

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT,
ETIQUETAGE ET NOTICE**

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Fentanyl-Piramal 0,05 mg/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de Fentanyl-Piramal contient 0,05 mg de fentanyl (sous forme de citrate de fentanyl 0,0785 mg/ml).

Excipient(s) à effet notoire : 1 ml de Fentanyl-Piramal contient 3,54 mg de sodium

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

Fentanyl-Piramal est une solution injectable limpide, incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Fentanyl-Piramal est un anesthésique-analgésique opioïde, indiqué pour une utilisation chez l'adulte et l'enfant :

- comme supplément analgésique opioïde en cas d'anesthésie générale ou locale ;
- pour administration avec un neuroleptique dans le cadre de la neuroleptanalgie (NLA).

4.2 Posologie et mode d'administration

Fentanyl-Piramal ne peut être administré que dans un environnement où les voies respiratoires peuvent être contrôlées et par du personnel capable de contrôler les voies respiratoires (voir rubrique 4.4.).

Posologie

La posologie de Fentanyl-Piramal doit être déterminée individuellement en fonction de l'âge, du poids corporel, de l'état physique, de l'état pathologique sous-jacent, de l'utilisation d'autres médicaments et du type d'intervention chirurgicale et d'anesthésie.

Pour prévenir la bradycardie, il est recommandé d'administrer une petite dose intraveineuse d'un anticholinergique juste avant l'induction de l'anesthésie.

Adultes

1. Neuroleptoanalgie (NLA) :

Fentanyl-Piramal est souvent utilisé en association avec un neuroleptique (voir rubrique 4.4).

- Prémédication :

1 à 2 ml (0,05 à 0,1 mg) de Fentanyl-Piramal administrés par voie intramusculaire en association avec un neuroleptique.

- Induction de l'anesthésie : rapidement après l'administration d'un neuroleptique, les quantités suivantes de Fentanyl-Piramal sont administrées par voie intraveineuse :

<u>Dose initiale d'induction chez l'adulte</u>	
en cas d'assistance respiratoire	8 - 12 ml (0,4 - 0,6 mg)
en cas de respiration spontanée	4 ml (0,2 mg)

Dose d'entretien chez l'adulte

L'anesthésie peut être <u>entretenu</u> e aux doses suivantes administrées par voie intraveineuse :	
en cas d'assistance respiratoire	1 à 4 ml (0,05 - 0,2 mg)
en cas de respiration spontanée	1 ml (0,05 mg)

Le moment de l'administration pendant la phase d'entretien d'une dose de fentanyl peut être déterminé, entre autres, en fonction de l'apparition de symptômes douloureux (hypertension, tachycardie, etc.). Chez le patient respirant spontanément, l'influence sur la respiration (en raison du taux plasmatique actif cumulé) déterminera généralement le moment où une dose ultérieure peut être administrée.

Le recours supplémentaire à une hypnose (anesthésie neuroleptique) reste possible (avec du gaz hilarant par exemple).

Pour éviter une éventuelle dépression respiratoire après l'anesthésie, il est recommandé de ne plus administrer Fentanyl-Piramal au cours des 20 minutes qui précèdent la fin de l'opération (voir rubrique 4.4).

2. Autres techniques d'anesthésie :

- En cas de respiration spontanée : en fonction de la dépression respiratoire induite par d'autres médicaments, la posologie de la technique NLA, mentionnée ci-dessus doit être ajustée.
- En cas d'assistance respiratoire : en fonction de la technique, des doses de 0,005 à 0,050 mg/kg (0,350 à 3,5 mg/70 kg ou 7 à 70 ml/70 kg) peuvent être utilisées au début d'une anesthésie. L'analgésie peut être maintenue par une perfusion de 0,0001 à 0,0002 mg/kg/min. Un éventuel besoin accru d'analgésie peut être satisfait en ajoutant 1 à 3 ml supplémentaires de Fentanyl-Piramal ou en augmentant temporairement la vitesse de perfusion.

Populations particulières

Population pédiatrique

1. Neuroleptoanalgésie (NLA) :

Fentanyl-Piramal est souvent utilisé en association avec un neuroleptique (voir rubrique 4.4).

- Prémédication :

0,002 mg/kg de Fentanyl-Piramal administrés par voie intramusculaire en association avec un neuroleptique.

- Induction de l'anesthésie : rapidement après l'administration d'un neuroleptique, les quantités suivantes de Fentanyl-Piramal sont administrées par voie intraveineuse :

Dose initiale d'induction chez les enfants

en cas d'assistance respiratoire	0,010 - 0,015 mg/kg
en cas de respiration spontanée	0,001 - 0,0025 mg/kg

Dose d'entretien chez les enfants

L'anesthésie peut être <u>entretenu</u> e aux doses suivantes administrées par voie intraveineuse :	
en cas d'assistance respiratoire	0,001 - 0,002 mg/kg
en cas de respiration spontanée	0,0005 - 0,00075 mg/kg

Chez un enfant respirant spontanément, dans le cadre d'une technique d'anesthésie ou dans le cadre d'une technique de sédation/analgésie, les techniques d'analgésie ne peuvent être utilisées que par un personnel expérimenté dans un environnement où une rigidité musculaire soudaine (qui nécessite une intubation) ou une apnée (qui nécessite une assistance respiratoire) peuvent être traitées (voir rubrique 4.4).

