

^NFENTORA^{MC}

Comprimés effervescents de fentanyl pour administration gingivale/sublinguale
100 µg, 200 µg, 400 µg, 600 µg et 800 µg de fentanyl sous forme de citrate

Analgésique opioïde

Guide à l'intention des prescripteurs

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

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

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

FENTORA est indiqué uniquement pour la prise en charge des accès douloureux paroxystiques chez des patients adultes ayant un cancer et recevant déjà un traitement opioïde en continu pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse et qui ont acquis une tolérance à ce traitement.

Pour être considéré comme ayant acquis une tolérance aux opioïdes, le patient doit prendre au moins 60 mg/jour de morphine par voie orale ou une dose quotidienne équianalgésique d'un autre opioïde oral depuis au moins une semaine.

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

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

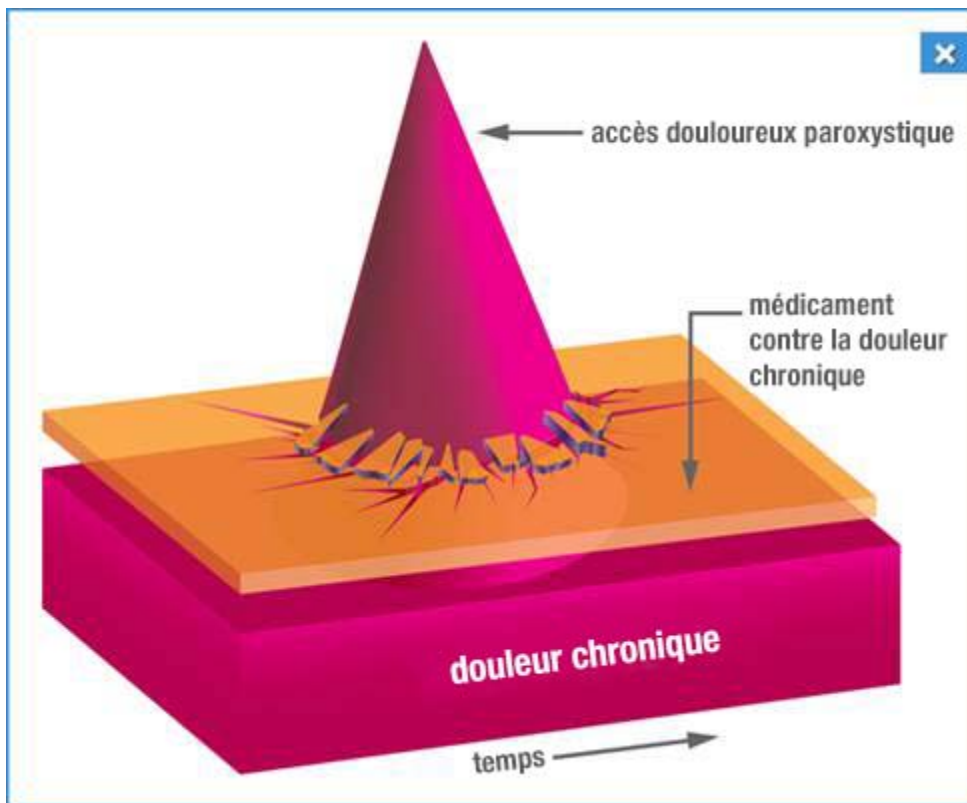
Remarque : FENTORA est contre-indiqué en cas de douleur postopératoire, quelle qu'elle soit, y compris la douleur cancéreuse postopératoire, si le patient n'a pas déjà acquis une tolérance aux opioïdes. L'ajout de la précision « non cancéreuse » pourrait prêter à confusion, car elle pourrait vouloir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

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

ACCÈS DOULOUREUX PAROXYSTIQUE – DÉFINITION

L'accès douloureux paroxystique associé au cancer se définit comme « une exacerbation momentanée de la douleur qui se produit malgré une maîtrise relativement stable et adéquate de la douleur sous-jacente chronique. »^{2, 3}. La prévalence des accès douloureux paroxystiques causés par le cancer est élevée. En effet, de 50 à 90 % de tous les patients cancéreux hospitalisés en subissent⁵. Le soulagement des accès douloureux paroxystiques chez les patients cancéreux constitue un problème de santé important, puisque l'incidence du cancer et des douleurs qui y sont associées augmente⁶.

