ANSM - Mis à jour le : 15/12/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FENTANYL SANDOZ 50 microgrammes/heure, dispositif transdermique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fentanyl..... 11,56 mg

Pour un dispositif transdermique de 21 cm².

Un dispositif transdermique délivre 50 microgrammes de fentanyl par heure.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispositif transdermique.

Dispositif transdermique rectangulaire aux bords arrondis, de couleur blanc laiteux, portant l'inscription « fentanyl 50 µg/h » et comportant deux bordures de couleur bleue dans le sens de la longueur du patch, sur le côté supérieur et inférieur.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Chez l'adulte

FENTANYL SANDOZ est indiqué dans le traitement des douleurs chroniques sévères qui nécessitent une administration continue au long cours d'opioïdes.

Chez l'enfant

Traitement au long cours des douleurs chroniques sévères chez les enfants à partir de 2 ans recevant un traitement par opioïdes.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose de FENTANYL SANDOZ est à ajuster individuellement selon l'état du patient et doit être évaluée à intervalles réguliers après l'application. La dose efficace minimale doit être utilisée.
Les patchs sont destinés à délivrer approximativement 12, 25, 50, 75 ou 100 microgrammes de fentanyl par heure dans la circulation systémique, ce qui représente respectivement environ 0,3 ; 0,6 ; 1,2 ; 1,8 et 2,4 mg de fentanyl par jour.

Détermination de la posologie initiale

Le choix de la dose initiale optimale de FENTANYL SANDOZ doit être basé sur le traitement opioïde actuel du patient. Il est recommandé que FENTANYL SANDOZ soit utilisé chez les patients ayant démontré une tolérance aux opioïdes. D'autres facteurs sont à prendre en compte, tels que l'état général actuel et l'état de santé du patient, incluant la corpulence, l'âge, le degré de sévérité de la maladie ainsi que le degré de tolérance aux opioïdes.

Chez l'adulte

Patients tolérants aux opioïdes

Pour remplacer un traitement par opioïdes oraux ou parentéraux par un traitement par FENTANYL SANDOZ chez les patients tolérants aux opioïdes, se référer à la conversion des doses équi?analgésiques ci-dessous. Si nécessaire, la posologie peut par la suite être augmentée ou diminuée par paliers de 12 ou 25 microgrammes/heure afin d'atteindre la posologie minimale optimale de FENTANYL SANDOZ en tenant compte de la réponse au traitement et des besoins en analgésiques supplémentaires.

Patients naïfs d'opioïdes

En général, la voie transdermique n'est pas recommandée chez les patients naïfs d'opioïdes. D'autres voies d'administration (orale, parentérale) doivent être envisagées. Afin d'éviter un surdosage, il est recommandé que les patients naïfs d'opioïdes reçoivent de faibles doses d'opioïdes à libération immédiate (tels que la morphine, l'hydromorphone, l'oxycodone, le tramadol et la codéine) à ajuster jusqu'à atteindre une dose analgésique équivalente à une dose de FENTANYL SANDOZ de 12 ou 25 microgrammes/heure. Après quoi les patients peuvent changer de traitement pour FENTANYL SANDOZ.

Dans le cas où il n'est pas possible de débuter par des opioïdes par voie orale et où FENTANYL SANDOZ représente la seule option de traitement appropriée chez les patients naïfs d'opioïdes, seule l'utilisation de la dose initiale la plus faible (12 microgrammes/heure) est envisageable. Dans ce cas, le patient doit être étroitement surveillé. Il existe un risque d'hypoventilation grave ou potentiellement fatal même si la plus faible dose de FENTANYL SANDOZ est utilisée pour l'initiation du traitement chez les patients naïfs d'opioïdes (voir rubriques 4.4 et 4.9).

Conversion des doses équi-analgésiques

Chez les patients actuellement traités par des analgésiques opioïdes, la dose initiale de FENTANYL SANDOZ doit être fonction de la dose journalière du précédent opioïde. Pour calculer la dose initiale optimale de FENTANYL SANDOZ, il convient de suivre les étapes ci-dessous.

1. Calculer la dose par 24 heures (mg/jour) de l'opioïde actuellement administré.

2. Convertir la quantité ainsi obtenue en dose équi-analgésique de morphine orale par 24 heures à l'aide des facteurs de multiplication du tableau 1 pour la voie d'administration appropriée.

3. Afin d'obtenir le dosage de FENTANYL SANDOZ correspondant à la dose équi-analgésique calculée de morphine par 24 heures, utiliser les tableaux 2 ou 3 de conversion des doses comme suit :

a. le tableau 2 est destiné aux patients adultes nécessitant une rotation des opioïdes ou cliniquement moins stables (le rapport de conversion de la morphine orale au fentanyl transdermique est d'environ 150:1).

b. le tableau 3 est destiné aux patients adultes dont le traitement par opioïde est stable et bien toléré (le rapport de conversion de la morphine orale au fentanyl transdermique est d'environ 100:1).

Tableau 1 : Tableau de conversion – Facteurs de multiplication pour la conversion de la dose journalière des opioïdes précédents en dose équi-analgésique de morphine orale par 24 heures (mg/jour de l'opioïde précédent x Facteur = dose équi-analgésique de morphine orale 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	orale	0,25
	parentérale	0,3

[a] La puissance de la morphine par voie orale/IM est basée sur l'expérience clinique chez les patients présentant une douleur chronique.

[b] Basé sur des études à dose unique dans lesquelles une dose en IM de chaque substance active listée a été comparée à la morphine pour établir la puissance relative. Les doses orales sont celles recommandées lors du passage d'une voie parentérale à une voie orale.

Tableau 2 : Dose initiale recommandée de FENTANYL SANDOZ en fonction de la dose orale journalière de morphine (pour des patients nécessitant une rotation des opioïdes ou cliniquement moins stables : rapport de conversion de la morphine orale au fentanyl transdermique d'environ 150:1)[1]

Dose orale de morphine par 24 heures (mg/jour)	Dosage de FENTANYL SANDOZ (?g/h)
90	12
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] Dans les études cliniques, ces intervalles de doses orales de morphine étaient utilisés comme base pour la conversion en fentanyl dispositif transdermique.

Tableau 3 : Dose initiale recommandée de FENTANYL SANDOZ en fonction de la dose orale journalière de morphine (pour des patients dont le traitement par opioïde est stable et bien toléré : rapport de conversion de la morphine orale au fentanyl transdermique d'environ 100:1)

Dose orale de morphine par 24 heures (mg/jour)	Dosage de FENTANYL SANDOZ (µg/h)
? 44	12
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

L'évaluation initiale de l'effet analgésique maximal de FENTANYL SANDOZ ne peut être réalisée avant 24 heures de pose du patch. En effet, les concentrations sériques de fentanyl augmentent progressivement pendant les 24 premières heures suivant la pose du premier patch.

Par conséquent, le traitement analgésique précédent doit être progressivement arrêté après l'administration de la première dose, jusqu'à ce que l'efficacité analgésique de FENTANYL SANDOZ soit atteinte.

Ajustement de la dose et traitement d'entretien

Le patch de FENTANYL SANDOZ doit être remplacé toutes les 72 heures.

