction sur site	Dermatite sur le site	Tolérance au médicament

Tableau 5 : effets indésirables chez les patients adultes et pédiatriques

Classe de systèmes d'organes	Catégorie de fréquence				
d'administration		périphérique, Asthénie, Malaise, Sensation de froid	d'application, État grippal, Sensation de changement de la température corporelle, Hypersensibilité sur le site d'application, syndrome de sevrage, Pyrexie*	d'application, eczéma sur le site d'application	

* la fréquence assignée (peu fréquente) s'appuie sur des analyses d'incidence, y compris des sujets d'étude cliniques adultes et pédiatriques avec douleurs non cancéreuses.

Population pédiatrique

La sécurité des dispositifs dermiques au fentanyl a été évaluée chez 289 sujets pédiatriques (< 18 ans) qui ont participé à 3 essais cliniques pour la prise en charge des douleurs chroniques ou continues ou d'origine maligne ou non maligne. Ces sujets ont reçu au moins une dose de dispositifs transdermiques au fentanyl et ont permis de récolter des données sur la sécurité (voir rubrique 5.1).

Le profil de sécurité chez les enfants et les adolescents traités par des dispositifs transdermiques au fentanyl était similaire à celui observé chez les adultes. Aucun risque sortant des risques auxquels on peut s'attendre dans le cadre de l'utilisation d'opioïdes pour soulager les douleurs associées à une maladie grave n'a été identifié et il ne semble pas exister de risques spécifiques à la population pédiatrique associés à l'utilisation de fentanyl dispositif transdermique chez les enfants dès 2 ans, quand cette utilisation est conforme aux instructions.

Sur la base de données de sécurité regroupées de ces 3 essais cliniques menés chez des sujets pédiatriques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (à savoir d'une incidence $\geq 10\%$) étaient le vomissement (33,9 %), la nausée (23,5 %), la céphalée (16,3 %), la constipation (13,5 %), la diarrhée (12,8 %) et le prurit (12,8 %).

Tolérance

La tolérance peut se développer lors d'une utilisation répétée.

Pharmacodépendance

L'utilisation répétée du Fentanyl Matrix Sandoz peut entraîner une dépendance aux médicaments (pharmacodépendance), même à des doses thérapeutiques. Le risque de dépendance aux médicaments peut varier en fonction des facteurs de risque, de la posologie et de la durée du traitement par opioïdes du patient (voir rubrique 4.4).

Symptômes de sevrage aux opioïdes

Des symptômes de sevrage aux opioïdes (comme la nausée, le vomissement, la diarrhée, l'anxiété et les frissons) sont possibles chez certains patients après le passage de leur analgésique opioïde précédent à des dispositifs transdermiques au fentanyl ou si le traitement est arrêté soudainement (voir rubrique 4.2 et 4.4).

Syndrome de sevrage néonatal

Il y a eu de très rares cas rapportés de nouveau-nés présentant un syndrome de sevrage néonatal quand les mères utilisaient chroniquement des dispositifs transdermiques au fentanyl pendant leur grossesse (voir rubrique 4.6).

Syndrome sérotoninergique

Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés quand le fentanyl était administré de façon concomitante avec des médicaments hautement sérotoninergiques (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Excipients

Dans de très rares cas, l'huile de soja raffinée peut induire des réactions allergiques.

Déclaration d'effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, www.afmps.be, Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail : adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes et signes

Les manifestations d'un surdosage de fentanyl constituent une extension de ses actions pharmacologiques, l'effet le plus grave étant la dépression respiratoire. Une leucoencéphalopathie toxique a également été observée lors d'un surdosage de fentanyl.

Traitement

En cas de dépression respiratoire, les contre-mesures immédiates sont le retrait du dispositif transdermique au fentanyl et la stimulation physique ou verbale du patient. Ces mesures peuvent être suivies par l'administration d'un antagoniste spécifique des opioïdes, comme la naloxone. La dépression respiratoire liée à un surdosage peut durer plus longtemps que l'effet de l'antagoniste des opioïdes. L'intervalle entre les doses de l'antagoniste administré par voie intraveineuse sera choisi avec prudence du fait du risque de renarcotisation après le retrait du dispositif transdermique. Il peut être nécessaire d'administrer la naloxone de manière répétée ou en perfusion continue. L'inversion de l'effet narcotique peut entraîner une réactivation de la douleur aiguë et la libération de catécholamines.