Les accès douloureux paroxystiques associés au cancer constituent un phénomène tout à fait distinct de celui de la douleur chronique persistante, qui est une douleur sous-jacente. Même si certains accès douloureux paroxystiques sont prévisibles, dans quatre cinquièmes des cas, ils sont tout à fait imprévisibles⁵. De plus, le nombre d'accès douloureux paroxystiques quotidien varie largement d'un patient à l'autre. Les patients en ont généralement de un à quatre par jour⁶.



Source : <http://www.breakingthroughpain.com>

La prise de FENTORA devrait se limiter à 4 prises quotidiennes pour traiter les accès douloureux paroxystiques.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

FENTORA (comprimés effervescents de fentanyl pour administration gingival/sublingual) se présente en comprimés plats et ronds, à bords biseautés, de couleur blanche, contenant 100, 200, 400, 600 ou 800 µg de fentanyl sous forme de citrate. Chaque comprimé est marqué d'un chiffre correspondant à sa teneur.

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

Teneur	Chiffre gravé	Couleur de la boîte et de la plaquette alvéolée
100 µg	1	bleu
200 µg	2	orange
400 µg	4	vert sauge
600 µg	6	magenta (rose)
800 µg	8	jaune

Les professionnels de la santé qui prescrivent des opioïdes doivent toujours respecter à la lettre les consignes émises dans la monographie de produit indiquée en ce qui concerne la sélection des patients, la posologie et les indications afin d'assurer la sécurité des patients.

Avant de prescrire FENTORA, assurez-vous de passer en revue les renseignements compris dans chacune des sections suivantes :

- Sélection appropriée des patients
- Posologie recommandée et ajustement posologique
- Utilisation générale des opioïdes
- Risques associés à l'utilisation de FENTORA

Sélection appropriée des patients

FENTORA est indiqué uniquement pour la prise en charge des accès douloureux paroxystiques chez les patients cancéreux de 18 ans ou plus, qui reçoivent déjà un traitement opioïde en continu contre une douleur cancéreuse chronique de base et qui ont acquis une tolérance à ce traitement. Pour être considérés comme ayant acquis une tolérance aux opioïdes, les patients doivent prendre au moins 60 mg/jour de morphine orale, au moins 25 µg/h de fentanyl transdermique, au moins 30 mg/jour d'oxycodone orale, au moins 8 mg/jour d'hydromorphone orale, au moins 25 mg/jour d'oxymorphone orale ou une dose quotidienne équianalgésique d'un autre opioïde depuis au moins une semaine.

Ajuster individuellement la dose de FENTORA de manière à procurer au patient une analgésie adéquate tout en maintenant les effets indésirables à un niveau tolérable.

Il importe de toujours laisser le moins possible de comprimés de différentes teneurs à la disposition du patient pour éviter les erreurs et un éventuel surdosage.

Posologie recommandée et ajustement posologique

FENTORA n'est pas bioéquivalent aux autres produits à base de fentanyl. Il ne faut donc pas faire passer les patients d'un à l'autre en établissant la dose en microgrammes selon un rapport de 1:1. (Remarque : cela s'applique aux présentations orales, transdermiques et parentérales de fentanyl.) Chez un patient qui entreprend un traitement par FENTORA, la dose initiale doit être de 100 µg et être ajustée progressivement.

La dose unitaire maximale ne doit pas dépasser 800 µg. FENTORA doit être pris UNE SEULE FOIS par accès douloureux paroxystique d'origine cancéreuse. Autrement dit, le patient ne peut pas prendre plus d'une dose au cours d'un même accès.

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

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

FENTORA doit servir à soulager un maximum de quatre accès douloureux paroxystiques par jour. Si le patient en a quotidiennement plus de quatre, la dose d'opioïde qu'il prend en continu contre la douleur chronique devrait être réévaluée.

