

**ANNEXE I**

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LA FORME PHARMACEUTIQUE, LES DOSAGES DES  
MÉDICAMENT, LAES VOIE D'ADMINISTRATION, LES DEMANDEURS LES  
TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS  
MEMBRES**

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>(Nom de fantaisie) Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (Concentration)</u>
Allemagne	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm, Allemagne		Fentanyl- ratiopharm 25 µg/h TTS	25 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique	4,125 mg/7,5 cm <sup>2</sup> libérant 25 µg de fentanyl par heure
Allemagne	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm, Allemagne		Fentanyl- ratiopharm 50 µg/h TTS	50 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique	8,25 mg/15 cm <sup>2</sup> libérant 50 µg de fentanyl par heure
Allemagne	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm, Allemagne		Fentanyl- ratiopharm 75 µg/h TTS	75 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique	12,375 mg/22,5 cm <sup>2</sup> libérant 75 µg de fentanyl par heure
Allemagne	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm, Allemagne		Fentanyl- ratiopharm 100 µg/h TTS	100 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique	16,5 mg/30cm <sup>2</sup> libérant 100 µg de fentanyl par heure
Autriche		ratiopharm Arzneimittel Vertriebs- GmbH Albert-Schweitzer- Gasse 3, 1140 Vienne, Autriche	Fenturogenox 25 µg/h - transdermales Matrixpflaster	25 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique	4,125 mg/7,5 cm <sup>2</sup> libérant 25 µg de fentanyl par heure
Autriche		ratiopharm Arzneimittel Vertriebs- GmbH Albert-Schweitzer- Gasse 3, 1140 Vienne, Autriche	Fenturogenox 50 µg/h - transdermales Matrixpflaster	50 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique	8,25 mg/15 cm <sup>2</sup> libérant 50 µg de fentanyl par heure
Autriche		ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-	Fenturogenox 75 µg/h -	75 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique	12,375 mg/22,5 cm <sup>2</sup> libérant 75 µg de

	GmbH Albert-Schweitzer- Gasse 3, 1140 Vienne, Autriche	transdermales Matrixpflaster					fentanyl par heure
Autriche	ratiopharm Arzneimittel Vertriebs- GmbH Albert-Schweitzer- Gasse 3, 1140 Vienne, Autriche	Fenturogenox 100 µg/h - transdermales Matrixpflaster	100 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique	16,5 mg/30cm <sup>2</sup> libérant 100 µg de fentanyl par heure	
France	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm, Allemagne	Fentanyl-ratio 25 µg/h, dispositif transdermique	25 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique	4,125 mg/7,5 cm <sup>2</sup> libérant 25 µg de fentanyl par heure	
France	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm, Allemagne	Fentanyl-ratio 50 µg/h, dispositif transdermique	50 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique	8,25 mg/15 cm <sup>2</sup> libérant 50 µg de fentanyl par heure	
France	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm, Allemagne	Fentanyl-ratio 75 µg/h, dispositif transdermique	75 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique	12,375 mg/22,5 cm <sup>2</sup> libérant 75 µg de fentanyl par heure	
France	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm, Allemagne	Fentanyl-ratio 100 µg/h, dispositif transdermique	100 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique	16,5 mg/30cm <sup>2</sup> libérant 100 µg de fentanyl par heure	
Pays-Bas	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm, Allemagne	Fentanyl ratiopharm 25, pleister voor transdermaal gebruik 25 µg/uur	25 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique	4,125 mg/7,5 cm <sup>2</sup> libérant 25 µg de fentanyl par heure	
Pays-Bas	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3	Fentanyl ratiopharm 50,	50 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique	8,25 mg/15 cm <sup>2</sup> libérant 50 µg de	

		89079 Ulm, Allemagne	pleister voor transdermaal gebruik 50 µg/uur				fentanyl par heure
Pays-Bas		ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm, Allemagne	Fentanyl ratiopharm 75, pleister voor transdermaal gebruik 75 µg/uur	75 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique	12,375 mg/22,5 cm <sup>2</sup> libérant 75 µg de fentanyl par heure
Pays-Bas		ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm, Allemagne	Fentanyl ratiopharm 100, pleister voor transdermaal gebruik 100 µg/uur	100 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique	16,5 mg/30cm <sup>2</sup> libérant 100 µg de fentanyl par heure
Espagne	ratiopharm España, S.A. Avenida de Burgos 16D, 5° Planta, 28036 Madrid, Espagne		Fentanilo Matrix ratiomed 25 microgramos/h parches transdérmicos EFG	25 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique	4,125 mg/7,5 cm <sup>2</sup> libérant 25 µg de fentanyl par heure
Espagne	ratiopharm España, S.A. Avenida de Burgos 16D, 5° Planta, 28036 Madrid, Espagne		Fentanilo Matrix ratiomed 50 microgramos/h parches transdérmicos EFG	50 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique	8,25 mg/15 cm <sup>2</sup> libérant 50 µg de fentanyl par heure
Espagne	ratiopharm España, S.A. Avenida de Burgos 16D, 5° Planta, 28036 Madrid, Espagne		Fentanilo Matrix ratiomed 75 microgramos/h parches transdérmicos EFG	75 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique	12,375 mg/22,5 cm <sup>2</sup> libérant 75 µg de fentanyl par heure

Espagne	ratiopharm España, S.A. Avenida de Burgos 16D, 5° Planta, 28036 Madrid, Espagne	Fentanilo Matrix ratiomed 100 microgramos/h parches transdérmicos EFG	100 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique	16,5 mg/30cm <sup>2</sup> libérant 100 µg de fentanyl par heure
Royaume-Uni	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm, Allemagne	Ribofen 25 microgram/hr Transdermal patch (pending)	25 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique	4,125 mg/7,5 cm <sup>2</sup> libérant 25 µg de fentanyl par heure
Royaume-Uni	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm, Allemagne	Ribofen 50 microgram/hr Transdermal patch (pending)	50 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique	8,25 mg/15 cm <sup>2</sup> libérant 50 µg de fentanyl par heure
Royaume-Uni	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm, Allemagne	Ribofen 75 microgram/hr Transdermal patch (pending)	75 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique	12,375 mg/22,5 cm <sup>2</sup> libérant 75 µg de fentanyl par heure
Royaume-Uni	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm, Allemagne	Ribofen 100 microgram/hr Transdermal patch (pending)	100 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique	16,5 mg/30cm <sup>2</sup> libérant 100 µg de fentanyl par heure

**ANNEXE II**

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU/DES  
RÉSUMÉ(S) DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA  
NOTICE PRÉSENTÉS PAR L'EMEA**

## CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

### RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE FENTANYL-RATIOPHARM ET DES DÉNOMINATIONS ASSOCIÉES (VOIR ANNEXE I)

Les points de désaccord ayant entraîné la présente procédure de saisine conformément à l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE, portaient sur :

- 1- l'extension de l'indication thérapeutique aux patients non cancéreux souffrant de douleurs chroniques sévères ;
- 2- le choix du/des tableau(x) de conversion à inclure dans le RCP ;
- 3- la nécessité de citer parmi les contre-indications l'allaitement et l'administration conjointe avec des opioïdes agonistes partiels ;
- 4- la nécessité pour les études de bioéquivalence de démontrer l'équivalence avec le produit de référence.

En ce qui concerne l'*indication thérapeutique*, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a fourni une déclaration scientifique qui résume les publications liées au traitement des douleurs chroniques non cancéreuses par des opioïdes puissants et notamment le fentanyl par voie transdermique.