Si l'état clinique le justifie, on rétablira et on préservera la perméabilité des voies aériennes, par ex. à l'aide d'une sonde oropharyngée ou d'une sonde d'intubation endotrachéale, on administrera de l'oxygène et on placera le patient sous respiration assistée ou contrôlée, selon le cas. On garantira une température corporelle adéquate et un apport suffisant de liquides.

En cas d'hypotension sévère ou persistante, on envisagera la présence d'une hypovolémie et on traitera le patient par un apport approprié de liquide par voie parentérale.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : analgésiques, opioïdes, dérivés de la phénylpipéridine, code ATC : N02AB03

Mécanisme d'action

Le fentanyl est un analgésique opioïde qui interagit principalement avec les récepteurs opioïdes μ . Ses principaux effets thérapeutiques sont l'analgésie et la sédation.

Population pédiatrique

La sécurité du fentanyl transdermique a été évaluée dans le cadre de trois études ouvertes menées chez

293 patients pédiatriques souffrant de douleurs chroniques, âgés de 2 à 17 ans et parmi lesquels on comptait 80 enfants de 2 à 6 ans. Des 289 sujets enrôlés dans ces 3 études, 110 ont commencé un traitement par dispositif transdermique au fentanyl avec une dose de 12,5 mcg/h. De ces 110 sujets, 23 (20,9 %) avaient précédemment déjà reçu < 30 mg d'équivalents de morphine orale par jour, 66 (60,0 %) avaient déjà reçu 30 à 44 mg d'équivalents de morphine orale par jour et 12 (10,9 %) avaient reçu au moins 45 mg d'équivalents de morphine orale par jour (données pas disponibles pour 9 [8,2 %] sujets). Des doses d'initiation de 25 mcg/h et plus ont été appliquées chez les 179 autres sujets, dont 174 (97,2 %) avaient reçu des doses d'opioïdes d'au moins 45 mg d'équivalents de morphine orale par jour. Parmi les 5 sujets restants avec une dose d'initiation d'au moins 25 mcg/h, dont les doses d'opioïdes précédentes étaient < 45 mg d'équivalents de morphine orale par jour, 1 (0,6 %) avait précédemment reçu < 30 mg d'équivalents de morphine orale par jour et 4 (2,2 %) avaient reçu 30 à 44 mg d'équivalents de morphine orale par jour (voir rubrique 4.8).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Fentanyl Matrix Sandoz diffuse du fentanyl de façon systémique et continue pendant la période d'application de 72 heures. Après la pose du dispositif transdermique au fentanyl, la peau sous le dispositif absorbe le fentanyl et un dépôt de fentanyl se concentre dans les couches supérieures de la peau. Le fentanyl devient alors disponible à la circulation systémique. La matrice en polymère et la diffusion de fentanyl à travers les couches de la peau garantissent un taux de diffusion relativement constant. Le gradient de concentration existant entre le dispositif et la concentration plus faible dans la peau dirige la diffusion de la substance active. La biodisponibilité moyenne du fentanyl après application du dispositif transdermique est de 92 %.

Après la première application de Fentanyl Matrix Sandoz, les concentrations sériques de fentanyl augmentent progressivement. Elles se stabilisent généralement dans les 12 à 24 heures et restent relativement constantes pendant le reste de la période d'application de 72 heures. La concentration sérique à l'état d'équilibre est atteinte avant la fin de la deuxième période d'application de 72 heures et se maintient lors des applications ultérieures d'un dispositif transdermique de même taille. En raison d'une accumulation, les valeurs ASC et C_{max} au-dessus d'un intervalle posologique à l'état d'équilibre sont d'environ 40 % supérieures à celles après une application unique. Les patients atteignent et maintiennent une concentration sérique à l'état d'équilibre qui est déterminée par une variation individuelle de la perméabilité de la peau et de la clairance corporelle du fentanyl. Une variabilité élevée dans les concentrations plasmatiques entre les sujets a été observée.

Un modèle pharmacocinétique a suggéré que les concentrations sériques de fentanyl peuvent augmenter de 14 % (plage de 0 à 26 %) si un nouveau dispositif transdermique est posé après 24 heures plutôt que l'application de 72 heures recommandée.

L'élévation de la température cutanée peut améliorer l'absorption de fentanyl transdermique (voir rubrique 4.4). Une augmentation de la température cutanée par l'application d'une bouillotte à basse température sur le dispositif transdermique au fentanyl pendant les 10 premières heures d'une application unique multipliait la valeur ASC moyenne du fentanyl par 2,2 et augmentait la concentration moyenne au terme de l'application de chaleur de 61 %.