Ajustement posologique

L'ajustement posologique vise à déterminer, chez chaque patient, la dose efficace et tolérable. La dose d'entretien quotidienne d'opioïde administrée pour soulager la douleur cancéreuse chronique ne suffit pas à prédire la dose de FENTORA, laquelle **DOIT** être déterminée par ajustement posologique.

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

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

Les patients qui ont besoin d'une dose plus forte pourront prendre deux comprimés dosés à 100 µg chacun (à placer de part et d'autre de la cavité buccale) lors d'un prochain accès douloureux paroxystique. S'ils n'obtiennent toujours pas le soulagement escompté, on pourra leur demander de placer deux comprimés dosés à 100 µg de chaque côté de la cavité buccale (pour un total de quatre comprimés). L'ajustement posologique se fera par multiples de 200 µg pour les doses supérieures à 400 µg (600 et 800 µg). Les patients ne doivent pas prendre plus de quatre comprimés à la fois. **La dose de FENTORA ne doit pas dépasser 800 µg.**

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

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

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

Dose d'entretien

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

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

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

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

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

Utilisation générale des opioïdes

La American Society of Addiction Medicine, la American Academy of Pain Medicine et la American Pain Society ont établi les définitions suivantes et recommandent leur emploi ⁷.

Dépendance

La dépendance est une maladie primaire, chronique et neurobiologique, dont le développement et les manifestations sont influencés par divers facteurs génétiques, psychosociaux et environnementaux. Elle repose sur un ou plusieurs des comportements caractéristiques suivants : incapacité de s'abstenir de prendre des drogues, consommation compulsive, consommation malgré les risques qui s'y rattachent et désir insatiable de consommer (état de manque).

Dépendance physique

La dépendance physique correspond à un état d'adaptation se manifestant par un syndrome de sevrage associé à la classe du médicament et se produisant lors de l'arrêt soudain de la consommation, la diminution rapide de la dose, la diminution des taux sanguins de ce médicament ou l'administration d'un antagoniste.

Tolérance

La tolérance correspond à un état d'adaptation se produisant lorsque l'exposition au médicament provoque des changements qui se traduisent par une diminution de l'intensité d'un ou plusieurs des effets du médicament au fil du temps.

Les principes d'une bonne pratique médicale doivent guider le médecin qui prescrit des opioïdes ⁸ :

- Il est essentiel de bien évaluer le patient.
- Pour être complet, le plan de traitement doit comprendre plusieurs modalités, dont les documents de consentement éclairé portant sur les risques et les bienfaits du traitement, les conditions d'utilisation du médicament et une entente écrite avec le patient.
- Ne pas entreprendre de traitement par un opioïde avant d'avoir procédé à une évaluation complète du patient et de sa douleur.
- Il peut être souhaitable de consulter un médecin spécialiste de la douleur ou un psychologue.
- Il faut procéder régulièrement à la réévaluation du traitement, et déterminer, entre autres, s'il est nécessaire de poursuivre le traitement pas les opioïdes et si le patient présente des signes d'abus du médicament.
- Il est essentiel de documenter les évaluations, les raisons motivant l'emploi d'opioïdes, le plan global de gestion de la douleur, les rapports provenant des diverses consultations et les évaluations périodiques de l'état du patient.

Les renseignements qui suivent sont tirés de : *Substance Abuse in Brief Fact Sheet. Pain Management without Psychological Dependence: A Guide for Healthcare Providers* ⁸

Réduire le risque de dépendance psychologique aux opioïdes

La dépendance psychologique peut non seulement réduire l'efficacité du traitement, mais également faire augmenter la douleur et les effets néfastes sur la santé tout en ayant des répercussions sociales négatives. Les recommandations suivantes visent à réduire le risque de dépendance psychologique aux opioïdes tout en favorisant le soulagement de la douleur.