Malgré les résultats controversés dans la littérature scientifique sur l'efficacité et la tolérance du fentanyl par voie transdermique dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a reconnu que, dans certaines circonstances, des opiacés puissants pouvaient aider à traiter ces troubles.

Dans ce contexte, le CHMP a accepté l'indication « Douleur chronique sévère pouvant être prise en charge de façon adéquate uniquement avec des analgésiques opioïdes ».

Le CHMP a également recommandé d'ajouter la déclaration suivante à la section 4.4 du RCP : « Pour les douleurs chroniques non cancéreuses, il peut être préférable de commencer le traitement avec des opioïdes puissants à effet immédiat (ex. : morphine) et de prescrire des timbres transdermiques de fentanyl après avoir déterminé l'efficacité et le dosage optimal de l'opioïde puissant. »

En ce qui concerne les *plans de conversion de doses* fournis dans le RCP entre la morphine par voie orale et le fentanyl par voie transdermique, le CHMP, d'après les données disponibles, estime que les deux tableaux devraient être mentionnés dans le RCP (section 4.2) : le schéma de conversion prudent (150:1) qui figure dans le RCP actuel de Fentanyl-Ratiopharm pour les patients nécessitant une rotation des opioïdes et le schéma de conversion 100:1 (tableau de Donner) pour les patients recevant un traitement par opioïdes stable et bien toléré.

En ce qui concerne l'*allaitement*, la section 4.6 du RCP proposé stipule :

« Le fentanyl est excrété dans le lait maternel et peut entraîner une sédation et une dépression respiratoire chez l'enfant allaité. L'allaitement doit donc être interrompu pendant au moins 72 heures après le retrait du timbre transdermique de fentanyl. »

Cela signifie qu'il est possible d'administrer le produit aux mères allaitantes, mais l'allaitement doit être suspendu pendant l'utilisation de timbres de fentanyl et pendant les 72 heures qui suivent le retrait. Considérant l'importance d'une prise en charge adéquate de la douleur chez la mère, le CHMP accepte, conformément aux instructions sur le Résumé des caractéristiques du produit, que le texte proposé reste dans la section 4.6 et ne soit pas mentionné comme une contre-indication.

Par ailleurs, le CHMP recommande d'inclure les informations suivantes dans la section 4.4 du RCP :

....

#### *Allaitement*

Étant donné que le fentanyl est excrété dans le lait maternel, l'allaitement doit être interrompu lors du traitement par fentanyl (voir également section 4.6)

....

En ce qui concerne l'administration conjointe avec d'autres opioïdes, il est reconnu que l'association du fentanyl avec un agoniste-antagoniste, comme la buprénorphine, la nalbuphine et la pentazocine, peut entraîner tout d'abord une altération des effets analgésiques, en raison d'effets antagonistes concurrents, puis l'apparition d'un syndrome de sevrage, qui représente également un grave problème de santé.

Cependant, du point de vue clinique, cet aspect ne représente qu'un risque mineur pour les patients traités par fentanyl par voie transdermique à des doses moyennes. Il n'existe pas non plus de données cliniques disponibles démontrant l'existence de symptômes de sevrage chez les patients traités par fentanyl par voie transdermique après l'injection de buprénorphine.

Par conséquent, le CHMP recommande que, conformément aux instructions susmentionnées, cet aspect soit mentionné dans la section 4.5 du RCP avec une référence croisée à la section 4.4 « utilisation concomitante non recommandée » plutôt que comme une contre-indication.

Enfin, concernant la *démonstration de bioéquivalence*, les débats portaient sur les déviations par rapport à la note de recommandation sur les formes de libération par voie orale et transdermique modifiées, section II : pharmacocinétique et évaluation clinique (*Note for guidance on modified release oral and trans-dermal dosage forms: section II: pharmacokinetic and clinical evaluation*, CPMP/EWP/280/96). La nécessité de réaliser une étude de bioéquivalence à la dose maximale et d'obtenir une étude parallèle valide a été abordée.

La démonstration de la bioéquivalence avec le dosage le plus faible a été remise en question car, dans les résultats, une valeur initiale supérieure est suggérée pour le timbre réservoir de référence (par comparaison au timbre de test) alors qu'une valeur finale inférieure (à la fin de l'application du timbre) est démontrée. Les fluctuations des concentrations plasmatiques entre les valeurs maximales et minimales sont supérieures avec le produit de référence et ne sont pas d'une amplitude élevée.

Le CHMP considère que les critères figurant dans les recommandations sur les formes transdermiques - CPMP/EWP/280/96- (autrement dit la proportionnalité exacte de la formulation et un test de libération *in vitro* acceptable) sont respectés avec le timbre transdermique Fentanyl-Ratiopharm, ainsi qu'avec le médicament de référence.

En outre, une étude à la dose maximale (100 µg/h) serait possible uniquement dans les services de soins intensifs et avec des traitements concomitants par opioïdes antagonistes (naltrexone) afin d'éviter les effets indésirables mettant en jeu le pronostic vital. Par conséquent, pour des raisons d'éthique et de sécurité, il serait contestable de réaliser des études à la dose maximale alors que toutes les informations nécessaires peuvent être tirées d'études menées sur des timbres de dosage inférieur. En règle générale dans l'UE, si une telle étude devait être menée, la dose recommandée serait de 50 µg/h.

L'évaluation biostatistique de l'étude parallèle existante sur une dose unique (prouvant la non bioéquivalence) pourrait être considérée comme convenable pour évaluer la variabilité intra-individu et pour déterminer l'influence des performances biopharmaceutiques par rapport aux différents mécanismes de libération (réservoir contre matrice).

Le CHMP a également considéré que la bioéquivalence entre les produits médicaux de test et de référence a été suffisamment caractérisée au cours des 2 études (dose unique et dose multiple) réalisées avec une taille de timbre inférieure (7,5 cm<sup>2</sup>). Les légères différences observées ne sont pas considérées comme importantes d'un point de vue clinique et suggèrent que Fentanyl-Ratiopharm a un profil de libération prolongée légèrement plus prononcé, ce qui correspond aux attentes pour un timbre à matrice par rapport à un timbre réservoir.

Enfin, étant donné que Fentanyl-Ratiopharm est un timbre à matrice pour lequel la libération est proportionnelle à la surface, on s'attend à ce que la dose soit proportionnelle et une étude de bioéquivalence avec la dose maximale n'est pas jugée nécessaire, de la même façon qu'une étude parallèle supplémentaire.



## **MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE**

Considérant ce qui suit :

- la saisine portait sur les risques de santé publique liés à l'extension de l'indication clinique ;
- la démonstration de la bioéquivalence avec le produit de référence ;
- l'harmonisation du Résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice,

sur la base des documents déposés par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et suite à la discussion scientifique au sein du CHMP,

le CHMP a recommandé l'octroi de l'autorisation/des autorisations de mise sur le marché et la modification du Résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice qui sont présentés à l'annexe III pour Fentanyl-Ratiopharm et les dénominations associées (voir annexe I).

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

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

*Fentanyl-ratiopharm 25 µg/h TTS* et autres noms (voir Annexe I)

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dispositif libère 25 microgrammes de fentanyl par heure. Chaque dispositif de 7,5 cm<sup>2</sup> contient 4,125 mg de fentanyl.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispositif transdermique

Dispositif transparent et incolore avec la mention «fentanyl 25 µg/h » en bleu sur le dos du film protecteur.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Ce produit est indiqué pour le traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

La posologie est individuelle et basée sur les traitements opioïdes antérieurs du patient et tient compte:

- de la possibilité d'apparition d'une accoutumance,
- de l'état général actuel, de l'état médical du patient, et
- du degré de sévérité de la maladie.