Une réduction de la dose peut être nécessaire chez les nouveau-nés et les nourrissons de moins de 12 mois (métabolisation et élimination plus lentes) et si une respiration spontanée est souhaitée.

Patients âgés et affaiblis

Chez les patients âgés (> 65 ans) ou affaiblis, et si une respiration spontanée est souhaitée, la dose initiale doit être réduite, comme avec d'autres opioïdes. Il faut tenir compte de l'effet de la dose initiale lors de la détermination des doses supplémentaires (voir rubrique 4.4).

Patients obèses

Chez les patients obèses, il existe un risque de surdosage si la dose est calculée sur base du poids corporel. La posologie chez les patients obèses doit être déterminée en fonction de la masse corporelle maigre estimée, plutôt que sur le poids corporel seul (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique ou rénale

Une réduction de la dose peut être nécessaire en cas d'insuffisance hépatique ou rénale et si une respiration spontanée est souhaitée (voir rubrique 4.4). Ces patients doivent être étroitement surveillés pour détecter les signes de toxicité au fentanyl (voir rubrique 5.2).

Patients atteints d'affections pulmonaires

Une réduction de la dose peut être nécessaire chez les patients atteints d'affections pulmonaires ou de réserves respiratoires réduites (par exemple bronchite chronique) et si une respiration spontanée est souhaitée (voir rubrique 4.4).

Utilisation concomitante de médicaments

Une réduction de la dose peut être nécessaire lorsque le patient prend simultanément un médicament qui a provoqué une dépression respiratoire (p. ex. morphine dans la prémédication, sédatifs ou hypnotiques associés à une dépression respiratoire dans la prémédication ou pour l'hypnose pendant l'anesthésie) et si une respiration spontanée est souhaitée.

Remarque importante :

Les doses les plus élevées peuvent nécessiter une assistance respiratoire de plusieurs heures après la fin de la dernière injection ou l'arrêt de la perfusion.

Un ajustement de la posologie peut dépendre de :

- l'analgésie obtenue (augmentation de la pression artérielle, transpiration ou autres réactions de stress, etc.) ;
- une utilisation préalable ou un abus d'opiacés peut nécessiter une augmentation de la dose ;
- la technique : l'inhibition des réactions de stress peut nécessiter des doses allant de 0,010 à 0,050 mg/kg ;
- l'incidence des effets secondaires (p. ex. fréquence respiratoire trop basse).

Mode d'administration

L'administration parentérale peut se faire par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à d'autres opioïdes.
- L'utilisation de fentanyl en dehors de l'anesthésie et en l'absence d'un service chirurgical bien équipé (appareils, antagonistes opioïdes).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Le fentanyl ne peut être administré que dans un environnement où les voies respiratoires peuvent être contrôlées et par du personnel capable de contrôler les voies respiratoires.
- Fentanyl-Piramal est soumis aux dispositions de la loi sur les stupéfiants.
- Dépression respiratoire
Comme avec tous les opioïdes puissants, un effet analgésique important de Fentanyl-Piramal est associé à une dépression respiratoire relativement profonde. Cette dépression respiratoire est dose-dépendante et peut être levée par des antagonistes des opioïdes spécifiques (voir rubrique 4.9), mais des doses supplémentaires peuvent être nécessaires parce que la dépression respiratoire peut durer plus longtemps que la durée d'action de l'antagoniste des opioïdes. Après administration de doses élevées pendant l'anesthésie (analgésie profonde), la dépression respiratoire peut persister ou réapparaître pendant la phase postopératoire. Par conséquent, le patient doit être étroitement surveillé.
En règle générale, il faut toujours avoir des antagonistes des opioïdes et un équipement de réanimation à disposition lorsque Fentanyl-Piramal est utilisé.
L'hyperventilation pendant l'anesthésie peut influencer la réponse au CO₂ du patient, avec des conséquences sur la respiration postopératoire.
- Dépendance médicamenteuse et risque d'abus
En cas d'administration répétée d'opioïdes, une tolérance, une dépendance physique et une dépendance psychologique peuvent se développer. Le risque est accru chez les patients ayant des antécédents personnels d'abus de substances (notamment l'abus ou la dépendance à des drogues ou à l'alcool).
- Syndrome de sevrage
L'administration répétée à de courts intervalles pendant de longues périodes peut entraîner le développement d'un syndrome de sevrage après l'arrêt du traitement, ce qui peut se manifester par l'apparition des effets indésirables suivants : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, tremblements et transpiration.
- Risque d'utilisation concomitante de médicaments déprimant le système nerveux central (SNC), en particulier des benzodiazépines ou des médicaments apparentés
L'utilisation concomitante de Fentanyl-Piramal et de médicaments déprimant le SNC, en particulier des benzodiazépines ou des médicaments apparentés, chez des patients ayant une respiration spontanée, peut augmenter le risque de sédation profonde, de dépression respiratoire, de coma et de décès. S'il est décidé d'administrer Fentanyl-Piramal en concomitance avec un médicament déprimant le SNC, en particulier une benzodiazépine ou un médicament apparenté, la dose efficace la plus faible des deux médicaments doit être administrée, sur la période la plus courte possible d'utilisation concomitante. Les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter tout signe et symptôme de dépression respiratoire et de sédation profonde. À cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs soignants pour qu'ils soient conscients de ces symptômes (voir rubrique 4.5).
- Rigidité musculaire
Une éventuelle rigidité musculaire, qui peut également concerner les muscles thoraciques et qui pourrait compliquer une intubation, peut être levée par l'administration d'un relaxant musculaire. À faibles doses, la rigidité musculaire peut être évitée en injectant Fentanyl-Piramal lentement (I.V.). Les benzodiazépines dans la prémédication réduisent l'apparition et l'intensité de la rigidité musculaire.
Des myoclonies non épileptiques peuvent se produire.