La dose doit être ajustée au cas par cas en fonction de l'utilisation moyenne quotidienne d'analgésiques supplémentaires jusqu'à ce qu'un équilibre entre efficacité analgésique et tolérance soit atteint. Normalement, les adaptations posologiques doivent être effectuées par paliers de 12 ou de 25 microgrammes/heure, bien qu'il faille tenir compte des besoins en analgésiques supplémentaires (morphine orale 45 ou 90 mg/jour équivalent à FENTANYL SANDOZ 12 ou 25 microgrammes/heure) et de l'intensité de la douleur du patient. Après une augmentation de la dose, il peut s'écouler jusqu'à 6 jours pour que le patient atteigne l'équilibre à la nouvelle dose. Par conséquent, après une augmentation de la dose, les patients doivent porter le patch à la dose augmentée pendant deux périodes de 72 heures avant d'effectuer une autre augmentation de dose.

Il est possible d'utiliser plus d'un patch de FENTANYL SANDOZ pour des doses supérieures à 100 microgrammes/heure. Les patients peuvent avoir périodiquement besoin de doses supplémentaires d'un analgésique à courte durée d'action, en cas de douleur paroxystique. Certains patients peuvent avoir besoin de méthodes d'administration d'opioïdes supplémentaires ou différentes quand la dose de FENTANYL SANDOZ dépasse 300 microgrammes/heure.

En l'absence d'un contrôle adéquat de la douleur, l'éventualité d'une hyperalgésie, la tolérance et la progression des pathologies sous-jacentes doivent être prises en considération (voir rubrique 4.4).

Uniquement lors de la première application, si l'effet analgésique est insuffisant, le patch de FENTANYL SANDOZ peut être remplacé au bout de 48 heures par un patch de la même dose, ou la dose peut être augmentée après 72 heures.

Si le patch doit être remplacé (notamment si le patch se décolle) avant les 72 heures, un patch du même dosage doit être appliqué sur une zone différente de la peau. Une telle situation peut entraîner une augmentation des concentrations sériques (voir rubrique 5.2) et le patient doit être étroitement surveillé.

Durée et objectifs du traitement

Avant l'instauration du traitement par FENTANYL SANDOZ, une stratégie thérapeutique incluant la durée et les objectifs du traitement, ainsi qu'un plan pour l'arrêt 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 entretiens 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 de FENTANYL SANDOZ

S'il s'avère nécessaire d'arrêter le traitement par FENTANYL SANDOZ, le remplacement par d'autres opioïdes doit être progressif, en commençant par une dose faible puis en augmentant progressivement les doses. En effet, les concentrations de fentanyl diminuent progressivement après le retrait du patch de FENTANYL SANDOZ. Il faut au moins 20 heures pour que les concentrations sériques de fentanyl diminuent de 50 %. En règle générale, il faut arrêter progressivement le traitement analgésique opioïde afin d'éviter les symptômes de sevrage (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Il a été rapporté qu'un arrêt brutal des analgésiques opioïdes chez des patients physiquement dépendants aux opioïdes a conduit à des symptômes de sevrage significatifs et à une douleur

non contrôlée. La diminution de la dose doit se baser sur la dose individuelle, sur la durée du traitement et sur la réponse du patient en matière de douleur et de symptômes de sevrage. Les patients sous traitement à long terme auraient besoin d'une diminution plus progressive. Pour les patients dont le traitement a été de courte durée, une diminution plus rapide peut être envisagée.

Les symptômes de sevrage des opioïdes sont possibles chez certains patients après une conversion ou une adaptation de dose.

Les tableaux 1, 2 et 3 doivent seulement être utilisés pour le passage d'autres opioïdes à FENTANYL SANDOZ et non pour le passage de FENTANYL SANDOZ à d'autres traitements afin d'éviter de surestimer la nouvelle dose analgésique et d'entraîner un risque de surdosage.

Populations particulières

Patients âgés

Les patients âgés doivent être étroitement surveillés et la dose doit être ajustée individuellement en fonction de l'état du patient (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Chez les patients âgés naïfs d'opioïdes, le traitement doit seulement être envisagé lorsque les bénéfices sont supérieurs aux risques. Dans ces cas, seul FENTANYL SANDOZ 12 microgrammes/heure doit être utilisé pour initier le traitement.

Insuffisance rénale et hépatique

En cas d'insuffisance hépatique ou rénale, une surveillance étroite est nécessaire et la dose doit être ajustée individuellement en fonction de l'état du patient (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Chez les patients naïfs d'opioïdes atteints d'une insuffisance rénale ou hépatique, le traitement doit seulement être envisagé lorsque les bénéfices sont supérieurs aux risques. Dans ces cas, seul FENTANYL SANDOZ 12 microgrammes/heure doit être utilisé pour initier le traitement.

Population pédiatrique

Enfants âgés de 16 ans et plus

Se reporter à la posologie chez l'adulte.

Enfants âgés de 2 à 16 ans

FENTANYL SANDOZ doit être administré uniquement aux enfants (âgés de 2 à 16 ans) tolérants aux opioïdes recevant déjà une dose équivalente à au moins 30 mg de morphine orale par jour. Pour calculer la dose de FENTANYL SANDOZ à administrer chez les enfants à partir d'opioïdes par voie orale ou parentérale, se référer à la conversion des doses équi-analgésiques (Tableau 1) et à la dose de FENTANYL SANDOZ recommandée en fonction de la dose journalière de morphine orale (Tableau 4).

Tableau 4 : Dose de FENTANYL SANDOZ recommandée chez les enfants[1] en fonction de la dose journalière de morphine orale[2]

Dose de morphine orale par 24 heures (mg/jour)	**Dosage de FENTANYL SANDOZ (µg/h)**
30-44	12
45-134	25

[1] La conversion à des dosages de FENTANYL SANDOZ supérieurs à 25 microgrammes/heure est la même pour les enfants et les adultes (voir Tableau 2).

[2] Dans les études cliniques, ces intervalles de dose journalière de morphine orale ont été utilisés comme base de conversion au fentanyl en dispositif transdermique.

Dans deux études pédiatriques, la dose nécessaire de fentanyl par voie transdermique a été calculée de façon prudente : 30 mg à 44 mg de morphine orale par jour ou une dose équivalente d'opioïde ont été remplacés par un dispositif transdermique de fentanyl dosé à 12

microgrammes/heure. Cette table de conversion chez l'enfant ne s'applique qu'au passage de la morphine orale (ou son équivalent) à FENTANYL SANDOZ, dispositif transdermique. La table de conversion ne doit pas être utilisée pour le passage d'un traitement par FENTANYL SANDOZ à d'autres opioïdes en raison du risque de surdosage.

L'effet analgésique de la première dose de FENTANYL SANDOZ ne sera pas optimal pendant les 24 premières heures.

C'est pourquoi il est recommandé de poursuivre à doses régulières les analgésiques antérieurement utilisés pendant les 12 heures suivant le remplacement par FENTANYL SANDOZ. Pendant les 12 heures suivantes, ces analgésiques pourront être utilisés en fonction du besoin clinique.

Une surveillance des effets indésirables du patient, pouvant inclure une hypoventilation, est recommandée pendant au moins 48 heures après l'initiation du traitement par FENTANYL SANDOZ ou après une augmentation de la dose (voir rubrique 4.4).

FENTANYL SANDOZ ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 2 ans car la sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies.

Ajustement de la dose et traitement d'entretien chez les enfants

Le patch de FENTANYL SANDOZ doit être remplacé toutes les 72 heures. La dose doit être ajustée au cas par cas jusqu'à ce qu'un équilibre entre efficacité analgésique et tolérance soit atteint. La posologie ne doit pas être augmentée par paliers de moins de 72 heures. En cas d'effet analgésique insuffisant de FENTANYL SANDOZ, il peut être nécessaire d'administrer des doses supplémentaires de morphine ou d'un autre opioïde à courte durée d'action. En fonction des besoins analgésiques supplémentaires et de l'état douloureux de l'enfant, il peut être nécessaire d'augmenter la dose. Les adaptations posologiques doivent être réalisées par paliers de 12 microgrammes/heure.