La dose requise de fentanyl est ajustée individuellement et doit être évaluée régulièrement après chaque administration.

#### *Patients recevant pour la première fois un traitement par opioïdes*

Des patchs libérant 12,5 microgrammes par heure sont disponibles et doivent être utilisés pour l'initiation du traitement. Chez les patients très âgés ou faibles, il est déconseillé d'entreprendre un traitement par opioïdes en utilisant *Fentanyl-ratiopharm*, en raison de leur sensibilité connue aux traitements par opioïdes. Dans ces cas, il est préférable d'initier le traitement avec de faibles doses de morphine à libération immédiate et de prescrire *Fentanyl-ratiopharm* après détermination de la posologie optimale.

#### *Patients antérieurement traités par des opioïdes*

Lorsque l'on remplace un traitement par opioïdes oraux ou parentéraux par un traitement par le fentanyl, la dose initiale de fentanyl doit être calculée comme suit :

1. la quantité d'analgésiques qui a été nécessaire au cours des 24 dernières heures doit être déterminée.
2. la somme ainsi obtenue doit être convertie en la dose orale correspondante de morphine, à l'aide du Tableau 1.

3. la dose correspondante de fentanyl doit être déterminée comme suit :
- à l'aide du Tableau 2 pour les patients nécessitant une rotation des opioïdes (rapport de conversion de la morphine orale au fentanyl transdermique égal à 150:1)
  - à l'aide du Tableau 3 pour les patients dont le traitement par opioïde est stable et bien toléré (rapport de conversion de la morphine orale au fentanyl transdermique égal à 100:1)

**Tableau 1: Tableau des doses équianalgésique des différents opioïdes**

Toutes les doses indiquées dans ce tableau sont équivalentes, en termes d'effet analgésique, à 10 mg de morphine par voie parentérale.

Substance active	Doses équianalgésiques (mg)	
	Voie parentérale (IM)	Voie orale
Morphine	10	30-40
Hydromorphone	1,5	7,5
Oxycodone	10-15	20-30
Méthadone	10	20
Lévorphanol	2	4
Oxymorphone	1	10 (voie rectale)
Diamorphine	5	60
Péthidine	75	-
Codéine	-	200
Buprénorphine	0,4	0,8 (voie sublinguale)
Cétobémidone	10	20-30

**Tableau 2 : Dose initiale recommandée de fentanyl transdermique en fonction de la dose orale journalière de morphine**

(pour les patients nécessitant une rotation des opioïdes)

Dose orale de morphine (mg/24 h)	Libération transdermique de fentanyl (microgrammes/h)
< 44	12,5
45-134	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

**Table 3: Dose initiale recommandée de fentanyl transdermique en fonction de la dose orale journalière de morphine**

(pour les patients dont le traitement par opioïde est stable et bien toléré)

Dose orale de morphine (mg/24 h)	Libération transdermique de fentanyl (microgrammes/h)
< 60	12.5
60-89	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

En associant plusieurs dispositifs transdermiques, une libération de plus de 100 microgrammes de fentanyl par heure peut être obtenue.

L'évaluation initiale de l'effet analgésique maximal de *Fentanyl-ratiopharm* doit être réalisée 24 heures après la pose du patch. En effet, les concentrations sériques de fentanyl augmentent progressivement pendant les 24 premières heures suivant l'application du patch.

Au cours des 12 premières heures suivant le remplacement par *Fentanyl-ratiopharm*, le patient continue à recevoir l'analgésique précédemment prescrit, à la même dose. Pendant les 12 heures suivantes, cet analgésique est administré selon les besoins.

#### *Ajustement de la dose et traitement d'entretien*

Le patch doit être remplacé toutes les 72 heures. La dose est à ajuster au cas par cas jusqu'à l'obtention d'une analgésie efficace. Pour les patients chez lesquels l'effet analgésique diminue fortement dans la période allant de 48 à 72 heures après l'application, il peut être nécessaire de renouveler le patch de fentanyl au bout de 48 heures.

Des dispositifs libérant 12,5 microgrammes/heure sont disponibles et sont adaptés à l'ajustement de la dose, pour des posologies faibles. Si l'effet analgésique est insuffisant à la fin de la période initiale d'application, il est possible d'augmenter la dose au bout de 3 jours jusqu'à l'obtention de l'effet désiré pour chaque patient. Normalement, les autres ajustements posologiques doivent être effectués par paliers de 25 microgrammes/heure, bien qu'il faille tenir compte des besoins en analgésiques supplémentaires et de l'intensité de la douleur du patient.

Les patients peuvent avoir besoin, par moments, de doses supplémentaires d'un analgésique à courte durée d'action, en cas de douleur paroxystique.

Des méthodes analgésiques supplémentaires ou différentes ou l'administration d'opioïdes différents doivent être envisagées quand la dose de *Fentanyl-ratiopharm* dépasse 300 microgrammes/heure.

Des symptômes de sevrage ont été signalés après relais d'un traitement prolongé par la morphine par du fentanyl transdermique, malgré une bonne efficacité analgésique. S'il apparaît des symptômes de sevrage, il est recommandé de les traiter par de faibles doses de morphine de courte durée d'action.

#### *Modification ou arrêt du traitement*

S'il s'avère nécessaire d'arrêter le traitement par fentanyl transdermique, le remplacement par d'autres opioïdes doit être progressif en commençant par une dose faible et en augmentant progressivement les doses. En effet, les taux de fentanyl diminuent progressivement après le retrait du patch et il faut au moins 17 heures pour que la concentration sérique de fentanyl diminue de 50 %. En règle générale, il faut arrêter progressivement le traitement analgésique opioïde afin d'éviter les symptômes de sevrage (nausées, vomissements, diarrhée, anxiété et tremblement musculaire). Les tables de conversion 2 et 3 ne doivent pas être utilisées pour le passage d'un traitement par fentanyl-ratiopharm à la morphine.

#### *Mode d'administration*

Immédiatement après avoir extrait le patch du sachet et avoir décollé la couche antiadhésive, appliquer le dispositif transdermique sur une région glabre de la peau du haut du corps (thorax, dos, partie supérieure du bras). Pour éliminer les poils, utiliser des ciseaux et non pas un rasoir. Avant l'application, laver soigneusement la peau à l'eau propre (sans produits nettoyants) et la sécher parfaitement. Appliquer ensuite le dispositif transdermique en appuyant légèrement la paume de la main pendant environ 30 secondes. La zone cutanée sur laquelle le patch est

appliqué ne doit présenter ni microlésions (par exemple dues à une radiothérapie ou au rasage), ni irritation.

Comme le dispositif transdermique est protégé par un film externe postérieur imperméable, il peut être porté sous la douche.

Il est parfois nécessaire d'assurer une fixation supplémentaire du patch.

Si la dose est progressivement augmentée, la surface active requise peut atteindre une valeur au-delà de laquelle une augmentation supplémentaire n'est plus possible

#### *Durée d'administration*

Il faut renouveler le patch au bout de 72 heures. S'il s'avère nécessaire de le renouveler plus rapidement chez un patient donné, il faut attendre au moins 48 heures pour le renouvellement faute de quoi les concentrations moyennes de fentanyl risquent de devenir excessives. Il faut changer de site d'application lors de chaque renouvellement du patch. Il faut respecter un intervalle de 7 jours avant d'appliquer un nouveau patch sur la même région de la peau. L'effet analgésique peut persister quelque temps après le retrait du dispositif transdermique.