- Troubles cardiaques
La bradycardie et un éventuel arrêt cardiaque (*cardiac arrest*) peuvent se produire dans des circonstances où le patient a reçu une dose insuffisante d'anticholinergiques ou lorsque Fentanyl-Piramal est associé à des myorelaxants non vagolytiques. La bradycardie peut être traitée par l'atropine. Pour prévenir la bradycardie, il est recommandé d'administrer une petite dose intraveineuse d'un anticholinergique juste avant l'induction de l'anesthésie. Un antiémétique peut être administré pour prévenir les nausées et les vomissements. Les opiacés peuvent provoquer une hypotension surtout chez les patients hypovolémiques. Des mesures adaptées sont nécessaires pour maintenir la tension artérielle stable.
- Situations posologiques particulières
L'administration rapide d'une injection de bolus d'opiacés doit être évitée chez les patients présentant des troubles de la capacité d'adaptation intracérébrale ; chez ces patients, une baisse transitoire de la pression artérielle moyenne peut parfois aller de pair avec une baisse de courte durée de la pression de perfusion cérébrale.
Lors de l'anesthésie de personnes qui sont dépendantes aux opiacés ou qui prennent des opioïdes de manière chronique, il convient, d'une part, de prévoir des doses plus élevées de fentanyl pendant l'anesthésie et, d'autre part, de prendre des mesures pour prévenir les symptômes d'abstinence dans la phase postopératoire directe.
Il est recommandé de réduire la dose chez les patients âgés et affaiblis (voir rubrique 4.2). La prudence s'impose en cas d'hypothyroïdie non contrôlée, de traumatismes crâniens et cérébraux et de situations dans lesquelles il existe une pression intracrânienne accrue, d'insuffisance adrénocorticoïde, d'insuffisance rénale ou hépatique, d'affection pulmonaire ou de réserve respiratoire réduite (entre autres, une dépression respiratoire existante due à d'autres médicaments et une bronchopneumopathie chronique obstructive), de cœur pulmonaire, d'hypertrophie de la prostate, d'alcoolisme aigu ou lorsque le patient prend d'autres substances qui ont un effet déprimeur au niveau central (p. ex. barbituriques, gaz halogénés, benzodiazépines, etc.). Ces patients doivent également être surveillés pendant une période postopératoire prolongée.
- Il est préférable de ne plus administrer de fentanyl au cours des 20 dernières minutes avant la fin de l'opération et il est important de noter qu'en cas d'utilisation de doses élevées, une assistance respiratoire peut encore être nécessaire pendant plusieurs heures après la fin de l'administration de fentanyl.
- Interaction avec les neuroleptiques
Si le fentanyl est utilisé en association avec un neuroleptique, l'utilisateur doit connaître les caractéristiques spécifiques des deux médicaments, en particulier la différence de durée d'action. Le risque d'hypotension est plus élevé lors de l'administration de cette association. Les neuroleptiques peuvent donner lieu à des symptômes extrapyramidaux qui peuvent être contrôlés par des médicaments antiparkinsoniens.
- Comme avec d'autres opioïdes, l'administration de Fentanyl-Piramal peut entraîner, en raison d'effets anticholinergiques, une augmentation de la pression dans les voies biliaires, et occasionnellement, des spasmes du sphincter d'Oddi peuvent être observés.
- Chez les patients atteints de myasthénie grave, il convient d'envisager avec prudence l'utilisation de certains agents anticholinergiques et de médicaments bloquants neuromusculaires avant et pendant l'administration d'un schéma d'anesthésie générale, au cours duquel du fentanyl est administré par voie intraveineuse.
- Ce médicament contient 3,54 mg de sodium par ml. Cela équivaut à 0,177 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g pour un adulte.
- Syndrome sérotoninergique
La prudence s'impose lorsque Fentanyl-Piramal est administré en concomitance avec des médicaments qui affectent les systèmes de neurotransmission sérotoninergique.