Mode d'administration

FENTANYL SANDOZ est à usage transdermique.

FENTANYL SANDOZ doit être appliqué sur une peau non irritée et non irradiée, sur une partie plane du haut du corps ou sur la partie supérieure du bras.

Chez les jeunes enfants, la partie supérieure du dos est l'emplacement privilégié afin d'éviter que l'enfant retire le patch.

Les poils sur le site d'application doivent être coupés (et non rasés) avant l'application (une région glabre de la peau est préférable). Si le site d'application de FENTANYL SANDOZ nécessite un nettoyage préalable à l'application du patch, il convient de le faire avec de l'eau propre. Les savons, huiles, lotions ou tout autre agent susceptible d'irriter la peau ou d'en altérer ses caractéristiques ne doivent pas être utilisés. La peau doit être parfaitement sèche avant d'appliquer le patch. Les patchs doivent être examinés avec attention avant utilisation. Tout patch découpé ou endommagé de quelque façon que ce soit ne doit pas être utilisé.

FENTANYL SANDOZ doit être appliqué immédiatement après avoir extrait le patch de l'emballage scellé. Pour enlever le patch de son sachet protecteur, repérer l'encoche prédécoupée (indiquée par une flèche sur l'emballage du patch) située au bord du scellage. Plier le sachet au niveau de l'encoche puis déchirer soigneusement le sachet. Puis ouvrir le sachet sur deux côtés en le dépliant comme un livre. La pellicule protectrice du patch est découpée.

Plier le patch au centre et retirer séparément chaque moitié de la pellicule. Eviter de toucher le côté adhésif du patch. Appliquer le patch sur la peau en appuyant légèrement avec la paume de la main pendant environ 30 secondes. S'assurer que les bordures du patch adhèrent correctement. Se laver ensuite les mains à l'eau propre.

FENTANYL SANDOZ peut être porté pendant 72 heures consécutives. Après le retrait du précédent patch transdermique le nouveau patch doit être appliqué à un endroit différent.

Attendre plusieurs jours avant d’appliquer un nouveau patch sur la même zone de la 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 pas toucher la face adhésive du patch, ni les cristaux.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- Douleur aiguë ou post-opératoire puisqu’il n’y a aucune possibilité de titration de la dose lors d’une utilisation de courte durée et qu’une hypoventilation grave ou potentiellement fatale pourrait en résulter.

- Dépression respiratoire sévère.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patients ayant présenté des évènements indésirables graves doivent être surveillés pendant au moins 24 heures après le retrait de FENTANYL SANDOZ, ou plus, si les symptômes cliniques l’imposent du fait de la diminution progressive des concentrations sériques de fentanyl qui, 20 à 27 heures plus tard, sont réduites d’environ 50 %.

Les patients et leur personnel soignant doivent être informés que FENTANYL SANDOZ contient une quantité de substance active pouvant être fatale, notamment chez l’enfant. En conséquence, ils doivent conserver tous les patchs hors de la vue et de la portée des enfants, avant et après utilisation.

En raison des risques, notamment mortels, associés à une ingestion accidentelle, un mésusage et à un usage abusif, les patients et leur personnel soignant doivent être informés de conserver FENTANYL SANDOZ dans un endroit sûr et sécurisé, inaccessible aux autres personnes.

Patients naïfs d’opioïdes et intolérants aux opioïdes

L’utilisation de FENTANYL SANDOZ en initiation d’un traitement opioïde chez le patient naïf d’opioïdes a été associée à de très rares cas de dépression respiratoire importante et/ou fatale, particulièrement chez les patients présentant une douleur d’origine non cancéreuse. Le risque d’une hypoventilation grave ou fatale existe même si la plus faible dose de FENTANYL SANDOZ est utilisée en initiation du traitement chez les patients naïfs d’opioïdes, particulièrement chez les personnes âgées et les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

La tendance à développer une tolérance varie de façon importante selon les individus. Il est recommandé d’utiliser FENTANYL SANDOZ chez des patients ayant démontré une tolérance aux opioïdes (voir rubrique 4.2).

Dépression respiratoire

Certains patients peuvent présenter une dépression respiratoire significative avec FENTANYL SANDOZ ; les patients doivent être surveillés à la recherche de cet effet. La dépression respiratoire peut persister après le retrait du patch de FENTANYL SANDOZ. L’incidence de la dépression respiratoire augmente avec l’augmentation de la dose de FENTANYL SANDOZ (voir rubrique 4.9).

Les opioïdes peuvent entraîner des troubles respiratoires du sommeil, notamment une apnée centrale du sommeil (ACS) et une hypoxie du sommeil. L'utilisation d’opioïdes augmente le

risque d’ACS de manière dose-dépendante. Chez les patients présentant une ACS, une réduction de la posologie totale des opioïdes doit être envisagée.

Risque lié à l'utilisation concomitante de dépresseurs du système nerveux central (SNC), incluant les médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou des médicaments apparentés, l’alcool et les médicaments narcotiques dépresseurs du SNC

L’utilisation concomitante de FENTANYL SANDOZ et de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou des médicaments apparentés, d’alcool ou de médicaments narcotiques dépresseurs du SNC, peut entraîner la sédation, la dépression respiratoire, le coma et la mort. En raison de ces risques, la prescription concomitante de médicaments sédatifs doit être réservée aux patients pour lesquels il n'existe pas d'autres possibilités de traitement.

Si la décision est prise de prescrire FENTANYL SANDOZ en même temps que des médicaments sédatifs, la dose efficace la plus faible doit être utilisée et la durée du traitement doit être aussi courte que possible.

Les patients doivent être suivis attentivement pour détecter les signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation. À cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs soignants afin qu'ils soient conscients de ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Maladie pulmonaire chronique

FENTANYL SANDOZ peut entraîner des effets indésirables plus sévères chez les patients atteints d’une maladie pulmonaire chronique obstructive ou autre. Chez ces patients, les opioïdes peuvent diminuer l’activité respiratoire et augmenter la résistance des voies aériennes.

Effets du traitement à long terme et tolérance

Chez tous les patients, une tolérance aux effets des analgésiques, une hyperalgésie ainsi qu’une dépendance physique et psychique peuvent apparaître après l’administration répétée d’opioïdes, alors qu'une tolérance incomplète est développée pour certains effets indésirables comme la constipation induite par les opioïdes. Particulièrement chez les patients présentant une douleur chronique d’origine non cancéreuse, il a été rapporté qu’ils pouvaient ne pas ressentir une amélioration significative de l’intensité de la douleur lors d’un traitement opioïde continu au long cours. Pendant le traitement, des entretiens 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 d'avantage à poursuivre le traitement, il convient d'appliquer une réduction progressive pour remédier aux symptômes de sevrage.

Ne pas interrompre FENTANYL SANDOZ de manière brutale chez un patient dépendant aux opioïdes. Un syndrome de sevrage pourrait survenir en cas d’arrêt brutal du traitement ou de réduction de la dose.

Il a été rapporté qu’une diminution rapide de la dose de FENTANYL SANDOZ chez un patient physiquement dépendant aux opioïdes pouvait conduire à des symptômes de sevrage significatifs et à une douleur non contrôlée (voir rubriques 4.2 et 4.8). Quand un patient n’a plus besoin de traitement, il est recommandé de diminuer la dose progressivement, afin de minimiser les risques de symptômes de sevrage. Une diminution à partir d’une dose élevée peut prendre des semaines, voire des mois.