S'il reste des traces du dispositif transdermique sur la peau après le retrait, on peut les éliminer en utilisant beaucoup de savon et d'eau. Ne jamais utiliser d'alcool ou d'autres solvants pour le nettoyage car ils risqueraient de pénétrer dans la peau en raison de l'effet du patch.

#### *Utilisation en pédiatrie*

L'expérience acquise chez l'enfant de moins de 12 ans est limitée. *Fentanyl-ratiopharm* ne doit pas être utilisé dans cette population.

#### *Utilisation chez les patients âgés*

Il faut surveiller étroitement les patients âgés et au besoin réduire la dose (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### *Insuffisance hépatique et rénale*

En cas d'insuffisance hépatique ou rénale, il faut assurer une surveillance soigneuse et au besoin réduire la dose (voir rubrique 4.4).

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.
- Douleur aiguë ou postopératoire, car l'ajustement de la dose est impossible lors d'une utilisation de courte durée.
- Perturbation grave du système nerveux central.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Ce produit doit uniquement être utilisé dans le cadre d'un traitement intégré de la douleur, comprenant une évaluation médicale, sociale et psychologique appropriée.

Le traitement par *Fentanyl-ratiopharm* doit toujours être instauré par un médecin expérimenté, connaissant bien la pharmacocinétique des dispositifs transdermiques de fentanyl et le risque d'hypoventilation grave.

Quand un patient a présenté un événement indésirable grave, il faut le surveiller pendant 24 heures après le retrait du dispositif transdermique à cause de la demi-vie du fentanyl (voir rubrique 5.2).

Dans les douleurs chroniques non cancéreuses, il est préférable d'initier le traitement avec un opioïde fort à libération immédiate (par exemple la morphine) et de prescrire le dispositif transdermique de fentanyl après détermination de l'efficacité et de la dose optimale de l'opioïde fort.

Ne pas découper le dispositif transdermique car il n'existe aucune information sur la qualité, l'efficacité et la tolérance des fragments de patches.

Si le patient a besoin de doses dépassant 500 mg d'équivalent de morphine, il est recommandé de réévaluer le traitement par opioïde.

Les effets indésirables les plus fréquents après l'administration des doses usuelles sont somnolence, confusion mentale, nausées, vomissements et constipation. Les premiers de ces symptômes sont transitoires et il faut en rechercher la cause s'ils persistent. Par contre, la constipation ne disparaît pas si le traitement est poursuivi. Tous ces effets étant prévisibles, ils doivent être anticipés, en particulier la constipation, afin d'optimiser le traitement. Il est souvent nécessaire d'administrer un traitement correctif (voir rubrique 4.8).

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

#### *Douleur paroxystique*

Les études montrent que presque tous les patients ont besoin, en plus du traitement par le patch de fentanyl, d'un traitement complémentaire par des médicaments à libération immédiate, pour traiter les douleurs paroxystiques.

#### *Dépression respiratoire*

Comme avec tous les opioïdes forts, certains patients peuvent présenter une dépression respiratoire sous traitement par *Fentanyl-ratiopharm* et les patients doivent être surveillés à la recherche de cet effet. La dépression respiratoire peut persister après le retrait du patch.

L'incidence de la dépression respiratoire augmente avec la dose de fentanyl. Les substances agissant sur le SNC peuvent aggraver la dépression respiratoire (voir rubrique 4.5).

En cas de dépression respiratoire préexistante, le fentanyl doit être utilisé avec prudence et à des doses réduites.

#### *Maladie pulmonaire chronique*

En cas de maladie pulmonaire chronique, obstructive ou autre, le fentanyl peut induire des réactions indésirables plus graves ; chez ces patients, les opioïdes peuvent diminuer la stimulation respiratoire et augmenter la résistance des voies respiratoires.

#### *Dépendance médicamenteuse*

Une accoutumance et une dépendance physique et psychique peuvent apparaître après l'administration répétée d'opioïdes, mais ces phénomènes sont rares dans le cadre du traitement des douleurs cancéreuses.

#### *Augmentation de la pression intracrânienne*

*Fentanyl-ratiopharm* doit être utilisé avec prudence chez les patients risquant d'être particulièrement sensibles aux effets intracrâniens du CO<sub>2</sub>, par exemple les patients présentant des signes d'augmentation de la pression intracrânienne, des troubles de la conscience ou un coma.

#### *Cardiopathies*

Les opioïdes peuvent provoquer une hypotension, en particulier en cas d'hypovolémie. La prudence est donc de rigueur lors du traitement des patients présentant une hypotension et/ou une hypovolémie. Le fentanyl peut induire une bradycardie. *Fentanyl-ratiopharm* doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des bradyrythmies.

#### *Insuffisance hépatique*

Comme le fentanyl est transformé en métabolites inactifs dans le foie, son élimination risque d'être retardée en cas de pathologie hépatique. En cas d'insuffisance hépatique, il faut surveiller soigneusement les patients et réduire la dose, si nécessaire.

#### *Insuffisance rénale*

Moins de 10 % du fentanyl est excrété sous forme inchangée par les reins et, contrairement à la morphine, on ne connaît pas de métabolites actifs éliminés par voie rénale. Les résultats obtenus



avec le fentanyl intraveineux chez des patients souffrant d'insuffisance rénale suggèrent que le volume de distribution du fentanyl peut être modifié par la dialyse. Ceci peut affecter les concentrations sériques. Le traitement de patients présentant une insuffisance rénale par du fentanyl transdermique doit s'accompagner d'une surveillance soignée à la recherche de signes de toxicité du fentanyl et une réduction posologique doit être envisagée si nécessaire.

#### *Patients fébriles/exposés à une chaleur extérieure*

Les augmentations importantes de la température corporelle peuvent potentiellement accélérer l'absorption du fentanyl. C'est pourquoi les patients fébriles doivent être surveillés à la recherche d'effets indésirables des opioïdes. Il ne faut pas exposer le site d'application du patch à des sources extérieures de chaleur, par exemple sauna.

#### *Patients âgés*

Les résultats des études menées après l'administration intraveineuse de 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 au principe actif que les patients plus jeunes. Cependant, les études menées avec le dispositif transdermique de fentanyl chez des patients âgés montrent que la pharmacocinétique du fentanyl ne diffère pas significativement de celle observée chez les patients jeunes, même si les concentrations sériques sont généralement plus élevées. Chez les patients âgés ou cachectiques, il faut assurer une surveillance soignée et réduire la dose, si nécessaire.

#### *Utilisation chez l'enfant*

L'expérience acquise chez les enfants de moins de 12 ans étant limitée, il ne faut utiliser *Fentanyl-ratiopharm* dans cette tranche d'âge qu'après une évaluation soignée du rapport bénéfice/risque.

#### *Allaitement*

Le fentanyl étant excrété dans le lait maternel, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par *Fentanyl-ratiopharm* (voir aussi rubrique 4.6).

#### *Myasthénie*

Des réactions (myo)cloniques non épileptiques sont possibles. La prudence s'impose lors du traitement des patients présentant une myasthénie.

#### *Interactions*

L'utilisation avec les dérivés de l'acide barbiturique, la buprénorphine, la nalbuphine et la pentazocine doit généralement être évitée (voir rubrique 4.5).

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

L'utilisation concomitante de dérivés de l'acide barbiturique doit être évitée, car elle risque d'augmenter l'effet dépressif respiratoire du fentanyl.