- **Obtenez des renseignements pertinents sur les antécédents du patient.** Soyez à l'affût des patients qui ont des antécédents familiaux ou personnels de problèmes de consommation d'alcool ou de drogues, de problèmes légaux ou d'abus de médicaments vendus sous ordonnance; ils présentent un risque plus élevé de développer une dépendance psychologique aux opioïdes prescrits pour soulager la douleur.
- **Utilisez des outils qui vous aideront à reconnaître les patients à risque de devenir dépendants aux opioïdes et ceux qui ont peut-être déjà développé une telle dépendance.** Utilisez les outils suivants (en anglais seulement): *Opioid Risk Tool*, *Pain Medication Questionnaire*, *Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain* et *Screening Tool for Addiction Risk*. (Veuillez consulter les documents cités en référence pour de plus amples renseignements à cet effet.)
- **Étaye vos dossiers des documents appropriés.** Demandez aux patients de signer une entente dans laquelle les risques et les bienfaits du plan de traitement ainsi que les autres objectifs pertinents sont bien expliqués. (Veuillez consulter les documents cités en référence pour de plus amples conseils à cet effet.)
- **Soyez à l'affût des signes physiques et psychologiques de dépendance.** Évaluez régulièrement le traitement afin de vous assurer qu'il soulage bien la douleur et que les objectifs du traitement sont atteints.
- Les patients qui suivent un traitement par opioïdes, que celui-ci soulage adéquatement leur douleur ou non, peuvent parfois avoir des comportements inappropriés, tels que décrits dans les ressources citées ci-dessus. Toutefois, lorsqu'un même type de comportement inapproprié est répété, il faut envisager la possibilité que le patient ait développé une dépendance psychologique.

Risques associés à l'utilisation de FENTORA

Surdose¹

Le risque de surdose est élevé lorsque FENTORA est administré :

- à une personne à qui il n'a pas été prescrit;
- à un patient qui n'a pas une tolérance acquise aux opioïdes

Les effets d'un surdosage de FENTORA, qui devraient être de nature semblable à ceux d'un surdosage de fentanyl ou d'autres opioïdes administrés par voie intraveineuse, résultent de l'action pharmacologique du médicament, le plus grave et le plus important étant la dépression respiratoire.

En cas de surdosage opioïde, on doit immédiatement retirer le comprimé FENTORA de la bouche du patient s'il s'y trouve encore, dégager les voies aériennes, stimuler le patient physiquement et verbalement et évaluer son niveau de conscience ainsi que son état ventilatoire et circulatoire.

Pour traiter un surdosage (ingestion accidentelle) chez une personne n'ayant pas de tolérance acquise aux opioïdes, il faut instaurer une ventilation assistée, poser une voie veineuse et administrer de la naloxone ou un autre antagoniste des récepteurs opioïdes, selon le tableau clinique. Comme la dépression respiratoire consécutive à un surdosage peut durer plus longtemps que l'effet de l'antagoniste des récepteurs opioïdes (à titre d'exemple, la demi-vie de la naloxone est de 30 à 81 minutes), il peut donc être nécessaire de répéter l'administration de ce dernier. Consulter la monographie de l'antagoniste des récepteurs opioïdes choisi pour connaître les renseignements posologiques pertinents.

En cas de surdosage grave de FENTORA, on doit dégager les voies aériennes, instaurer une ventilation assistée ou contrôlée, poser une voie veineuse et, en cas d'ingestion, décontaminer les voies digestives par lavage et/ou charbon activé, une fois les voies aériennes dégagées. En cas de dépression respiratoire ou d'apnée, instaurer une ventilation assistée ou contrôlée et administrer de l'oxygène au besoin.

Le fentanyl, à l'instar d'autres opioïdes, peut provoquer une rigidité musculaire qui risque de gêner la respiration, même si aucun cas n'a été observé après l'administration de FENTORA. Le cas échéant, il faut instaurer une ventilation assistée ou contrôlée et administrer un antagoniste des récepteurs opioïdes et, en dernier recours, un curarisant.

Risque d'abus et de dépendance

L'exposition au FENTORA comporte un risque d'abus et de dépendance. Le fentanyl figure à l'annexe 1 des substances contrôlées qui peuvent provoquer une dépendance comparable à celle que l'on observe avec la morphine. FENTORA peut faire l'objet d'un mauvais usage ou d'un usage abusif ou créer une dépendance.