Le syndrome de sevrage des opioïdes est caractérisé par une partie ou l’ensemble des symptômes suivants : impatiences, larmoiement, rhinorrhée, bâillements, transpiration, frissons, myalgie, mydriase et palpitations. D’autres symptômes pourraient également se développer, comme de l’irritabilité, de l’agitation, de l’anxiété, de l’hyperkinésie, des tremblements, une faiblesse, de l’insomnie, de l’anorexie, des crampes abdominales, des nausées, des vomissements, de la diarrhée ainsi qu’une tension artérielle, un rythme respiratoire ou un pouls

élevé.

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

L'utilisation répétée de FENTANYL SANDOZ peut conduire à un trouble lié à l'utilisation des opioïdes (TUO). Une dose plus élevée et une durée plus longue du traitement par opioïdes peuvent augmenter le risque de développer un TUO. Un abus ou un mésusage intentionnel de FENTANYL SANDOZ peut entraîner un surdosage et/ou un décès. Le risque de développer un TUO est accru chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux (parents ou frères et sœurs) de troubles liés à la consommation de substances (y compris la consommation d'alcool), chez les consommateurs actuels de tabac ou chez les patients ayant des antécédents personnels d'autres troubles de santé mentale (par exemple dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).

Avant l'instauration du traitement par FENTANYL 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 avec des médicaments opioïdes doivent être surveillés pour détecter des signes de TUO, tels que les comportements de recherche de médicaments (par exemple, demandes de renouvellement trop précoces), en particulier chez les patients à risque accru. Cela inclut l'examen des traitements concomitants par opioïdes et médicaments psychoactifs (comme les benzodiazépines). Pour les patients présentant des signes et des symptômes de TUO, il convient d'envisager une consultation avec un spécialiste des dépendances. En cas d'arrêt du traitement aux opioïdes, voir rubrique 4.4.

Troubles du système nerveux central incluant l'augmentation de la pression intracrânienne

FENTANYL SANDOZ doit être utilisé avec prudence chez les patients qui peuvent être particulièrement sensibles aux effets intracrâniens de la rétention de CO_2, par exemple les patients présentant des signes d'augmentation de la pression intracrânienne, une altération de la conscience ou les patients dans le coma. FENTANYL SANDOZ doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des tumeurs cérébrales.

Maladies cardiaques

Le fentanyl peut induire une bradycardie et doit donc être utilisé avec prudence chez les patients présentant des bradyarythmies.

Hypotension

Les opioïdes peuvent provoquer une hypotension, en particulier chez les patients présentant une hypovolémie sévère. Une hypotension et/ou une hypovolémie symptomatique sous-jacente doivent être corrigées avant l'initiation d'un traitement par fentanyl sous forme de patch transdermique.

Insuffisance hépatique

Le fentanyl est métabolisé en métabolites inactifs dans le foie, l'insuffisance hépatique peut retarder son élimination. Les patients présentant une insuffisance hépatique qui reçoivent FENTANYL SANDOZ doivent être surveillés attentivement pour détecter des signes de toxicité du fentanyl et la dose de FENTANYL SANDOZ doit être réduite si nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Bien qu'il ne soit pas attendu que l'insuffisance rénale modifie l'élimination du fentanyl de façon cliniquement significative, la prudence est recommandée car la pharmacocinétique du fentanyl n'a pas été évaluée chez cette population de patients (voir rubrique 5.2).

Le traitement ne doit être envisagé que si les avantages l'emportent sur les risques.

Les patients présentant une insuffisance rénale qui reçoivent FENTANYL SANDOZ doivent être surveillés attentivement pour détecter des signes de toxicité du fentanyl et la dose de FENTANYL SANDOZ doit être réduite si nécessaire. Des restrictions supplémentaires s'appliquent aux patients naïfs d'opioïdes présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

Fièvre/Exposition à la chaleur extérieure

Les concentrations du fentanyl peuvent augmenter si la température cutanée augmente (voir rubrique 5.2). En conséquence, les patients fébriles doivent être surveillés à la recherche d'effets indésirables des opioïdes et la dose de FENTANYL SANDOZ doit être adaptée si nécessaire. Il est possible que la libération du fentanyl à partir du dispositif soit augmentée par la température pouvant possiblement entraîner un surdosage et un décès.

Tous les patients doivent être informés d'éviter d'exposer le site d'application de FENTANYL SANDOZ à des sources de chaleur extérieures telles que les coussins chauffants, couvertures chauffantes, matelas d'eau chauffée, lampes solaires ou lampes bronzantes, bains de soleil, bouillotes, bains chauds prolongés, saunas et bains chauds à remous.

Syndrome sérotoninergique

La prudence est conseillée lorsque FENTANYL SANDOZ est co-administré avec des médicaments affectant les systèmes de neurotransmission sérotoninergique.

Le développement d'un syndrome sérotoninergique pouvant mettre en jeu le pronostic vital peut survenir lors de l'utilisation concomitante de substances actives sérotoninergiques telles que les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS), les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSN), et avec les substances actives altérant le métabolisme de la sérotonine (incluant les Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase [IMAO]). Cela peut se produire à la posologie recommandée (voir rubrique 4.5).

Le syndrome sérotoninergique peut inclure des modifications de l'état mental (par exemple : agitation, hallucinations, coma), une instabilité du système nerveux autonome (par exemple : tachycardie, pression artérielle instable, hyperthermie), des anomalies neuromusculaires (par exemple : hyperréflexie, incoordination, rigidité) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (par exemple : nausées, vomissement, diarrhée).

Si un syndrome sérotoninergique est suspecté, le traitement par FENTANYL SANDOZ doit être arrêté.

Interactions avec d'autres médicaments

Inhibiteurs du CYP3A4

L'utilisation concomitante de FENTANYL SANDOZ avec des inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du fentanyl, ce qui peut augmenter ou prolonger à la fois les effets thérapeutiques et les effets indésirables, et provoquer une dépression respiratoire grave. Par conséquent, l'utilisation concomitante de FENTANYL SANDOZ avec des inhibiteurs du CYP3A4 n'est pas recommandée à moins que les bénéfices soient supérieurs au risque accru d'effets indésirables. En général, un patient doit attendre 2 jours après l'arrêt d'un traitement par un inhibiteur du CYP3A4 avant d'appliquer le premier patch de FENTANYL SANDOZ. Cependant, la durée de l'inhibition varie et pour certains inhibiteurs du CYP3A4 avec une longue demi-vie d'élimination, tels que l'amiodarone, ou pour

les inhibiteurs temps-dépendants tels que l'érythromycine, l'idélalisib, la nicardipine et le ritonavir, il peut être nécessaire d'attendre plus longtemps. Par conséquent, il est nécessaire de consulter l'information produit de l'inhibiteur du CYP3A4 concernant la demi-vie de la substance active et la durée de l'effet inhibiteur avant d'appliquer le premier patch de FENTANYL SANDOZ. Un patient traité par FENTANYL SANDOZ doit attendre au moins 1 semaine après le retrait du dernier patch avant d'initier un traitement par un inhibiteur du CYP3A4.

Si l'utilisation concomitante de FENTANYL SANDOZ avec un inhibiteur du CYP3A4 ne peut être évitée, il est conseillé de surveiller attentivement l'apparition des signes ou symptômes d'une augmentation ou d'une prolongation des effets thérapeutiques et des effets indésirables du fentanyl (notamment une dépression respiratoire), et si nécessaire la dose de FENTANYL SANDOZ doit être réduite ou le traitement interrompu (voir rubrique 4.5).