Distribution

Le fentanyl est rapidement diffusé dans les divers tissus et organes, comme indiqué par le large volume de distribution (de 3 à 10 l/kg après dosage en intraveineuse des patients). Le fentanyl s'accumule dans les muscles squelettiques et la masse grasseuse, et se diffuse lentement dans le sang.

Au cours d'une étude menée chez des patients cancéreux traités par fentanyl transdermique, le taux de liaison du fentanyl aux protéines plasmatiques était en moyenne de 95 % (plage de 77 à 100 %). Le fentanyl traverse facilement la barrière hématoencéphalique. Il traverse également la barrière placentaire et est excrété dans le lait maternel.

Biotransformation

Le fentanyl est une substance active à clairance élevée et est rapidement et largement métabolisé dans le foie, essentiellement par le CYP3A4. Le principal métabolite, le norfentanyl, et les autres métabolites sont inactifs. La peau ne semble pas métaboliser le fentanyl administré par voie transdermique. C'est ce qu'ont révélé une étude menée sur les kératinocytes humains et diverses études cliniques dans lesquelles 92 % de la dose diffusée par le dispositif représentaient du fentanyl inchangé qui apparaissait dans la circulation systémique.

Élimination

À la suite de l'application du dispositif transdermique pendant 72 heures, la demi-vie moyenne du fentanyl varie de 20 à 27 heures. En raison de l'absorption continue du fentanyl à partir du dépôt cutané après le retrait du dispositif transdermique, la demi-vie du fentanyl après administration transdermique est environ 2 à 3 fois plus longue que pour une administration en intraveineuse.

Après une administration en intraveineuse, les valeurs moyennes de clairance du fentanyl à travers les diverses études varient en général entre 34 et 66 l/h.

Dans les 72 heures suivant l'administration de fentanyl en intraveineuse, environ 75 % de la dose sont excrétés dans les urines et quelque 9 % de la dose, dans les selles. L'excrétion se fait essentiellement sous forme de métabolites, moins de 10 % de la substance active s'y retrouvant sous forme inchangée.

Linéarité/non-linéarité

Les concentrations sériques atteintes du fentanyl sont proportionnelles à la taille du dispositif transdermique de Fentanyl Matrix Sandoz. La pharmacocinétique du fentanyl transdermique ne change pas avec une application répétée.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

On note une variabilité élevée entre sujets dans la pharmacocinétique du fentanyl, dans les relations entre les concentrations de fentanyl, son effet thérapeutique et ses effets indésirables, et dans la tolérance aux opioïdes. La concentration minimale efficace de fentanyl dépend de l'intensité des douleurs et de l'utilisation antérieure d'un traitement par opioïdes. La concentration minimale efficace et la concentration toxique augmentent toutes deux avec la tolérance. Une plage de concentration thérapeutique optimale du fentanyl ne peut dès lors pas être établie. L'ajustement de la dose individuelle de fentanyl doit être basé sur la réponse et le niveau de tolérance du patient. Il convient de tenir compte d'un temps de latence de 12 à 24 heures après l'application du premier dispositif transdermique et après une augmentation de la dose.

Populations particulières

Patients âgés

Les données des études portant sur l'administration intraveineuse de fentanyl suggèrent que, chez les patients âgés, la clairance peut être réduite, la demi-vie plus longue et la sensibilité à la substance active plus élevée que chez les patients plus jeunes. Dans une étude portant sur l'utilisation des dispositifs transdermiques au fentanyl, la pharmacocinétique du fentanyl observée chez des sujets âgés en bonne santé ne différait pas significativement de celle observée chez des sujets jeunes en bonne santé, mais les concentrations sériques maximales étaient généralement plus faibles et les valeurs moyennes de demi-vie généralement élevées, soit environ 34 heures. Les patients âgés requièrent une surveillance attentive pour déceler tout signe de toxicité du fentanyl et la dose sera réduite si nécessaire (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

L'influence d'une insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du fentanyl devrait être limitée, car l'excrétion par les urines de fentanyl inchangé est inférieure à 10 % et aucun métabolite actif connu n'est éliminé par le rein. Toutefois, puisque l'influence d'une insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du fentanyl n'a pas été évaluée, la prudence s'impose (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique

Les patients insuffisants hépatiques doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout signe de toxicité du fentanyl et la dose de Fentanyl Matrix Sandoz sera réduite si nécessaire (voir rubrique 4.4). Les données des sujets atteints de cirrhose et les données simulées des sujets présentant des degrés divers d'insuffisance hépatique traités par fentanyl transdermique laissent entendre que les concentrations de fentanyl peuvent être augmentées et que la clairance du fentanyl peut être diminuée par rapport à des sujets présentant une fonction hépatique normale. Les simulations suggèrent que l'ASC à l'équilibre de patients atteints d'une maladie hépatique de classe B de Child-Pugh (score Child-Pugh Score = 8) serait environ 1,36 fois plus importante que celle de patients présentant une fonction hépatique normale (classe A ; score Child-Pugh = 5,5). Pour les patients atteints d'une maladie hépatique de classe C (score Child-Pugh = 12,5), les résultats indiquent que la concentration de fentanyl s'accumule à chaque administration, induisant chez ces patients une ASC environ 3,72 fois supérieure à l'état d'équilibre.

Population pédiatrique

Les concentrations de fentanyl ont été mesurées chez plus de 250 enfants âgés de 2 à 17 ans chez qui des dispositifs transdermiques au fentanyl ont été appliqués, dans la plage posologique de 12,5 à 300 mcg/h. Avec un ajustement au poids corporel, la clairance (l/h/kg) semble être environ 80 % supérieure chez les enfants de 2 à 5 ans et 25 % supérieure chez les enfants de 6 à 10 ans par rapport aux enfants de 11 à 16 ans, qui devraient présenter une clairance similaire à celle des adultes. Ces résultats ont été pris en considération dans la détermination des recommandations posologiques pour les patients pédiatriques (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des études standard menées sur la reproduction et la toxicité pour le développement ont été réalisées à l'aide d'une administration parentérale de fentanyl. Chez le rat, le fentanyl n'influe pas sur la fertilité des mâles. Certaines études impliquant des rates ont mis en évidence une baisse de la fertilité et une augmentation de la mortalité embryonnaire.

Les effets sur l'embryon étaient dus à une toxicité maternelle et pas directement aux effets de la substance sur l'embryon en développement. Aucun pouvoir tératogène n'a été mis en évidence dans les études portant sur deux espèces (rats et lapins). Dans une étude s'intéressant au développement prénatal et postnatal, le taux de survie des jeunes était significativement réduit à des doses qui réduisaient légèrement le poids des mères. Ces effets pourraient s'expliquer soit par une modification des soins apportés par les mères, soit par un effet direct du fentanyl sur les jeunes. Aucun effet sur le développement somatique et le comportement des jeunes n'a été observé.

Des tests réalisés sur la mutagénicité chez les bactéries et les rongeurs ont fourni des résultats négatifs. Le fentanyl a induit des effets mutagènes dans les cellules de mammifères *in vitro* par rapport à d'autres analgésiques opioïdes. Un risque mutagène lié à l'utilisation de doses thérapeutiques semble peu vraisemblable puisque les effets n'apparaissent qu'à des concentrations élevées.

Une étude menée sur la carcinogénicité (injections sous-cutanées quotidiennes d'hydrochlorure de fentanyl pendant deux ans chez des rats Sprague-Dawley) n'a pas induit de résultats indiquant un potentiel oncogène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Film protecteur :
Feuille de poly(éthylène téréphtalate) siliconé
Couche matricielle auto-adhésive :
Colophane (hydrogénée)
Poly(2-éthylhexyl acrylate-co-vinyl acétate)
Huile de soja raffinée
Film supérieur imperméable :
Feuille de poly(éthylène téréphtalate)
Encre d'impression

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les dispositifs transdermiques sont emballés individuellement dans des sachets en papier/PE/Al/PE.

Boîtes de 3, 5, 7, 10, 14, 16 et 20 dispositifs transdermiques

Emballages hospitaliers de 5 dispositifs transdermiques.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour l'élimination :

Les dispositifs transdermiques usagés doivent être repliés sur eux-mêmes, face adhésive vers l'intérieur, puis éliminés dans de bonnes conditions de sécurité. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur .

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sandoz nv/sa, Hermeslaan 1H, 1831 Machelen

8. NUMEROS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Fentanyl Matrix Sandoz 12,5 microgrammes/heure dispositifs transdermiques : BE294296
Fentanyl Matrix Sandoz 25 microgrammes/heure dispositifs transdermiques : BE294305
Fentanyl Matrix Sandoz 50 microgrammes/heure dispositifs transdermiques : BE294314
Fentanyl Matrix Sandoz 75 microgrammes/heure dispositifs transdermiques : BE294323
Fentanyl Matrix Sandoz 100 microgrammes/heure dispositifs transdermiques : BE294332

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 23 avril 2007

Date de dernier renouvellement : 22 juillet 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/2025