Pour réduire au minimum le risque d'abus, il importe de gérer les stocks de FENTORA comme il se doit, notamment par un accès restreint et des procédures de dénombrement adaptées à la réalité clinique, et ce, de manière à respecter la loi.

Les craintes que soulèvent l'abus et la toxicomanie ne doivent pas nuire à une prise en charge adéquate de la douleur. Cela dit, il faut rester à l'affût des signes d'abus et de toxicomanie chez tous les patients traités par des opioïdes, car l'emploi d'analgésiques opioïdes, même à des fins thérapeutiques, est associé à un risque de toxicomanie.

La toxicomanie est une maladie neurobiologique primitive chronique dont l'apparition et les manifestations sont tributaires de facteurs génétiques, psychosociaux et environnementaux. Elle se caractérise par un ou plusieurs des comportements suivants : usage incontrôlé, compulsif et/ou persistant d'une substance malgré ses effets nocifs, et état de manque. Bien qu'il soit possible de traiter la toxicomanie par une approche multidisciplinaire, les rechutes sont fréquentes. La « quête de drogues » est un comportement très répandu chez les toxicomanes et les pharmacodépendants.

L'abus et la toxicomanie sont des entités distinctes qu'il convient de distinguer de la dépendance physique et de la tolérance. Les médecins doivent être conscients que la toxicomanie ne s'accompagne pas toujours d'une tolérance et de symptômes de dépendance physique. En outre, l'usage abusif d'opioïdes peut survenir en l'absence de toxicomanie et prendre la forme d'un mauvais usage à des fins autres que thérapeutiques, souvent en association avec d'autres substances psychoactives. Comme les comprimés FENTORA peuvent être détournés à des fins non médicales, il est fortement recommandé de tenir un registre minutieux de la quantité prescrite, de la fréquence des doses et des demandes de renouvellement de l'ordonnance, entre autres renseignements.

Une évaluation adéquate des patients, de bonnes pratiques de prescription, une réévaluation périodique du traitement de même que la délivrance et l'entreposage adéquats du médicament sont des mesures qui contribuent à limiter l'abus d'opioïdes.

POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

Pour de plus amples renseignements sur l'emploi des opioïdes en général, veuillez consulter les sites Web suivants :

- *Definitions Related to the Use of Opioids for the Treatment of Pain: Consensus Statement of the American Academy of Pain Medicine, the American Pain Society and the American Society of Addiction Medicine*
<http://www.asam.org/docs/public-policy-statements/1opioid-definitions-consensus-2-011.pdf?sfvrsn=0>
- *Addiction : Substance Abuse & Dependency*
http://www.cpsa.ab.ca/Resources/PHMC_Overview/PHMC_Addiction_Substance_Abuse_Dependency.aspx
- *Substance Abuse in Brief Fact Sheet. Pain Management Without Psychological Dependence : A Guide for Healthcare Providers*
<http://store.samhsa.gov/shin/content//MS993/MS993.pdf>

Information médicale et directives pour signaler des réactions indésirables suspectes :

Si vous êtes un professionnel de la santé et que vous avez des questions sur FENTORA, n'hésitez pas à communiquer avec nous :

MedInfo
Affaires médicales
Teva Canada Innovation
1080, Beaver Hall Hill, bureau 1200
Montréal (Québec) H2Z 1S8
Numéro sans frais : 1-855-513-8382
Courriel : TCIMedical.Affairs@tevapharm.com

Service de pharmacovigilance

Vous pouvez signaler toute réaction indésirable qui vous semble suspecte et qui serait liée à l'utilisation de FENTORA à Teva Canada Limited en appelant au 1-877-777-9117 (en français) ou au 1-800-268-4127, poste 5005 (en anglais), ou encore en télécopiant votre rapport au 1-416-335-4472. Vous pouvez également signaler ces réactions au Programme Canada Vigilance en employant l'une des trois méthodes suivantes :

- en visitant leur site Web à l'adresse suivante :
<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>
- en appelant leur numéro sans frais : 1-866-234-2345
- en remplissant une formule de signalement du Programme Canada Vigilance que vous pourrez leur faire parvenir par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou que vous pourrez poster à l'adresse suivante :

Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS RELATIFS À LA SÉCURITÉ

Indications et usage clinique :

- FENTORA^{MC} est indiqué chez les patients qui ont acquis une tolérance aux opioïdes et qui prennent chaque jour au moins 60 mg/jour de morphine par voie orale, 25 µg/h de fentanyl par voie transdermique, 30 mg/jour d'oxycodone par voie orale, 8 mg/jour d'hydromorphone par voie orale, 25 mg/jour d'oxymorphone par voie orale ou une dose quotidienne équianalgésique d'un autre opioïde oral depuis au moins une semaine.
- L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques (c.-à-d. de moins de 18 ans)
- Les doses établies après l'ajustement posologique chez les patients âgés de plus de 65 ans étaient en général légèrement inférieures à celles des patients plus jeunes. Il faut donc faire preuve de prudence lorsque l'on procède à l'ajustement de la dose chez des patients âgés de plus de 65 ans.
- FENTORA est contre-indiqué chez la femme enceinte.

Contre-indications :

- Patients n'ayant pas une tolérance acquise aux opioïdes
- Soulagement de la douleur postopératoire ou aiguë
- Patients présentant une dépression respiratoire grave ou une maladie pulmonaire obstructive grave
- Patients présentant une occlusion gastro-intestinale mécanique avérée ou soupçonnée (p. ex. : occlusion ou sténose intestinales) ou toute autre affection modifiant le transit intestinal
- Patients présentant un alcoolisme aigu, un delirium tremens ou des troubles convulsifs
- Patients ayant une grave dépression du SNC, une augmentation de la pression céphalorachidienne ou intracrânienne ou un traumatisme crânien
- Patients qui prennent un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) (ou qui ont suivi un tel traitement dans les 14 jours précédents)

Mises en garde les plus importantes et précautions:

- **Sélection adéquate des patients :** FENTORA^{MC} doit être prescrit uniquement à des patients cancéreux ayant acquis une tolérance aux opioïdes, et ce, uniquement par des professionnels de la santé bien informés et rompus à l'emploi des opioïdes dans le traitement de la douleur attribuable au cancer. Ce médicament est destiné uniquement aux adultes (patients âgés de plus de 18 ans) qui reçoivent un traitement opioïde en continu contre une douleur cancéreuse chronique de base et qui ont acquis une tolérance à ce traitement. Il est contre-indiqué chez les patients qui prennent des opioïdes par intermittence, des agonistes partiels des récepteurs opioïdes ou des agents ayant un certain effet opioïde.
- **Dépression respiratoire mortelle :** Une dépression respiratoire mortelle est survenue durant un traitement par FENTORA^{MC}, notamment chez des patients qui avaient reçu une dose inadéquate ou qui n'avaient pas de tolérance acquise aux opioïdes. Le remplacement d'une autre présentation de fentanyl par FENTORA^{MC} peut entraîner un surdosage mortel. Étant donné le risque de dépression respiratoire, FENTORA^{MC} est contre-indiqué pour le soulagement de la douleur aiguë ou postopératoire, y compris les céphalées, la migraine, la douleur dentaire et la douleur prise en charge

au service des urgences chez les patients n'ayant pas de tolérance acquise aux opioïdes. Les patients doivent attendre au moins 4 heures avant de prendre une autre dose afin d'éviter toute surdose. L'emploi concomitant d'inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 peut causer une dépression respiratoire mortelle.