Exposition accidentelle par transfert du patch

Un transfert accidentel du patch de fentanyl sur la peau d'une tierce personne non traitée (plus particulièrement un enfant) au cours du sommeil, ou lors de contacts physiques rapprochés avec une personne traitée peut entraîner un surdosage en opioïde chez cette personne non-traitée.

Les patients doivent être informés qu'en cas d'exposition accidentelle, il est nécessaire de retirer immédiatement le patch transféré de la peau de la personne non traitée (voir rubrique 4.9).

Utilisation chez les personnes âgées

Les résultats des études menées après l'administration intraveineuse du fentanyl suggèrent que la clairance du produit peut être réduite et sa demi-vie prolongée chez les personnes âgées. En outre, les patients âgés risquent d'être plus sensibles à la substance active que les patients plus jeunes. Les patients âgés qui reçoivent FENTANYL SANDOZ doivent être surveillés attentivement pour détecter des signes de toxicité du fentanyl et la dose de FENTANYL SANDOZ doit être réduite, si nécessaire (voir rubrique 5.2).

Tractus gastro-intestinal

Les opioïdes augmentent le tonus et diminuent les contractions propulsives du muscle lisse du tractus gastro-intestinal. L'augmentation du temps du transit gastro-intestinal qui en résulte peut être responsable de l'effet de constipation du fentanyl. Les patients doivent être informés des mesures permettant de prévenir la constipation et un traitement laxatif prophylactique doit être envisagé. La plus grande prudence s'impose chez les patients souffrant de constipation chronique. Si un iléus paralytique est présent ou suspecté, le traitement par FENTANYL SANDOZ doit être arrêté.

Patients présentant une myasthénie auto-immune généralisée

Des réactions (myo)cloniques non épileptiques peuvent survenir. La prudence s'impose lors du traitement des patients présentant une myasthénie auto-immune généralisée.

Utilisation concomitante d'un mélange d'agonistes/antagonistes des opioïdes

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

Population pédiatrique

FENTANYL SANDOZ ne doit pas être administré chez des enfants naïfs de traitement opioïde (voir rubrique 4.2). Il existe un risque d'hypoventilation grave ou potentiellement fatale quelle que

soit la dose de FENTANYL SANDOZ dispositif transdermique administrée.

FENTANYL SANDOZ n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans. FENTANYL SANDOZ doit être administré uniquement aux enfants de 2 ans ou plus tolérants aux opioïdes (voir rubrique 4.2).

Afin de prévenir une ingestion accidentelle par l'enfant, choisir avec prudence le site d'application de FENTANYL SANDOZ (voir rubriques 4.2 et 6.6) et vérifier attentivement la bonne adhésion du patch.

Hyperalgésie induite par les opioïdes

L'hyperalgésie induite par les opioïdes (HIO) est une réponse paradoxale à un opioïde, dans laquelle la perception de la douleur est accrue, malgré une exposition stable ou croissante à l'opioïde. Elle se distingue de la tolérance, pour laquelle des doses plus importantes d'opioïdes sont nécessaires pour atteindre un effet analgésique identique ou pour traiter une douleur récurrente. L'HIO peut se manifester sous la forme d'une augmentation de la douleur, d'une douleur plus généralisée (c'est-à-dire moins topique) ou d'une douleur provoquée par des stimuli ordinaires (c'est-à-dire non douloureux ; allodynie) sans signe d'une progression de la maladie. En cas de suspicion d'HIO, la dose d'opioïde devra être réduite ou progressivement diminuée, si possible.

Effets endocriniens

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

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

Interactions liées à la pharmacodynamique

Médicaments à action centrale/dépresseurs du système nerveux central (SNC), incluant l'alcool et les médicaments narcotiques dépresseurs du SNC

L'utilisation concomitante de FENTANYL SANDOZ avec d'autres dépresseurs du système nerveux central (incluant benzodiazépines et autres sédatifs/hypnotiques, opioïdes, anesthésiques généraux, phénothiazines, tranquillisants, antihistaminiques sédatifs, alcool et médicaments narcotiques dépresseurs du SNC), des relaxants musculo-squelettiques et des gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) peut entraîner une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde, un coma ou un décès. La prescription concomitante de dépresseurs du SNC et de FENTANYL SANDOZ doit être réservée aux patients pour lesquels d'autres options de traitement ne sont pas possibles. L'utilisation concomitante d'un de ces médicaments avec FENTANYL SANDOZ nécessite une surveillance et une observation étroite du patient. La dose et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (IMAO)

L’utilisation de FENTANYL SANDOZ n’est pas recommandée chez les patients nécessitant une administration concomitante d’un IMAO. Des interactions sévères et imprévisibles avec les IMAO, comportant une potentialisation des effets opiacés ou des effets sérotoninergiques, ont été rapportées. FENTANYL SANDOZ ne doit pas être utilisé dans les 14 jours suivant l’arrêt d’un traitement par IMAO.

Médicaments sérotoninergiques

La co-administration de fentanyl avec un médicament sérotoninergique, tel qu’un Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine (ISRS), 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, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. A utiliser avec prudence de manière concomitante. Observer attentivement le patient, en particulier lors de l'instauration du traitement et de l'ajustement de la dose (voir rubrique 4.4).

Utilisation concomitante d’un mélange d’agonistes/antagonistes opioïdes

L’utilisation concomitante de buprénorphine, nalbuphine ou pentazocine n’est pas recommandée. Ces derniers présentent une forte affinité pour les récepteurs aux opioïdes avec une activité intrinsèque relativement faible. Par conséquent, ils antagonisent partiellement l’effet analgésique du fentanyl et peuvent induire des symptômes de sevrage chez les patients dépendants des opioïdes (voir rubrique 4.4).

Interactions liées à la pharmacocinétique

Inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)

Le fentanyl, substance active ayant une clairance élevée, est rapidement et largement métabolisé, essentiellement par le cytochrome CYP3A4.

L’utilisation concomitante de FENTANYL SANDOZ avec des inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du fentanyl, ce qui peut augmenter ou prolonger à la fois ses effets thérapeutiques et ses effets indésirables et provoquer une dépression respiratoire grave. Il est attendu que l’interaction avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 soit supérieure à l’interaction avec les inhibiteurs faibles ou modérés du CYP3A4. Des cas de dépression respiratoire grave après co-administration d’inhibiteurs du CYP3A4 avec du fentanyl transdermique ont été rapportés, incluant un cas mortel après une co?administration avec un inhibiteur modéré du CYP3A4. L’utilisation concomitante de FENTANYL SANDOZ avec des inhibiteurs du CYP3A4 n’est pas recommandée à moins que le patient soit étroitement surveillé (voir rubrique 4.4). Des exemples de substances actives pouvant augmenter les concentrations de fentanyl incluent : amiodarone, cimétidine, clarithromycine, diltiazem, érythromycine, fluconazole, itraconazole, kétoconazole, néfazodone, ritonavir, vérapamil et voriconazole (cette liste n’est pas exhaustive). Après la co- administration d’inhibiteurs faibles, modérés ou sévères du CYP3A4 avec du fentanyl par voie intraveineuse administré sur une courte durée, les diminutions de la clairance du fentanyl étaient généralement ? 25 %. Cependant, avec le ritonavir (inhibiteur puissant du CYP3A4), la clairance du fentanyl a diminué en moyenne de 67 %. L’importance des interactions des inhibiteurs du CYP3A4 en cas d’administration à long terme du fentanyl transdermique est inconnue, mais elle peut être supérieure à celle d’une administration intraveineuse de courte durée.