L'utilisation concomitante de buprénorphine, nalbuphine ou pentazocine n'est pas recommandée. Elles ont une forte affinité avec les récepteurs opioïdes ayant une activité intrinsèque relativement faible et donc diminuent partiellement l'effet analgésique du fentanyl et peuvent induire un syndrome de sevrage chez les patients dépendant des opioïdes (voir aussi rubrique 4.4).

L'utilisation concomitante d'autres produits exerçant un effet dépressif sur le SNC peut induire des effets additifs dépressifs et une hypoventilation, une hypotension ainsi qu'une sédation profonde, voire un coma. Les substances qui ont un effet dépressif sur le SNC sont les suivantes :

- les opioïdes
- les anxiolytiques et tranquillisants
- les hypnotiques
- les produits pour anesthésie générale

- les phénothiazines
- les myorelaxants squelettiques
- les antihistaminiques sédatifs
- les boissons alcoolisées.

En conséquence, l'usage concomitant des médicaments susmentionnés exige une surveillance du patient.

Les IMAO augmentent l'effet des analgésiques opioïdes, en particulier en cas d'insuffisance cardiaque. Le fentanyl ne doit donc pas être utilisé dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par des IMAO.

Le fentanyl, principe actif ayant une clairance élevée, est rapidement et largement métabolisé, essentiellement par l'iso-enzyme CYP3A4. L'administration d'itraconazole (un puissant inhibiteur de l'iso-enzyme CYP3A4) à raison de 200 mg/jour par voie orale pendant 4 jours n'a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique du fentanyl intraveineux. Chez quelques sujets, les concentrations plasmatiques ont toutefois augmenté. L'administration orale de ritonavir (l'un des plus puissants inhibiteurs de la CYP3A4) a réduit de deux tiers la clairance du fentanyl intraveineux et doublé sa demi-vie. L'utilisation simultanée d'inhibiteurs puissants de la CYP3A4 (par exemple ritonavir) et de fentanyl transdermique peut aboutir à une augmentation des concentrations plasmatiques de fentanyl. Ce phénomène peut accentuer ou prolonger non seulement ses effets thérapeutiques mais aussi ses effets indésirables, ce qui peut provoquer une dépression respiratoire sévère. Dans ces situations, il faut intensifier les soins et la surveillance des patients. L'utilisation concomitante du ritonavir ou d'autres inhibiteurs puissants de la CYP3A4 et du fentanyl transdermique n'est pas recommandée, à moins que le patient soit sous étroite surveillance.

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

La sécurité d'emploi du fentanyl pendant la grossesse n'a pas été établie. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Le fentanyl ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

Un traitement prolongé pendant la grossesse risque de provoquer un syndrome de sevrage chez le nourrisson.

Il est déconseillé d'utiliser du fentanyl pendant le travail et l'accouchement (y compris par césarienne) car le fentanyl franchit la barrière placentaire et peut provoquer une dépression respiratoire chez le nouveau-né.

Le fentanyl est excrété dans le lait maternel et peut provoquer une sédation et une dépression respiratoire chez le nourrisson allaité. L'allaitement doit donc être interrompu pendant au moins 72 heures après le retrait de *Fentanyl-ratiopharm*. (voir aussi rubrique 4.4)

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

*Fentanyl-ratiopharm* perturbe considérablement l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Ce risque est particulièrement élevé au début du traitement, lors des changements de dose et en cas de consommation concomitante d'alcool ou de tranquillisants. Les patients dont l'état est stabilisé sous traitement à une posologie donnée ne sont pas toujours soumis à des restrictions. Les patients doivent donc demander à leur médecin s'ils peuvent ou non conduire et utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

La fréquence des réactions indésirables est définie comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ )

L'effet indésirable le plus grave du fentanyl est la dépression respiratoire.

#### *Affections cardiaques*

Peu fréquent : tachycardie, bradycardie.

Rare : arythmie.

#### *Affections du système nerveux*

Très fréquent : céphalées, sensations vertigineuses.

Peu fréquent : tremblement, paresthésies, anomalies du langage.

Très rare : ataxie, crises convulsives (y compris crises cloniques et crises de grand mal).

#### *Affections oculaires*

Très rare : amblyopie.

#### *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*

Peu fréquent : dyspnée, hypoventilation.

Très rare : dépression respiratoire, apnée.

#### *Affections gastro-intestinales*

Très fréquent : nausées, vomissements, constipation.

Fréquent : sécheresse de la bouche, dyspepsie.

Peu fréquent : diarrhée.

Rare : hoquet.

Très rare : flatulences douloureuses, iléus.

#### *Affections du rein et des voies urinaires*

Peu fréquent : rétention d'urine.

Très rare : cystalgie, oligurie.

#### *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

Très fréquent : sueurs, prurit.

Fréquent : réactions cutanées au site d'application.

Peu fréquent : exanthème, érythème.

Le rash, l'érythème et le prurit disparaissent généralement en l'espace d'une journée après le retrait du patch.

#### *Affections vasculaires*

Peu fréquent : hypertension, hypotension.

Rare : vasodilatation.

#### *Troubles généraux*

Rare : œdèmes, sensation de froid.

#### *Affections du système immunitaire*

Très rare : anaphylaxie.

#### *Affections psychiatriques*

Très fréquent : somnolence.

Fréquent : sédation, nervosité, perte de l'appétit

Peu fréquent : euphorie, amnésie, insomnie, hallucinations, agitation.

Très rare : idées délirantes, états d'excitation, asthénie, dépression, anxiété, confusion, troubles sexuels, syndrome de sevrage.

#### *Autres effets indésirables*

Pas d'informations (impossible à évaluer à la lumière des données disponibles): L'usage prolongé du fentanyl peut conduire à l'apparition d'une accoutumance et d'une dépendance physique et psychique. Après le relais par *Fentanyl-ratiopharm* d'autres analgésiques opioïdes ou après l'arrêt brutal du traitement, les patients peuvent présenter le syndrome de sevrage des

opioïdes (avec par exemple les symptômes suivants : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété et frissons).

## **4.9 Surdosage**

### *Symptômes*

Les symptômes d'un surdosage en fentanyl consistent en une accentuation de ses effets pharmacologiques, par exemple léthargie, coma, dépression respiratoire avec respiration de Cheyne-Stokes et/ou cyanose. On peut aussi noter une hypothermie, une diminution du tonus musculaire, une bradycardie et une hypotension. La toxicité se traduit par les signes suivants : sédation profonde, ataxie, myosis, convulsions et dépression respiratoire, laquelle est le principal symptôme.

### *Traitement*

Pour le traitement de la dépression respiratoire, il faut prendre des mesures immédiates, notamment retirer le patch et stimuler le patient physiquement ou verbalement. Ces actions peuvent être suivies par l'administration d'un antagoniste spécifique des opioïdes tel que la naloxone.