- **Erreurs de médication** : Lorsque FENTORA^{MC} est prescrit en remplacement d'une autre présentation transmuqueuse de fentanyl, il ne faut pas établir la dose selon un rapport de 1:1. Le remplacement de toute autre présentation de fentanyl par FENTORA^{MC} pourrait se solder par un surdosage mortel. Les patients déjà sous opioïdes pour le soulagement des accès douloureux paroxystiques doivent entreprendre le traitement par FENTORA^{MC} à la dose de 100 µg. Quelle que soit la dose d'opioïde utilisée contre la douleur cancéreuse de base, le traitement par FENTORA^{MC} doit être amorcé à la dose de 100 µg.
- **Garder hors de portée** : Garder FENTORA^{MC} hors de la vue et de la portée des enfants; son ingestion accidentelle serait mortelle. FENTORA^{MC} peut causer la mort s'il est ingéré accidentellement par une personne qui n'a pas une tolérance acquise aux opioïdes.
- **Risque d'abus** : Comme tous les agonistes des récepteurs opioïdes figurant à l'annexe 1 des substances contrôlées, FENTORA^{MC} est associé à un risque élevé d'abus et de surdose mortelle attribuable à la dépression respiratoire. Les médecins qui prescrivent FENTORA^{MC} et les pharmaciens qui le délivrent doivent tenir compte du risque de mauvais usage, d'abus et de détournement du médicament.
- **Interaction avec les dépresseurs du SNC** : L'administration concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC, y compris l'alcool, peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma ou le décès.

Autres mises en garde et précautions pertinentes :

- L'administration intraveineuse de fentanyl peut entraîner une bradycardie. Par conséquent, la prudence est de mise lors de l'emploi de FENTORA^{MC} chez des patients atteints de bradyarythmie.
- L'emploi concomitant de FENTORA^{MC} et d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC), y compris d'autres opioïdes, des sédatifs ou des hypnotiques, des anesthésiques généraux, des benzodiazépines, des phénothiazines, des tranquillisants, des myorelaxants, des antihistaminiques sédatifs et des boissons alcoolisées, peut accentuer les effets dépresseurs (dépression respiratoire, hypotension et sédation profonde).
- **Syndrome sérotoninergique** : L'administration concomitante de FENTORA et d'un agent sérotoninergique, tel qu'un antidépresseur ou un antimigraineux, est susceptible d'entraîner un syndrome rare, mais potentiellement mortel. En cas d'apparition d'un tel syndrome (qui se caractérise par l'association de divers symptômes, notamment hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité du système nerveux autonome s'accompagnant d'éventuelles fluctuations rapides des signes vitaux, altération de l'état mental, y compris confusion, irritabilité, agitation extrême évoluant vers le délire et le coma), il faut cesser le traitement par l'agent sérotoninergique et instaurer un traitement symptomatique de soutien. FENTORA ne doit pas être administré en concomitance avec un IMAO ou un précurseur de la sérotonine (comme le L-tryptophane ou l'oxitriptan), et son utilisation en association avec d'autres agents sérotoninergiques (tels que les triptans, certains

antidépresseurs tricycliques, le lithium, le tramadol et le millepertuis) impose la prudence, compte tenu du risque de syndrome sérotoninergique qu'elle comporte.