Inducteurs du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)

L’utilisation concomitante du fentanyl transdermique avec des inducteurs du CYP3A4 peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques du fentanyl et une diminution de l’effet thérapeutique. La prudence est conseillée lors d’une utilisation concomitante d’inducteurs du CYP3A4 et de FENTANYL SANDOZ. Il peut être nécessaire d’augmenter la dose de FENTANYL SANDOZ ou de changer pour une autre substance active analgésique. Une diminution de la dose de fentanyl et une surveillance particulière sont nécessaires en prévision de l’arrêt du traitement concomitant par un inducteur du CYP3A4. Les effets de l’inducteur diminuent progressivement et peuvent entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du fentanyl, ce qui peut augmenter ou prolonger à la fois ses effets thérapeutiques et ses effets indésirables, et provoquer une dépression respiratoire grave. Une surveillance étroite doit être maintenue jusqu’à ce que les effets du médicament soient stabilisés. Des exemples de substances actives pouvant diminuer les concentrations plasmatiques du fentanyl incluent : 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 suffisantes sur l’utilisation de FENTANYL SANDOZ chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l’animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l’homme n’est pas connu, bien qu’il ait été constaté que le fentanyl utilisé en tant qu’anesthésique par voie intraveineuse franchit la barrière placentaire chez les femmes enceintes. Un syndrome de sevrage néonatal a été rapporté chez des nouveau-nés dont les mères avaient reçu un traitement prolongé par FENTANYL SANDOZ durant la grossesse. FENTANYL SANDOZ ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

L’utilisation du FENTANYL SANDOZ pendant l’accouchement n’est pas recommandée car il ne doit pas être utilisé dans le traitement de la douleur aiguë ou postopératoire (voir rubrique 4.3). De plus, comme le fentanyl franchit la barrière placentaire, l’utilisation de FENTANYL SANDOZ pendant l’accouchement pourrait provoquer une dépression respiratoire chez le nouveau-né.

Allaitement

Le fentanyl est excrété dans le lait maternel et peut provoquer une sédation/dépression respiratoire chez le nourrisson allaité. L’allaitement doit donc être interrompu au cours du traitement par FENTANYL SANDOZ et pendant au moins 72 heures après le retrait du patch.

Fertilité

Il n’existe pas de données cliniques concernant les effets du fentanyl sur la fertilité. Des études chez le rat ont révélé une diminution de la fertilité et une augmentation de la mortalité embryonnaire à des doses toxiques pour la mère (voir rubrique 5.3).

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

FENTANYL SANDOZ peut altérer les capacités mentales et/ou physiques nécessaires à l’exécution de tâches potentiellement dangereuses telles que la conduite et l’utilisation des machines.

4.8. Effets indésirables

La sécurité d'emploi de FENTANYL SANDOZ a été évaluée chez 1 565 sujets adultes et 289 enfants ayant participé à 11 études cliniques (1 en double-aveugle, contrôlée *versus* placebo ; 7 en ouvert, contrôlées par un médicament actif ; 3 en ouvert, non contrôlées) relatives au traitement de la douleur chronique d'origine cancéreuse ou non-cancéreuse. Ces sujets ont reçu au moins une dose de fentanyl et ont permis de fournir des données de sécurité. Sur la base des données de sécurité combinées à partir de ces études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (fréquence ? 10 %) étaient : nausées (35,7 %), vomissements (23,2 %), constipation (23,1 %), somnolence (15,0 %), sensations vertigineuses (13,1 %) et céphalées (11,8 %).

Les effets indésirables rapportés lors de l'utilisation de fentanyl à partir de ces études cliniques, incluant les effets indésirables mentionnées ci-dessus et ceux signalés après la commercialisation sont présentés dans le tableau 5.

Les catégories de fréquence sont définies de la manière suivante : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100 à 1/10), peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100), rare (? 1/10 000 à 1/1 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données cliniques disponibles). Les effets indésirables sont listés par classe de système organe suivant un ordre décroissant de gravité dans chaque catégorie de fréquence.

Tableau 5 : Effets indésirables chez les patients adultes et enfants

Système/Classe d'organe	**Catégorie de fréquence**				
	Très fréquent	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Fréquence déterminé**
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité			Choc anaphyla réaction anaphyla réaction anaphyla
Affections endocriniennes					Hypoandr
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie			
Affections psychiatriques		Insomnie, Dépression, Anxiété, Etat confusionnel, Hallucinations	Agitation, Désorientation, Humeur euphorique		Délire, Dépenda

Affections du système nerveux	Somnolence, Sensations vertigineuses, Céphalées	Tremblements, Paresthésie	Hypoesthésie, Convulsions (y compris crises cloniques et crises de grand mal), Amnésie, Diminution du niveau de conscience, Perte de conscience		
Affections oculaires			Vision floue	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	Bradypné
Affections gastro- intestinales	Nausées, Vomissements, Constipation	Diarrhées, Sécheresse buccale, Douleurs abdominales, Douleurs abdominales hautes, Dyspepsie	Iléus, Dysphagie	Subilé us	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Hyperhidrose, Prurit, Eruption cutanée, Erythème	Eczéma, Dermatite allergique, Troubles cutanés, Dermatite, Dermatite de contact		
Affections musculo- squelettiques et systémiques		Contractures musculaires	Contractions musculaires		
Affections du rein et des voies urinaires		Rétention urinaire			

Affections des organes de reproduction et du sein			Dysfonctionnement érectile, Dysfonctionnement sexuel		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue, Œdème périphérique, Asthénie, Malaise, Sensation de froid	Réaction au site d'application, Syndrome grippal, Sensation de modification de température corporelle, Hypersensibilité au site d'application, Syndrome de sevrage, Fièvre*	Dermatite au site d'application, Eczéma au site d'application	Tolérance médicam

* la fréquence assignée (peu fréquent) est fonction des analyses de fréquence incluant seulement les sujets adultes et enfants des études cliniques présentant une douleur d'origine non-cancéreuse.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi du fentanyl a été évaluée chez 289 enfants (18 ans) ayant participé à 3 études cliniques relatives au traitement de la douleur chronique ou continue d'origine cancéreuse ou non-cancéreuse. Ces sujets ont reçu au moins une dose de fentanyl et ont permis de fournir des données de sécurité (voir rubrique 5.1).

Le profil de sécurité d'emploi chez les enfants et les adolescents traités par du fentanyl était similaire à celui observé chez les adultes. Chez l'enfant, il n'a pas été identifié de risque supérieur à celui attendu lors de l'utilisation des opioïdes dans le traitement des douleurs associées à une maladie grave et il ne semble pas qu'il y ait de risque pédiatrique spécifique associé à l'utilisation de FENTANYL SANDOZ chez l'enfant à partir de l'âge de 2 ans dès lors qu'il est utilisé selon les recommandations définies.

Sur la base des données de sécurité combinées à partir de ces 3 essais cliniques chez les enfants, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (fréquence ? 10 %) étaient : vomissements (33,9 %), nausées (23,5 %), céphalées (16,3 %), constipation (13,5 %), diarrhées (12,8 %), et prurit (12,8 %).