Un syndrome sérotoninergique potentiellement mortel peut se développer en cas d'utilisation concomitante de médicaments sérotoninergiques tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), et de médicaments qui freinent la dégradation de la sérotonine (notamment les inhibiteurs de la monoamine oxydase [inhibiteurs de la MAO]). Cela peut se produire dans les limites de la dose recommandée.

Un syndrome sérotoninergique peut comprendre des modifications de l'état psychique (par exemple agitation, hallucinations, coma), une instabilité autonome (par exemple tachycardie, tension artérielle variable, hyperthermie), des anomalies neuromusculaires (par exemple hyperréflexie, mauvaise coordination, rigidité) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (par exemple nausées, vomissements, diarrhée).

En cas de suspicion de syndrome sérotoninergique, il faut envisager un arrêt rapide du traitement par Fentanyl-Piramal.

- Dépendance aux opiacés (opioïd use disorder (OUD))

L'utilisation répétée d'opiacés peut entraîner une dépendance aux opiacés (opioïd use disorder (OUD)). Un usage abusif ou un usage inapproprié intentionnel d'opioïdes peut entraîner un surdosage et/ou le décès. Le risque de développer un OUD est accru chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux (parents ou frères et sœurs) de troubles de la consommation de substances (y compris des troubles de la consommation d'alcool), chez les utilisateurs actuels du tabac ou chez les patients ayant des antécédents personnels d'autres troubles de la santé mentale (par exemple, dépression sévère, anxiété et troubles de la personnalité).

- Hyperalgésie induite par les opioïdes

L'hyperalgésie induite par les opioïdes (HIO) est une réponse paradoxale à un opioïde, en particulier à doses élevées ou en cas d'utilisation chronique, avec une perception de la douleur accrue malgré une exposition stable ou accrue aux opioïdes. Cela diffère de la tolérance, où des doses plus élevées d'opioïdes sont nécessaires pour obtenir le même effet analgésique ou traiter la douleur récurrente. L'HIO peut se manifester par des niveaux de douleur plus élevés, des douleurs plus généralisées (c.-à-d. moins focales) ou des douleurs dues à des stimuli normaux (c.-à-d. indolores) (allodynie) sans preuve de progression de la maladie. Si une HIO est suspectée, la dose d'opioïdes doit être réduite ou supprimée, si possible.

- Excipient à effet notoire

1 ml de Fentanyl-Piramal contient 3,54 mg de sodium. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Population pédiatrique

- Chez un enfant respirant spontanément, dans le cadre d'une technique d'anesthésie ou dans le cadre d'une technique de sédation/analgésie, les techniques d'analgésie ne peuvent être utilisées que par un personnel expérimenté dans un environnement où une rigidité musculaire soudaine (qui nécessite une intubation) ou une apnée (qui nécessite une assistance respiratoire) peuvent être traitées.

- Syndrome de sevrage néonatal aux opiacés (SSNO)

Les nouveau-nés ont un risque raisonnable de développer des symptômes de sevrage après plus de 5 jours de traitement par fentanyl ou une dose totale de > 1,6 mg/kg (exposition iatrogène) ou lorsque les femmes prennent des opioïdes de manière chronique pendant la grossesse (exposition maternelle). Voir rubriques 4.6 et 4.8.

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

Effet d'autres médicaments sur Fentanyl-Piramal

Dépresseurs du système nerveux central (SNC) : des médicaments tels que les barbituriques, les benzodiazépines ou des médicaments apparentés, les neuroleptiques, les anesthésiants généraux, les gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) et d'autres médicaments ayant une activité répressive non sélective sur le SNC (par exemple l'alcool) peuvent potentialiser la dépression respiratoire des opioïdes.