- L'emploi concomitant de FENTORA^{MC} et d'inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (érythromycine, kétoconazole et certains inhibiteurs de la protéase) peut élever les concentrations de fentanyl et intensifier ses effets dépressifs.
- Dépendance, tolérance et sevrage. L'apparition de symptômes de sevrage peuvent être ressentis lors de l'arrêt soudain du traitement ou l'administration d'antagonistes des récepteurs opioïdes ou d'analgésiques exerçant une activité à la fois agoniste et antagoniste.
- Traumatisme crânien ou pression intracrânienne élevée
- Dysfonctionnement rénal ou hépatique ou maladie des voies biliaires, y compris une pancréatite aiguë
- Emploi concomitant d'inhibiteurs de la monoamine oxydase
- Troubles psychomoteurs perturbant les capacités mentales et physiques nécessaires à l'exécution de tâches potentiellement dangereuses (p. ex. : conduire ou manœuvrer de la machinerie).
- Maladie pulmonaire obstructive chronique ou autres troubles médicaux exposant les patients à la dépression respiratoire.
- L'utilisation prolongée des opioïdes peut être associée à une diminution des taux d'hormones sexuelles, ainsi qu'à certains symptômes, tels qu'une baisse de la libido, une dysfonction érectile ou une infertilité.
- Déficit androgénique : L'utilisation prolongée d'opioïdes peut influencer sur la fonction de l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique et entraîner un déficit androgénique qui se manifeste par une baisse de la libido, une impuissance, une dysfonction érectile, une aménorrhée ou une infertilité. On ignore s'il existe un lien de causalité entre l'utilisation des opioïdes et le syndrome clinique appelé « hypogonadisme », parce que les divers facteurs médicaux, physiques et psychologiques et les divers facteurs liés au mode de vie qui sont susceptibles d'influer sur les taux d'hormones sexuelles n'ont pas été contrôlés de manière adéquate dans les études qui ont été menées à ce jour. Les patients qui ont des symptômes de déficit androgénique doivent faire l'objet d'examens de laboratoire.
- Femmes enceintes ou qui allaitent : L'utilisation maternelle prolongée d'opioïdes durant la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage opioïde néonatal, contrairement au sevrage opioïde chez l'adulte, peut mettre la vie du nouveau-né en danger. (Le fentanyl est excrété dans le lait maternel et est susceptible de provoquer une sédation et/ou une dépression respiratoire chez le nourrisson.)
- FENTORA ne doit pas être utilisé durant le travail ou l'accouchement.
- Il a été démontré que FENTORA et d'autres opioïdes semblables à la morphine réduisent la motilité intestinale. La prise de fentanyl peut occulter le diagnostic ou l'évolution clinique des maladies abdominales aiguës chez les patients.
- Insuffisance surrénalienne : Des cas d'insuffisance surrénalienne ont été signalés durant l'utilisation des opioïdes; ils sont survenus le plus souvent au cours de traitements qui ont duré plus d'un mois. L'insuffisance surrénalienne peut se manifester par des signes et des symptômes non spécifiques (nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse, étourdissements et baisse de la tension artérielle). Dès lors que l'on soupçonne une insuffisance surrénalienne, il faut procéder le plus tôt possible à des examens diagnostiques pour confirmer ses soupçons. Si le diagnostic d'insuffisance surrénalienne est confirmé, il convient d'administrer au patient des doses physiologiques de corticostéroïdes (corticothérapie substitutive).

Pour de plus amples renseignements :

Veillez consulter la monographie du produit à l'adresse

http://www.tevacanadainnovation.com/downloads/Fentora_PM_FR.pdf pour de plus amples renseignements concernant les effets indésirables, les interactions médicamenteuses, la posologie et l'ajustement posologique.

Vous pouvez également téléphoner au 1-855-513-8382 pour obtenir la monographie de produit de FENTORA^{MC}.

RÉFÉRENCES

1. Monographie canadienne de FENTORA. Teva Canada Innovation, 7 octobre 2016.
2. Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain*. 1999; 81:129-134
3. Davies AN, Dickman A, Reid C, *et al.* The management of cancer-related breakthrough pain: Recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain* 2009; 13:331-338.
4. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain*. 1990; 41:273-281
5. Margarit C, Julia J, Lopez R, *et al.* Breakthrough cancer pain – Still a challenge. *J Pain Res*. 2012; 5:559-566.
6. Nersesyan H, Slavin KV. Current approach to cancer pain management: Availability and implications of different treatment options. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3(3):381–400
7. *Definitions Related to the Use of Opioids for the Treatment of Pain: Consensus Statement of the American Academy of Pain Medicine, the American Pain Society, and the American Society of Addiction Medicine*. Adopté le 1^{er} avril 1997; modifié le 1^{er} février 2001. Peut être consulté à l'adresse suivante : <http://www.asam.org/advocacy/find-a-policy-statement/view-policy-statement/public-policy-statements/2011/12/15/definitions-related-to-the-use-of-opioids-for-the-treatment-of-pain-consensus-statement> Consulté le 11 avril 2014
8. US Department of Health and Human Services. *Substance Abuse in Brief Fact Sheet. Pain Management without Psychological Dependence: A Guide for Healthcare Providers*. Été 2006, volume 4, numéro 1. Peut être consulté à l'adresse suivante: <http://store.samhsa.gov/shin/content/MS993/MS993.pdf>. Consulté le 15 novembre 2016.