Tolérance

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

Pharmacodépendance

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

Symptômes de sevrage aux opioïdes

Après le relais d'autres analgésiques opioïdes par FENTANYL SANDOZ ou après l'arrêt brutal du traitement, certains patients peuvent présenter des symptômes de sevrage aux opioïdes (tels que nausées, vomissements, diarrhée, anxiété et frissons) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Syndrome de sevrage néonatal

Il y a eu de très rares cas de syndrome de sevrage néonatal chez des nouveau-nés dont les mères avaient reçu un traitement prolongé par FENTANYL SANDOZ durant la grossesse (voir rubrique 4.6).

Syndrome sérotoninergique

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

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Signes et symptômes

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

Traitement

Pour la prise en charge de la dépression respiratoire, les mesures immédiates à prendre comprennent le retrait du patch de FENTANYL SANDOZ et la stimulation physique ou verbale du patient. Ces mesures peuvent être suivies par l'administration d'un antagoniste spécifique des opioïdes tel que la naloxone. La dépression respiratoire consécutive à un surdosage peut persister plus longtemps que l'effet de l'antagoniste des opioïdes. L'intervalle entre les doses d'antagoniste par voie IV doit être soigneusement choisi en raison de la possibilité de re-narcotisation après le retrait du patch ; une administration répétée ou une perfusion continue de naloxone peuvent être nécessaires. La neutralisation de l'effet narcotique peut provoquer l'apparition d'une douleur aiguë et une libération de catécholamines.

Si la situation clinique le justifie, la perméabilité des voies respiratoires doit être assurée et maintenue, éventuellement à l'aide d'une canule oropharyngée ou d'une sonde endotrachéale, de l'oxygène doit être administré et si besoin, la ventilation doit être assistée ou contrôlée. Une température corporelle adéquate et un apport hydrique doivent être maintenus.

En cas de survenue d'une hypotension sévère ou persistante, une hypovolémie doit être envisagée et l'état doit être géré par l'administration appropriée de liquides 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 sur les récepteurs aux opioïdes μ. Ses principaux effets thérapeutiques sont une analgésie et une sédation.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi du fentanyl a été évaluée au cours de 3 études en ouvert chez 289 enfants âgés de 2 ans à 17 ans inclus, présentant des douleurs chroniques, parmi lesquels 80 enfants étaient âgés de 2 à 6 ans inclus. Sur les 289 patients inclus dans ces 3 études, 110 ont débuté un traitement par du fentanyl à la dose de 12 microgrammes/heure. Sur ces 110 patients, 23 (20,9 %) avaient précédemment reçu une dose équivalente à 30 mg de morphine orale par jour, 66 (60,0 %) avaient reçu une dose équivalente à 30 à 44 mg de morphine orale par jour et 12 (10,9 %) avaient reçu une dose équivalente à au moins 45 mg de morphine orale par jour (données non disponibles pour 9 [8,2 %] sujets). Des doses d'initiation de 25 microgrammes/heure et plus ont été utilisées chez les 179 sujets restants dont 174 (97,2 %) qui ont reçu des doses d'opioïdes équivalentes à au moins 45 mg de morphine orale par jour. Parmi les 5 patients restants ayant reçu une dose d'initiation d'au moins 25 microgrammes/heure avec des doses d'opioïdes précédentes équivalentes à 45 mg de morphine orale par jour, 1 (0,6 %) avait précédemment reçu une dose équivalente à 30 mg de morphine orale par jour et 4 (2,2 %) avaient reçu une dose équivalente à 30 à 44 mg de morphine orale par jour (voir rubrique 4.8).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

FENTANYL SANDOZ permet une libération systémique continue de fentanyl pendant l'application de 72 heures. Après l'application de FENTANYL SANDOZ, le fentanyl est absorbé par la peau située sous le dispositif et un dépôt de fentanyl se concentre dans les couches supérieures de la peau.

Le fentanyl devient ensuite accessible à la circulation systémique. Grâce à la matrice de polymère et à la diffusion du fentanyl au travers des couches cutanées, la vitesse de libération reste relativement constante. Le gradient de concentration qui existe entre le dispositif et la concentration la plus basse dans la peau entraîne la libération du médicament. La biodisponibilité moyenne du fentanyl après l'application du patch transdermique est de 92 %.

Après la première application de FENTANYL SANDOZ, les concentrations sériques de fentanyl augmentent progressivement et atteignent généralement un plateau au bout de 12 à 24 heures, après quoi elles restent relativement stables pendant le reste des 72 heures d'application. La concentration sérique d'équilibre est atteinte avant la fin de la deuxième application de 72 heures et se maintient pendant les applications ultérieures d'un patch de même taille. Du fait de l'accumulation, les valeurs de l'ASC et de la C_{max} entre deux doses sont, à l'équilibre, environ 40 % plus élevées qu'après une application unique. Les patients atteignent et maintiennent une concentration sérique d'équilibre qui est déterminée par les variations individuelles de la perméabilité de la peau et la clairance corporelle du fentanyl. Une importante variabilité inter-individuelle dans les concentrations plasmatiques a été observée.

Un modèle pharmacocinétique a indiqué que les concentrations sériques de fentanyl pouvaient augmenter de 14 % (intervalle de 0 à 26 %) si un nouveau patch était appliqué après un délai de

24 heures plutôt qu'après le délai d'application recommandé de 72 heures.

Une augmentation de la température cutanée peut accroître l'absorption du fentanyl appliqué par voie transdermique (voir rubrique 4.4). L'élévation de la température cutanée par l'application d'un coussin chauffant réglé à basse température sur le patch de FENTANYL SANDOZ pendant les 10 premières heures lors d'une application unique a multiplié la valeur moyenne de l'ASC du fentanyl par 2,2 et a augmenté de 61 % la concentration moyenne à la fin de l'exposition à la chaleur.

Distribution

Le fentanyl est rapidement distribué dans divers tissus et organes comme l'indique l'important volume de distribution (3 à 10 L/kg après administration intraveineuse chez des patients). Le fentanyl s'accumule dans le muscle squelettique et les graisses et est lentement libéré dans le sang.

Dans une étude chez des patients atteints d'un cancer et traités par du fentanyl transdermique, le taux moyen de liaison aux protéines plasmatiques était de 95 % (intervalle de 77 à 100 %). Le fentanyl traverse facilement la barrière hémato-encéphalique. Le fentanyl traverse également le placenta et est excrété dans le lait maternel.

Biotransformation

Le fentanyl est une substance active avec une clairance élevée et est rapidement et largement métabolisé, principalement par le CYP3A4, dans le foie. Le métabolite principal, le norfentanyl, et les autres métabolites sont inactifs. Le fentanyl délivré par voie transdermique ne semble pas être métabolisé au niveau de la peau. Cette observation a été établie par un test sur des kératinocytes humains et par des études cliniques dans lesquelles 92 % de la dose libérée par le dispositif l'était sous forme de fentanyl inchangé, retrouvé dans la circulation systémique.

Elimination

Après une application du patch 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 patch, la demi-vie du fentanyl après administration transdermique est d'environ 2 à 3 fois plus longue qu'après administration intraveineuse.

Après administration intraveineuse, la clairance totale moyenne du fentanyl dans les études varie généralement entre 34 et 66 L/h.

Dans les 72 heures suivant une administration intraveineuse de fentanyl, environ 75 % de la dose est excrété dans les urines et environ 9 % de la dose est retrouvé dans les selles. L'excrétion a principalement lieu sous la forme de métabolites, avec moins de 10 % de la dose excrété sous la forme active inchangée.