Chez l'adulte, il est recommandé d'utiliser une dose initiale de 0,4-2 mg de chlorhydrate de naloxone par voie intraveineuse. Au besoin, la même dose peut être administrée toutes les 2 ou 3 minutes ou être administrée en perfusion continue à raison de 2 mg dans 500 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de solution à 50 mg de glucose par ml (5 %). Le débit de la perfusion doit être ajusté en fonction des injections précédentes en bolus et de la réponse individuelle du patient. Si l'administration intraveineuse est impossible, le chlorhydrate de naloxone peut aussi être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée. L'effet apparaît plus lentement après administration intramusculaire ou sous-cutanée qu'après administration intraveineuse. L'effet dure plus longtemps après administration intramusculaire qu'intraveineuse. La dépression respiratoire provoquée par un surdosage peut persister plus longtemps que l'effet de l'antagoniste des opioïdes. La neutralisation de l'effet antalgique peut susciter des douleurs aiguës et une libération de catécholamines. Si l'état clinique du patient l'exige, il faut le transférer en unité de soins intensifs. En cas d'hypotension sévère ou persistante, il faut envisager la possibilité d'une hypovolémie et traiter le patient par un apport liquidien parentéral approprié.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

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

Le fentanyl est un analgésique opioïde qui interagit principalement sur les récepteurs  $\mu$ . Ses principaux effets thérapeutiques sont analgésiques et sédatifs. Les concentrations sériques de fentanyl qui induisent un effet analgésique minimal chez les patients non traités antérieurement par des opioïdes fluctuent entre 0,3 et 1,5 ng/ml ; la fréquence des effets indésirables augmente lorsque les concentrations plasmatiques dépassent 2 ng/ml.

La concentration minimale efficace de fentanyl et la concentration provoquant des réactions indésirables augmentent avec le développement d'une accoutumance. La tendance au développement d'une accoutumance est extrêmement variable suivant les individus.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Après l'application de *Fentanyl-ratiopharm*, le fentanyl est absorbé de façon continue à travers la peau sur une période de 72 heures. Grâce à la matrice de polymère et à la diffusion du fentanyl au travers des couches cutanées, la vitesse de libération reste relativement constante.

### *Absorption*

Après la première application de *Fentanyl-ratiopharm*, 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 de l'intervalle de 72 heures entre l'application de deux patchs successifs. Les concentrations sériques de fentanyl atteintes dépendent de la taille du dispositif transdermique. Dans toutes les situations pratiques, la concentration sérique d'équilibre est atteinte après la deuxième application de 72 heures et se maintient pendant les applications ultérieures d'un patch de même taille.

### *Distribution*

Le taux de liaison du fentanyl aux protéines plasmatiques est de 84 %.

### *Biotransformation*

Le fentanyl est principalement métabolisé par le foie, par l'iso-enzyme CYP3A4. Son métabolite principal, le norfentanyl, est inactif.

### *Elimination*

Quand le traitement par *Fentanyl-ratiopharm* est arrêté, les concentrations sériques de fentanyl diminuent progressivement, en chutant d'environ 50 % en l'espace de 13-22 heures chez l'adulte et de 22-25 heures chez l'enfant. La poursuite de l'absorption du fentanyl à partir de la peau explique que la réduction des concentrations sériques soit plus lente qu'après une perfusion intraveineuse.

Environ 75 % du fentanyl sont excrétés dans les urines, essentiellement sous la forme de métabolites, avec moins de 10 % sous la forme active inchangée. Environ 9 % de la dose sont retrouvés dans les selles, essentiellement sous forme métabolisée.

### *Pharmacocinétique dans des situations cliniques particulières*

Chez les patients âgés et affaiblis, l'élimination du fentanyl peut être réduite, ce qui conduit à un allongement de la demi-vie terminale. En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, l'élimination du fentanyl peut être altérée en raison des modifications des protéines plasmatiques et de la clairance métabolique, ce qui aboutit à une augmentation des concentrations sériques.

## **5.3 Données de sécurité précliniques**

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

Les études animales ont montré une réduction de la fertilité et une augmentation de la mortalité fœtale chez le rat. Cependant, aucun effet tératogène n'a été démontré.

Aucune étude de cancérogénicité à long terme n'a été réalisée.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### *Couche adhésive*

Couche adhésive en polyacrylate

#### *Dos du dispositif*

Feuille de polypropylène

Encre d'impression bleue

#### *Couche antiadhésive*

Film de téréphtalate de polyéthylène (siliconé)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

18 mois

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Chaque dispositif transdermique est conditionné dans un sachet séparé. Le feuillet composite comprend les couches suivantes, de l'extérieur vers l'intérieur : papier Kraft enrobé, feuille de polyéthylène de basse densité, feuille d'aluminium et Surlyn (copolymère thermoplastique d'éthylène/acide méthacrylique).

Boîtes de 3, 5, 10 ou 20 dispositifs transdermiques

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Des quantités élevées de fentanyl restent dans les dispositifs transdermiques même après l'emploi. Il faut plier les dispositifs utilisés avec les faces adhésives vers l'intérieur et les jeter ou, de préférence, les rapporter à la pharmacie. Tout médicament inutilisé doit être jeté ou rapporté à la pharmacie.

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

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[A compléter au niveau national]

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

[A compléter au niveau national]

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

{MM/AAAA}

[A compléter au niveau national]

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

*Fentanyl-ratiopharm 50 µg/h TTS* et autres noms (voir Annexe I)

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dispositif libère 50 microgrammes de fentanyl par heure. Chaque dispositif de 15 cm<sup>2</sup> contient 8,25 mg de fentanyl.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispositif transdermique

Dispositif transparent et incolore avec la mention «fentanyl 50 µg/h» en bleu sur le dos du film protecteur.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Ce produit est indiqué pour le traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

La posologie est individuelle et basée sur les traitements opioïdes antérieurs du patient et tient compte:

- de la possibilité d'apparition d'une accoutumance,
- de l'état général actuel, de l'état médical du patient, et
- du degré de sévérité de la maladie.

La dose requise de fentanyl est ajustée individuellement et doit être évaluée régulièrement après chaque administration.

#### *Patients recevant pour la première fois un traitement par opioïdes*

Des patchs libérant 12,5 microgrammes par heure sont disponibles et doivent être utilisés pour l'initiation du traitement. Chez les patients très âgés ou faibles, il est déconseillé d'entreprendre un traitement par opioïdes en utilisant *Fentanyl-ratiopharm*, en raison de leur sensibilité connue aux traitements par opioïdes. Dans ces cas, il est préférable d'initier le traitement avec de faibles doses de morphine à libération immédiate et de prescrire *Fentanyl-ratiopharm* après détermination de la posologie optimale.

#### *Patients antérieurement traités par des opioïdes*

Lorsque l'on remplace un traitement par opioïdes oraux ou parentéraux par un traitement par le fentanyl, la dose initiale de fentanyl doit être calculée comme suit :

1. la quantité d'analgésiques qui a été nécessaire au cours des 24 dernières heures doit être déterminée.
2. la somme ainsi obtenue doit être convertie en la dose orale correspondante de morphine, à l'aide du Tableau 1.

3. la dose correspondante de fentanyl doit être déterminée comme suit :
- à l'aide du Tableau 2 pour les patients nécessitant une rotation des opioïdes (rapport de conversion de la morphine orale au fentanyl transdermique égal à 150:1)
  - à l'aide du Tableau 3 pour les patients dont le traitement par opioïde est stable et bien toléré (rapport de conversion de la morphine orale au fentanyl transdermique égal à 100:1)

**Tableau 1: Tableau des doses équianalgésique des différents opioïdes**

Toutes les doses indiquées dans ce tableau sont équivalentes, en termes d'effet analgésique, à 10 mg de morphine par voie parentérale.