Chez les patients qui ont reçu de tels dépresseurs du SNC, la dose requise de Fentanyl-Piramal peut être inférieure à la normale. L'utilisation concomitante de Fentanyl-Piramal chez des patients qui respirent spontanément peut augmenter le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma et de décès (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) : Fentanyl-Piramal est un médicament à clairance élevée, qui est rapidement et largement métabolisé, principalement par le CYP3A4. Lorsque Fentanyl-Piramal est utilisé, son utilisation concomitante avec un inhibiteur du CYP3A4 peut entraîner une clairance réduite du fentanyl. En cas d'administration d'une dose unique de Fentanyl-Piramal, la période de risque de dépression respiratoire peut être prolongée, ce qui peut nécessiter des soins particuliers et une observation plus longue du patient. En cas d'administration de doses multiples de Fentanyl-Piramal, le risque de dépression respiratoire aiguë et/ou différée peut être augmenté et une diminution de la dose de Fentanyl-Piramal peut être nécessaire pour éviter une accumulation de fentanyl. L'administration orale de ritonavir (un inhibiteur puissant de CYP3A4) a réduit de deux tiers la clairance d'une seule dose de Fentanyl-Piramal administré par voie intraveineuse, mais cela n'a pas eu d'influence sur les concentrations plasmatiques maximales de fentanyl. Cependant, l'itraconazole (un autre inhibiteur puissant de CYP3A4) administré à une dose orale de 200 mg par jour pendant 4 jours n'a pas eu d'effet significatif sur les propriétés pharmacocinétiques d'une dose unique de Fentanyl-Piramal administrée par voie intraveineuse. L'administration concomitante d'autres inhibiteurs de CYP3A4 puissants ou moins puissants, tels que le voriconazole ou le fluconazole, et de Fentanyl-Piramal peut également entraîner une exposition accrue et/ou prolongée au fentanyl.

Inhibiteurs de la MAO : il est généralement recommandé d'arrêter l'administration d'inhibiteurs de la MAO 2 semaines avant une intervention chirurgicale ou une anesthésie. Il existe toutefois plusieurs rapports d'utilisation sans problème de Fentanyl-Piramal pendant les procédures chirurgicales ou les anesthésies chez des patients traités par inhibiteurs de la MAO.

Médicaments sérotoninergiques : l'administration concomitante de fentanyl et d'un agent sérotoninergique, tel qu'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), ou un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, un état potentiellement mortel.

Effet de Fentanyl-Piramal sur d'autres médicaments

Après l'administration de Fentanyl-Piramal, il faut diminuer la dose des autres médicaments qui dépriment le SNC. C'est surtout important après une opération, car une analgésie profonde est associée à une dépression respiratoire prononcée, qui peut persister ou réapparaître pendant la période postopératoire. L'administration d'un dépresseur du SNC, tel que la benzodiazépine ou des médicaments apparentés, pendant cette période peut augmenter de manière disproportionnée le risque de dépression respiratoire (voir rubrique 4.4).

Les concentrations plasmatiques de l'étomidate étaient considérablement augmentées (d'un facteur 2 à 3) lors de l'utilisation concomitante de fentanyl. En cas d'administration avec du fentanyl, la clairance plasmatique totale et le volume de distribution de l'étomidate sont réduits d'un facteur de 2 à 3, sans modification de la demi-vie. L'administration concomitante de Fentanyl-Piramal et de midazolam par voie intraveineuse entraîne une augmentation de la demi-vie plasmatique terminale et une diminution de la clairance plasmatique du midazolam. Si ces médicaments sont administrés en même temps que le fentanyl, il peut être nécessaire de diminuer la dose.

Population pédiatrique

Aucune étude pharmacocinétique d'interaction n'a été menée chez des patients pédiatriques.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de Fentanyl-Piramal chez la femme enceinte. Le fentanyl peut traverser le placenta au début de la grossesse. Les études chez l'animal ont montré une certaine toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu.

L'utilisation à long terme d'analgésiques opioïdes pendant la grossesse pour raisons médicales ou non médicales peut entraîner une dépendance physique peu de temps après la naissance chez le nouveau-né et le syndrome de sevrage néonatal aux opiacés (SSNO). Si l'utilisation d'opioïdes chez une femme enceinte est nécessaire pendant une longue période, la patiente doit être informée du risque de syndrome de sevrage néonatal et un traitement approprié doit être disponible. Voir rubriques 4.4 et 4.8.

L'utilisation (IM, I.V. ou péridurale) lors de l'accouchement (notamment en cas de césarienne) n'est pas recommandée car le fentanyl traverse le placenta et peut réprimer la respiration spontanée pendant la période suivant la naissance, le centre respiratoire du fœtus étant particulièrement sensible aux opioïdes. Si Fentanyl-Piramal est administré, même plusieurs heures avant l'accouchement, un appareil d'assistance respiratoire doit être immédiatement disponible pour la mère et l'enfant, si nécessaire. Un antagoniste des opioïdes doit toujours être disponible pour l'enfant.

Allaitement

Le fentanyl est excrété dans le lait maternel. L'effet du fentanyl sur les nouveau-nés, après l'administration de Fentanyl-Piramal à la mère, est inconnu.

L'allaitement ou l'utilisation de lait tiré n'est pas recommandée jusqu'à 24 heures après l'administration de Fentanyl-Piramal. Il faut peser les risques par rapport aux bénéfices de l'allaitement maternel après l'administration de Fentanyl-Piramal.