Linéarité/non-linéarité

Les concentrations sériques de fentanyl atteintes sont proportionnelles à la taille du patch de FENTANYL SANDOZ. La pharmacocinétique du fentanyl transdermique n'est pas modifiée par des applications répétées.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Il existe une importante variabilité inter-individuelle dans la pharmacocinétique du fentanyl, dans les relations entre les concentrations de fentanyl, les effets thérapeutiques et les effets

indésirables, et dans la tolérance aux opioïdes. La concentration minimale efficace du fentanyl dépend de l'intensité de la douleur et de l'utilisation antérieure de traitement opioïde. La concentration minimale efficace et la concentration toxique augmentent avec la tolérance. Il n'est donc pas possible d'établir un intervalle de concentration thérapeutique optimale en fentanyl. L'adaptation de la dose individuelle en fentanyl doit se baser sur la réponse du patient et le niveau de tolérance. Après l'application du premier patch et après une augmentation de la dose, un délai de 12 à 24 heures doit être pris en compte.

Populations particulières

Personnes âgées

Les données des études avec le fentanyl administré par voie intraveineuse suggèrent que la clairance peut être réduite et la demi-vie prolongée chez les personnes âgées. En outre, les patients âgés risquent d'être plus sensibles au médicament que les patients plus jeunes. Dans une étude conduite avec du fentanyl chez des sujets âgés sains la pharmacocinétique du fentanyl ne différait pas de façon significative de celle observée chez les sujets jeunes sains bien que le pic des concentrations sériques tendait à être inférieur et que les valeurs moyennes de demi-vie étaient augmentées jusqu'à environ 34 heures. Les patients âgés doivent être étroitement surveillés à la recherche de signes de toxicité du fentanyl et la dose de fentanyl doit être réduite si nécessaire (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

L'effet d'une insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du fentanyl devrait être limité car l'excrétion urinaire du fentanyl sous forme inchangée est inférieure à 10 % et il n'existe pas de métabolites actifs connus éliminés par le rein. Cependant, comme l'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du fentanyl n'a pas été évalué, la prudence est de rigueur (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique

Les patients présentant une insuffisance hépatique doivent être étroitement surveillés à la recherche de signes de toxicité du fentanyl et la dose de FENTANYL SANDOZ doit être réduite si nécessaire (voir rubrique 4.4). Des données chez des patients cirrhotiques et des données de simulation chez des patients présentant différents grades d'insuffisance hépatique traités par du fentanyl transdermique indiquent que les concentrations de fentanyl peuvent être augmentées et que la clairance du fentanyl peut être diminuée en comparaison avec les sujets présentant une fonction hépatique normale.

Les simulations indiquent que l'ASC à l'équilibre des patients atteints d'une insuffisance hépatique de grade B selon le score de Child-Pugh (score de Child-Pugh = 8) serait 1,36 fois plus importante que chez des patients présentant une fonction hépatique normale (grade A ; score de Child-Pugh = 5,5). Pour les patients présentant une insuffisance hépatique de grade C (score de Child-Pugh = 12,5), les résultats indiquent que la concentration du fentanyl s'accumule à chaque administration, conduisant chez ces patients à une ASC à l'équilibre 3,72 fois plus grande.

Population pédiatrique

Les concentrations de fentanyl ont été mesurées chez plus de 250 enfants âgés de 2 à 17 ans ayant reçu du fentanyl par voie transdermique à une dose allant de 12,5 à 300 microgrammes/heure. La clairance ajustée au poids corporel (L/h/kg) s'avère être plus élevée

d’environ 80 % chez les enfants âgés de 2 à 5 ans, et d’environ 25 % chez les enfants de 6 à 10 ans, comparativement à celle observée chez les enfants de 11 à 16 ans dont la clairance devrait être similaire à celle des adultes. Ces résultats ont été pris en compte pour déterminer les recommandations posologiques chez les enfants (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 de toxicité standards sur la reproduction et le développement ont été conduites avec le fentanyl administré par voie parentérale. Dans une étude chez le rat, le fentanyl n’a pas eu d’effet sur la fertilité chez le mâle. Des études chez les rats femelles ont montré une réduction de la fertilité et une augmentation de la mortalité embryonnaire.

Les effets sur l’embryon étaient dus à la toxicité maternelle et non aux effets directs de la substance sur le développement embryonnaire. Il n’a pas été noté d’effet tératogène dans les études effectuées chez deux espèces (rat et lapin). Dans une étude sur le développement pré- et post-natal, le taux de survie de la progéniture a été significativement réduit aux doses qui entraînaient une légère diminution du poids des mères. Cet effet pourrait être dû soit à une modification des soins maternels, soit à un effet direct du fentanyl sur les petits. Il n’a pas été observé d’effets sur le développement somatique et sur le comportement de la progéniture.

Les tests de mutagénicité sur bactéries et chez les rongeurs ont donné des résultats négatifs. *In vitro*, le fentanyl a induit des effets mutagènes dans des cellules de mammifères comparables à ceux des autres analgésiques opioïdes. Un risque mutagène en cas d’utilisation à des doses thérapeutiques semble peu probable puisque ces effets ne sont apparus qu’à des concentrations élevées.

Une étude de cancérogenèse (injections sous-cutanées quotidiennes de chlorhydrate de fentanyl pendant deux ans chez des rats Sprague Dawley) n’a donné aucun résultat indiquant un potentiel oncogène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Matrice/réservoir : poly (2-éthylhexyl-acrylate, vinylacétate), huile de soja raffinée, résine de colophane hydrogénée.

Feuillet de polyéthylène téréphtalate.

Feuillet siliconé de polyéthylène téréphtalate.

6.2. Incompatibilités

Afin d'éviter toute interférence avec les propriétés adhésives de FENTANYL SANDOZ, il convient de ne pas appliquer de crème, d'huile, de lotion ou de poudre sur la surface de la peau où le dispositif transdermique FENTANYL SANDOZ est appliqué.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Dispositif transdermique en sachet scellé composé de polyéthylène téréphtalate (PET), polyéthylène basse densité (PE)/film aluminium (Aluminium) et adhésif.

Boîte de 5, 7, 10, 14 ou 20 dispositifs transdermiques avec un système de récupération.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Instructions pour l'élimination

Les patchs usagés doivent être pliés de telle façon que la face adhésive du patch soit repliée sur elle- même et ils doivent ensuite être éliminés en toute sécurité. A ce titre, chaque dispositif usagé doit être placé sous un des rabats autocollants du système de récupération fourni dans l'emballage.

Le système sera ensuite replié et refermé par la languette adhésive, et placé hors de portée. La pochette ainsi formée, contenant les dispositifs utilisés, ainsi que les dispositifs non utilisés doivent être retournés à la pharmacie.

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

9 PLACE MARIE-JEANNE BASSOT

92300 LEVALLOIS-PERRET

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

- 34009 393 911 4 4 : dispositif transdermique en sachet (PET/PE/Alu) ; boîte de 5 avec système de récupération.
- 34009 393 912 0 5 : dispositif transdermique en sachet (PET/PE/Alu) ; boîte de 7 avec système de récupération.
- 34009 393 913 7 3 : dispositif transdermique en sachet (PET/PE/Alu) ; boîte de 10 avec système de récupération.
- 34009 393 914 3 4 : dispositif transdermique en sachet (PET/PE/Alu) ; boîte de 14 avec système de récupération.
- 34009 393 916 6 3 : dispositif transdermique en sachet (PET/PE/Alu) ; boîte de 20 avec système de récupération.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Stupéfiant.

Prescription sur ordonnances sécurisées.

Prescription limitée à 28 jours.

Délivrance fractionnée par périodes de 14 jours.