Substance active	Doses équianalgésiques (mg)	
	Voie parentérale (IM)	Voie orale
Morphine	10	30-40
Hydromorphone	1,5	7,5
Oxycodone	10-15	20-30
Méthadone	10	20
Lévorphanol	2	4
Oxymorphone	1	10 (voie rectale)
Diamorphine	5	60
Péthidine	75	-
Codéine	-	200
Buprénorphine	0,4	0,8 (voie sublinguale)
Cétobémidone	10	20-30

**Tableau 2 : Dose initiale recommandée de fentanyl transdermique en fonction de la dose orale journalière de morphine**

(pour les patients nécessitant une rotation des opioïdes)

Dose orale de morphine (mg/24 h)	Libération transdermique de fentanyl (microgrammes/h)
< 44	12,5
45-134	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

**Table 3: Dose initiale recommandée de fentanyl transdermique en fonction de la dose orale journalière de morphine**

(pour les patients dont le traitement par opioïde est stable et bien toléré)

Dose orale de morphine (mg/24 h)	Libération transdermique de fentanyl (microgrammes/h)
< 60	12.5
60-89	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

En associant plusieurs dispositifs transdermiques, une libération de plus de 100 microgrammes de fentanyl par heure peut être obtenue.

L'évaluation initiale de l'effet analgésique maximal de *Fentanyl-ratiopharm* doit être réalisée 24 heures après la pose du patch. En effet, les concentrations sériques de fentanyl augmentent progressivement pendant les 24 premières heures suivant l'application du patch.

Au cours des 12 premières heures suivant le remplacement par *Fentanyl-ratiopharm*, le patient continue à recevoir l'analgésique précédemment prescrit, à la même dose. Pendant les 12 heures suivantes, cet analgésique est administré selon les besoins.

#### *Ajustement de la dose et traitement d'entretien*

Le patch doit être remplacé toutes les 72 heures. La dose est à ajuster au cas par cas jusqu'à l'obtention d'une analgésie efficace. Pour les patients chez lesquels l'effet analgésique diminue fortement dans la période allant de 48 à 72 heures après l'application, il peut être nécessaire de renouveler le patch de fentanyl au bout de 48 heures.

Des dispositifs libérant 12,5 microgrammes/heure sont disponibles et sont adaptés à l'ajustement de la dose, pour des posologies faibles. Si l'effet analgésique est insuffisant à la fin de la période initiale d'application, il est possible d'augmenter la dose au bout de 3 jours jusqu'à l'obtention de l'effet désiré pour chaque patient. Normalement, les autres ajustements posologiques doivent être effectués par paliers de 25 microgrammes/heure, bien qu'il faille tenir compte des besoins en analgésiques supplémentaires et de l'intensité de la douleur du patient.

Les patients peuvent avoir besoin, par moments, de doses supplémentaires d'un analgésique à courte durée d'action, en cas de douleur paroxystique.

Des méthodes analgésiques supplémentaires ou différentes ou l'administration d'opioïdes différents doivent être envisagées quand la dose de *Fentanyl-ratiopharm* dépasse 300 microgrammes/heure.

Des symptômes de sevrage ont été signalés après relais d'un traitement prolongé par la morphine par du fentanyl transdermique, malgré une bonne efficacité analgésique. S'il apparaît des symptômes de sevrage, il est recommandé de les traiter par de faibles doses de morphine de courte durée d'action.

#### *Modification ou arrêt du traitement*

S'il s'avère nécessaire d'arrêter le traitement par fentanyl transdermique, le remplacement par d'autres opioïdes doit être progressif en commençant par une dose faible et en augmentant progressivement les doses. En effet, les taux de fentanyl diminuent progressivement après le retrait du patch et il faut au moins 17 heures pour que la concentration sérique de fentanyl diminue de 50 %. En règle générale, il faut arrêter progressivement le traitement analgésique opioïde afin d'éviter les symptômes de sevrage (nausées, vomissements, diarrhée, anxiété et tremblement musculaire). Les tables de conversion 2 et 3 ne doivent pas être utilisées pour le passage d'un traitement par fentanyl-ratiopharm à la morphine.

#### *Mode d'administration*

Immédiatement après avoir extrait le patch du sachet et avoir décollé la couche antiadhésive, appliquer le dispositif transdermique sur une région glabre de la peau du haut du corps (thorax, dos, partie supérieure du bras). Pour éliminer les poils, utiliser des ciseaux et non pas un rasoir. Avant l'application, laver soigneusement la peau à l'eau propre (sans produits nettoyants) et la sécher parfaitement. Appliquer ensuite le dispositif transdermique en appuyant légèrement la paume de la main pendant environ 30 secondes. La zone cutanée sur laquelle le patch est

appliqué ne doit présenter ni microlésions (par exemple dues à une radiothérapie ou au rasage), ni irritation.

Comme le dispositif transdermique est protégé par un film externe postérieur imperméable, il peut être porté sous la douche.

Il est parfois nécessaire d'assurer une fixation supplémentaire du patch.

Si la dose est progressivement augmentée, la surface active requise peut atteindre une valeur au-delà de laquelle une augmentation supplémentaire n'est plus possible

#### *Durée d'administration*

Il faut renouveler le patch au bout de 72 heures. S'il s'avère nécessaire de le renouveler plus rapidement chez un patient donné, il faut attendre au moins 48 heures pour le renouvellement faute de quoi les concentrations moyennes de fentanyl risquent de devenir excessives. Il faut changer de site d'application lors de chaque renouvellement du patch. Il faut respecter un intervalle de 7 jours avant d'appliquer un nouveau patch sur la même région de la peau. L'effet analgésique peut persister quelque temps après le retrait du dispositif transdermique.

S'il reste des traces du dispositif transdermique sur la peau après le retrait, on peut les éliminer en utilisant beaucoup de savon et d'eau. Ne jamais utiliser d'alcool ou d'autres solvants pour le nettoyage car ils risqueraient de pénétrer dans la peau en raison de l'effet du patch.

#### *Utilisation en pédiatrie*

L'expérience acquise chez l'enfant de moins de 12 ans est limitée. *Fentanyl-ratiopharm* ne doit pas être utilisé dans cette population.

#### *Utilisation chez les patients âgés*

Il faut surveiller étroitement les patients âgés et au besoin réduire la dose (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### *Insuffisance hépatique et rénale*

En cas d'insuffisance hépatique ou rénale, il faut assurer une surveillance soigneuse et au besoin réduire la dose (voir rubrique 4.4).

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.
- Douleur aiguë ou postopératoire, car l'ajustement de la dose est impossible lors d'une utilisation de courte durée.
- Perturbation grave du système nerveux central.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Ce produit doit uniquement être utilisé dans le cadre d'un traitement intégré de la douleur, comprenant une évaluation médicale, sociale et psychologique appropriée.

Le traitement par *Fentanyl-ratiopharm* doit toujours être instauré par un médecin expérimenté, connaissant bien la pharmacocinétique des dispositifs transdermiques de fentanyl et le risque d'hypoventilation grave.

Quand un patient a présenté un événement indésirable grave, il faut le surveiller pendant 24 heures après le retrait du dispositif transdermique à cause de la demi-vie du fentanyl (voir rubrique 5.2).

Dans les douleurs chroniques non cancéreuses, il est préférable d'initier le traitement avec un opioïde fort à libération immédiate (par exemple la morphine) et de prescrire le dispositif transdermique de fentanyl après détermination de l'efficacité et de la dose optimale de l'opioïde fort.

Ne pas découper le dispositif transdermique car il n'existe aucune information sur la qualité, l'efficacité et la tolérance des fragments de patches.

Si le patient a besoin de doses dépassant 500 mg d'équivalent de morphine, il est recommandé de réévaluer le traitement par opioïde.