Fertilité

Il n'y a pas de données cliniques sur les effets du fentanyl sur la fertilité masculine ou féminine. Dans des études animales, certains tests sur des rats ont montré une diminution de la fertilité chez les femelles à des doses maternotoxiques (voir rubrique 5.3).

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

La conduite de véhicules ou l'utilisation de machines ne pourra être envisagée qu'après écoulement de suffisamment de temps (au moins 24 heures) après l'administration de Fentanyl-Piramal. Les réactions individuelles sont très différentes.

4.8 Effets indésirables

La sécurité de Fentanyl-Piramal a été évaluée chez 376 participants de 20 études cliniques qui évaluent l'utilisation de Fentanyl-Piramal comme anesthésiant. Ces participants ont reçu au moins 1 dose de Fentanyl-Piramal et cela a fourni des données de sécurité. D'après les données de sécurité regroupées de ces études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (incidence $\geq 5\%$) (avec incidence en %) étaient : nausées (26,1) ; vomissements (18,6) ; rigidité musculaire (10,4) ; hypotension (8,8) ; hypertension (8,8) ; bradycardie (6,1) et sédation (5,3).

Le tableau suivant donne les effets indésirables signalés lors de l'utilisation de Fentanyl-Piramal dans des études cliniques et après la mise sur le marché, y compris les effets indésirables mentionnés ci-dessus.

Les catégories de fréquence présentées sont basées sur la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables

Classe de système d'organes	Effets indésirables			
	Catégorie de fréquence			
	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100)	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité (comme choc anaphylactique, réaction anaphylactique, urticaire)
Affections psychiatriques			Humeur euphorique	Délire
Affections du système nerveux		Dyskinésie ; sédation ; étourdissements	Céphalées	Convulsions ; perte de conscience ; myoclonie
Affections oculaires		Troubles de la vue		
Affections cardiaques		Bradycardie ; tachycardie ; arythmie		Arrêt cardiaque
Affections vasculaires		Hypotension ; hypertension ; douleur veineuse	Flébite ; fluctuation de la tension artérielle	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Spasmes de larynx ; bronchospasme ; apnée	Hyperventilation ; hoquet	Dépression respiratoire
Affections gastro-intestinales	Nausées ; Vomissements		Dysphagie	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Dermatite allergique		Prurit
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Rigidité musculaire			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Tremblements ; hypothermie	Syndrome de sevrage médicamenteux (voir rubrique 4.4)
Lésions, intoxications et complications d'interventions		Confusion postopératoire ; complication neurologique de l'anesthésie	Complication des voies respiratoires de l'anesthésie ; agitation postopératoire ; complication de la procédure	

Population pédiatrique

Des troubles moteurs, une sensibilité accrue et des symptômes de sevrage aux opioïdes ont été observés chez les enfants ayant reçu une perfusion de fentanyl pendant une longue période.

Syndrome de sevrage néonatal aux opiacés (SSNO)

Le syndrome de sevrage néonatal aux opiacés peut se présenter sous forme d'irritabilité, d'hyperactivité et de rythme anormal du sommeil, d'essoufflement, de nervosité, d'éternuements, de pleurs intenses, de tremblements, de vomissements, de diarrhée et de ne pas arriver. Le début, la durée et la gravité du syndrome de sevrage néonatal aux opiacés varient en fonction de l'opiacé spécifique utilisé, de la durée d'utilisation, du moment et de la quantité de la dernière prise par la mère et de la vitesse à laquelle le médicament est éliminé par le nouveau-né. Le début des symptômes varie de peu après la naissance à l'âge de 2 semaines, bien que la plupart des symptômes se manifestent dans les 72 heures. Certains symptômes peuvent persister pendant 3 mois ou plus. Il convient de surveiller les nouveau-nés pour détecter des symptômes de syndrome de sevrage néonatal aux opiacés et de les traiter en conséquence. Voir rubriques 4.4 et 4.6.

Déclaration des 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 :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes et indications :

Un surdosage de Fentanyl-Piramal se manifeste par un renforcement de ses effets pharmacologiques. Une dépression respiratoire peut survenir, de gravité variable allant de la bradypnée à l'apnée. Une leucoencéphalopathie toxique a été observée en cas de surdosage de fentanyl.

Traitement :

En cas d'hypoventilation ou d'apnée, de l'oxygène doit être administré et la respiration doit être soutenue ou contrôlée selon les instructions. Un antagoniste opioïde spécifique doit être utilisé selon les instructions données, pour contrôler la dépression respiratoire. Cela n'exclut pas la prise de contre-mesures plus directes. La dépression respiratoire peut durer plus longtemps que l'effet de l'antagoniste, ce qui peut nécessiter des doses supplémentaires de ce dernier.

Si la dépression respiratoire s'accompagne d'une raideur musculaire, un myorelaxant I.V. peut être nécessaire pour faciliter les techniques de ventilation.

Le patient doit être étroitement suivi. La température corporelle doit être maintenue et l'apport hydrique doit être suffisant. En cas d'hypotension sévère ou persistante, il faut tenir compte de la possibilité d'une hypovolémie et administrer un apport hydrique parentéral supplémentaire si nécessaire.

N.B. : Un myosis fort est un signe pathognomonique de surdosage. En cas d'hypoxie prolongée, le myosis se transforme en mydriase.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anesthésiants opioïdes, code ATC : N01AH01

Analgesie :

Fentanyl-Piramal est un opiacé ou analgésique central, qui appartient à la famille des 4-anilinopipéridines. L'action analgésique très puissante (1 mg de morphine correspond à 0,008 mg de fentanyl) est basée sur une interaction avec les récepteurs des opiacés.

inhibition des réactions de stress :

La large marge de sécurité du fentanyl permet d'inhiber le mécanisme qui induit, au niveau du thalamus et de l'hypothalamus, les réactions de l'organisme à la douleur et au « stress ». Ainsi, une dose allant de 0,002 à 0,008 mg/kg (3 à 12 ml/adulte I.V.) est capable de neutraliser la sensation douloureuse, mais de 0,010 à 0,050 mg/kg (14 à 70 ml/adulte I.V.) est nécessaire pour obtenir une inhibition plus ou moins complète des augmentations réactives excessives d'ACTH, oxytocine, hormone antidiurétique, prolactine, cortisol, aldostérone, catécholamines, glucagon, thyroxine, rénine, etc. et des baisses d'insuline et de testostérone, entre autres.

Dépression respiratoire :

L'activité de dépression respiratoire consiste en une diminution de la fréquence respiratoire et de la sensibilité au CO₂. Le volume expiratoire est rarement réduit de manière cliniquement importante pour des concentrations plasmatiques inférieures à 3 ng/ml (après administration de ± 0,0025 mg/kg ou de 3 à 4 ml de fentanyl à un adulte). Ces doses sont des moyennes et peuvent varier individuellement. À mesure que les doses deviennent plus importantes, une dépression respiratoire plus profonde et plus longue peut se produire.

Myosis :

Aucune tolérance n'est décrite pour cet effet. Il peut donc toujours être considéré comme un signe pathognomonique de l'imprégnation de fentanyl.

Nausées et vomissements :

La stimulation de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs peut provoquer des nausées et des vomissements. Un effet anti-émétique a été observé chez les animaux de laboratoire à des doses plus élevées. Par exemple, 0,010 mg/kg de fentanyl prévient la relaxation gastrique et les vomissements provoqués par 0,03 mg/kg d'apomorphine S.C. chez le chien. Cet effet n'a pas été étudié systématiquement chez l'homme.

Autres effets centraux :

À des doses plutôt élevées, une rigidité musculaire peut survenir, probablement en raison de l'action au niveau de la substance noire et du striatum. Son apparition dépend de la dose et de la vitesse de l'injection. Ainsi, l'administration intraveineuse rapide de 5 ml peut induire une rigidité musculaire. L'activité hypnotique peut être démontrée par des changements à l'EEG. Les effets euphorisant et antitussif du fentanyl sont peu pertinents.

Effets gastro-intestinaux :

Ceux-ci peuvent être résumés par une diminution de la motilité propulsive, une diminution de la sécrétion et une augmentation du tonus (allant jusqu'aux spasmes) des sphincters du tractus gastro-intestinal.

Effets cardiovasculaires :

Une activité potentiellement vagale (cholinergique) à faibles doses provoque une légère bradycardie et une légère diminution de la résistance vasculaire systémique, sans réduction significative de la pression artérielle.

La stabilité cardiovasculaire est en outre, la conséquence des effets minimes sur la précharge cardiaque, le débit cardiaque et la consommation d'O₂. Aucun effet direct sur la fonction du muscle cardiaque n'a été observé. Le fentanyl ne libère pas d'histamine (contrairement à la morphine et à la péthidine).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le fentanyl est un opiacé synthétique avec un effet pharmacologique agoniste des récepteurs μ .

Distribution

Après injection intraveineuse, les concentrations plasmatiques de fentanyl diminuent rapidement, avec des demi-vies de distribution séquentielle d'environ 1 minute et 18 minutes et une demi-vie d'élimination terminale de 475 minutes. Le fentanyl a un V_c (volume de distribution du compartiment central) de 13 l et un V_{dss} (volume de distribution à l'état d'équilibre) total de 339 l. La liaison aux protéines plasmatiques du fentanyl est d'environ 84 %.

Biotransformation

Le fentanyl est rapidement métabolisé par le CYP3A4 essentiellement dans le foie. Le principal métabolite est le norfentanyl. La clairance du fentanyl est de 574 ml/min.

Élimination

Environ 75 % de la dose administrée est excrétée dans les urines en 24 heures, et seulement 10 % de la dose éliminée dans les urines est présente sous forme inchangée.

Populations particulières

Population pédiatrique

Environ 62 % du fentanyl se lie aux protéines plasmatiques chez les nouveau-nés, ce qui est plus faible que chez les adultes. La clairance et le volume de distribution sont plus élevés chez les nourrissons et les enfants. Une dose plus élevée de Fentanyl-Piramal peut donc être nécessaire.

Insuffisance rénale

Les données d'une étude dans laquelle du fentanyl I.V. a été administré à des patients qui subissent une transplantation rénale, suggèrent que la clairance du fentanyl peut être réduite dans cette population de patients. Si Fentanyl-Piramal est administré à des patients souffrant d'insuffisance rénale, il faut les surveiller étroitement pour détecter une toxicité au fentanyl et, si nécessaire, réduire la dose (voir rubrique 4.2).

Patients adultes avec brûlures

Une augmentation de la clairance à 44 %, combinée à un volume de distribution plus important, entraîne une diminution des concentrations plasmatiques de fentanyl. Une dose plus élevée de Fentanyl-Piramal peut donc être nécessaire.

Patients obèses

Une augmentation de la clairance du fentanyl a été observée en cas d'augmentation du poids corporel. L'augmentation de la clairance du fentanyl est proportionnelle au poids maigre (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Le fentanyl a une large marge de sécurité. Chez les rats, le rapport LD₅₀/ED₅₀ pour le niveau d'analgésie le plus bas est de 281,8 contre 69,5 et 4,8 pour la morphine et la péthidine, respectivement.

Carcinogénicité et mutagénicité

Comme d'autres opiacés, le fentanyl n'a induit des effets mutagènes *in vitro* dans une culture de cellules de mammifères qu'à des concentrations cytotoxiques et avec activation métabolique. Le fentanyl n'a montré aucun signe de mutagénicité *in vivo* chez les rongeurs et dans les études bactériennes. Dans une étude de carcinogénicité de deux ans chez le rat, le fentanyl n'a pas augmenté l'incidence des tumeurs à des doses sous-cutanées atteignant 33 µg/kg/jour chez les animaux mâles ou 100 µg/kg/jour chez les animaux femelles. Ces doses sont considérées comme les doses maximales tolérées, respectivement pour les animaux mâles et femelles.

Toxicité pour la reproduction

Fertilité

Certains tests sur des rates femelles ont montré une diminution de la fertilité et une mortalité embryonnaire. Ces observations étaient liées à la toxicité maternelle et n'ont pas été un effet direct du médicament sur l'embryon en développement. Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium et eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

La solution injectable ne doit pas être mélangée avec d'autres produits.

Si nécessaire, Fentanyl-Piramal peut être dilué avec une solution de chlorure de sodium ou de glucose pour perfusion intraveineuse. Ces dilutions sont compatibles avec les kits de perfusion en plastique et doivent être utilisées dans les 24 heures suivant la préparation.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver l'ampoule dans l'emballage extérieur.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

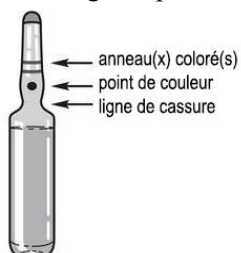
Ampoules de 2 ml (0,1 mg de fentanyl) ou de 10 ml (0,5 mg de fentanyl) avec solution isotonique injectable.

Conditionnements de 5, 30, 50 ampoules de 2 ml ; conditionnements de 1 ou 5 ampoules de 10 ml et conditionnement clinique de 50 (10 boîtes de 5) ampoules de 10 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

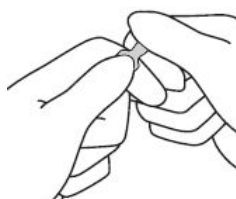
Portez des gants pendant l'ouverture de l'ampoule.



1. Maintenez l'ampoule entre le pouce et l'index pour que la pointe de l'ampoule soit libre.



2. De l'autre main, saisissez la pointe de l'ampoule avec votre index contre le col de l'ampoule et votre pouce sur le point de couleur, parallèlement à l'anneau coloré/aux anneaux colorés.



3. Maintenez votre pouce sur le point et cassez la pointe de l'ampoule tout en tenant fermement le reste de l'ampoule dans l'autre main.



En cas d'exposition accidentelle de la peau, rincer la zone touchée à l'eau. Évitez d'utiliser du savon, de l'alcool et d'autres matériaux nettoyants pouvant provoquer des lésions cutanées chimiques ou physiques.

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

Piramal Critical Care B.V.
Rouboslaan 32,
2252TR, Voorschoten,
Pays-Bas

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

ampoules de 2 ml : BE 091996
ampoules de 10 ml : BE 115412

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

Date de première autorisation :
Fentanyl-Piramal ampoules de 2 ml : 1/11/1974
Fentanyl-Piramal ampoules de 10 ml : 1/08/1980

Date de dernier renouvellement : 11/01/2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 05/2024

Date d'approbation du texte : 06/2024