Les effets indésirables les plus fréquents après l'administration des doses usuelles sont somnolence, confusion mentale, nausées, vomissements et constipation. Les premiers de ces symptômes sont transitoires et il faut en rechercher la cause s'ils persistent. Par contre, la constipation ne disparaît pas si le traitement est poursuivi. Tous ces effets étant prévisibles, ils doivent être anticipés, en particulier la constipation, afin d'optimiser le traitement. Il est souvent nécessaire d'administrer un traitement correctif (voir rubrique 4.8).

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

#### *Douleur paroxystique*

Les études montrent que presque tous les patients ont besoin, en plus du traitement par le patch de fentanyl, d'un traitement complémentaire par des médicaments à libération immédiate, pour traiter les douleurs paroxystiques.

#### *Dépression respiratoire*

Comme avec tous les opioïdes forts, certains patients peuvent présenter une dépression respiratoire sous traitement par *Fentanyl-ratiopharm* et les patients doivent être surveillés à la recherche de cet effet. La dépression respiratoire peut persister après le retrait du patch.

L'incidence de la dépression respiratoire augmente avec la dose de fentanyl. Les substances agissant sur le SNC peuvent aggraver la dépression respiratoire (voir rubrique 4.5).

En cas de dépression respiratoire préexistante, le fentanyl doit être utilisé avec prudence et à des doses réduites.

#### *Maladie pulmonaire chronique*

En cas de maladie pulmonaire chronique, obstructive ou autre, le fentanyl peut induire des réactions indésirables plus graves ; chez ces patients, les opioïdes peuvent diminuer la stimulation respiratoire et augmenter la résistance des voies respiratoires.

#### *Dépendance médicamenteuse*

Une accoutumance et une dépendance physique et psychique peuvent apparaître après l'administration répétée d'opioïdes, mais ces phénomènes sont rares dans le cadre du traitement des douleurs cancéreuses.

#### *Augmentation de la pression intracrânienne*

*Fentanyl-ratiopharm* doit être utilisé avec prudence chez les patients risquant d'être particulièrement sensibles aux effets intracrâniens du CO<sub>2</sub>, par exemple les patients présentant des signes d'augmentation de la pression intracrânienne, des troubles de la conscience ou un coma.

#### *Cardiopathies*

Les opioïdes peuvent provoquer une hypotension, en particulier en cas d'hypovolémie. La prudence est donc de rigueur lors du traitement des patients présentant une hypotension et/ou une hypovolémie. Le fentanyl peut induire une bradycardie. *Fentanyl-ratiopharm* doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des bradyrythmies.

#### *Insuffisance hépatique*

Comme le fentanyl est transformé en métabolites inactifs dans le foie, son élimination risque d'être retardée en cas de pathologie hépatique. En cas d'insuffisance hépatique, il faut surveiller soigneusement les patients et réduire la dose, si nécessaire.

#### *Insuffisance rénale*

Moins de 10 % du fentanyl est excrété sous forme inchangée par les reins et, contrairement à la morphine, on ne connaît pas de métabolites actifs éliminés par voie rénale. Les résultats obtenus

avec le fentanyl intraveineux chez des patients souffrant d'insuffisance rénale suggèrent que le volume de distribution du fentanyl peut être modifié par la dialyse. Ceci peut affecter les concentrations sériques. Le traitement de patients présentant une insuffisance rénale par du fentanyl transdermique doit s'accompagner d'une surveillance soignée à la recherche de signes de toxicité du fentanyl et une réduction posologique doit être envisagée si nécessaire.

#### *Patients fébriles/exposés à une chaleur extérieure*

Les augmentations importantes de la température corporelle peuvent potentiellement accélérer l'absorption du fentanyl. C'est pourquoi les patients fébriles doivent être surveillés à la recherche d'effets indésirables des opioïdes. Il ne faut pas exposer le site d'application du patch à des sources extérieures de chaleur, par exemple sauna.

#### *Patients âgés*

Les résultats des études menées après l'administration intraveineuse de 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 au principe actif que les patients plus jeunes. Cependant, les études menées avec le dispositif transdermique de fentanyl chez des patients âgés montrent que la pharmacocinétique du fentanyl ne diffère pas significativement de celle observée chez les patients jeunes, même si les concentrations sériques sont généralement plus élevées. Chez les patients âgés ou cachectiques, il faut assurer une surveillance soignée et réduire la dose, si nécessaire.

#### *Utilisation chez l'enfant*

L'expérience acquise chez les enfants de moins de 12 ans étant limitée, il ne faut utiliser *Fentanyl-ratiopharm* dans cette tranche d'âge qu'après une évaluation soignée du rapport bénéfice/risque.

#### *Allaitement*

Le fentanyl étant excrété dans le lait maternel, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par *Fentanyl-ratiopharm* (voir aussi rubrique 4.6).

#### *Myasthénie*

Des réactions (myo)cloniques non épileptiques sont possibles. La prudence s'impose lors du traitement des patients présentant une myasthénie.

#### *Interactions*

L'utilisation avec les dérivés de l'acide barbiturique, la buprénorphine, la nalbuphine et la pentazocine doit généralement être évitée (voir rubrique 4.5).

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

L'utilisation concomitante de dérivés de l'acide barbiturique doit être évitée, car elle risque d'augmenter l'effet dépressif respiratoire du fentanyl.

L'utilisation concomitante de buprénorphine, nalbuphine ou pentazocine n'est pas recommandée. Elles ont une forte affinité avec les récepteurs opioïdes ayant une activité intrinsèque relativement faible et donc diminuent partiellement l'effet analgésique du fentanyl et peuvent induire un syndrome de sevrage chez les patients dépendant des opioïdes (voir aussi rubrique 4.4).

L'utilisation concomitante d'autres produits exerçant un effet dépressif sur le SNC peut induire des effets additifs dépressifs et une hypoventilation, une hypotension ainsi qu'une sédation profonde, voire un coma. Les substances qui ont un effet dépressif sur le SNC sont les suivantes :

- les opioïdes
- les anxiolytiques et tranquillisants
- les hypnotiques
- les produits pour anesthésie générale

- les phénothiazines
- les myorelaxants squelettiques
- les antihistaminiques sédatifs
- les boissons alcoolisées.

En conséquence, l'usage concomitant des médicaments susmentionnés exige une surveillance du patient.

Les IMAO augmentent l'effet des analgésiques opioïdes, en particulier en cas d'insuffisance cardiaque. Le fentanyl ne doit donc pas être utilisé dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par des IMAO.

Le fentanyl, principe actif ayant une clairance élevée, est rapidement et largement métabolisé, essentiellement par l'iso-enzyme CYP3A4. L'administration d'itraconazole (un puissant inhibiteur de l'iso-enzyme CYP3A4) à raison de 200 mg/jour par voie orale pendant 4 jours n'a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique du fentanyl intraveineux. Chez quelques sujets, les concentrations plasmatiques ont toutefois augmenté. L'administration orale de ritonavir (l'un des plus puissants inhibiteurs de la CYP3A4) a réduit de deux tiers la clairance du fentanyl intraveineux et doublé sa demi-vie. L'utilisation simultanée d'inhibiteurs puissants de la CYP3A4 (par exemple ritonavir) et de fentanyl transdermique peut aboutir à une augmentation des concentrations plasmatiques de fentanyl. Ce phénomène peut accentuer ou prolonger non seulement ses effets thérapeutiques mais aussi ses effets indésirables, ce qui peut provoquer une dépression respiratoire sévère. Dans ces situations, il faut intensifier les soins et la surveillance des patients. L'utilisation concomitante du ritonavir ou d'autres inhibiteurs puissants de la CYP3A4 et du fentanyl transdermique n'est pas recommandée, à moins que le patient soit sous étroite surveillance.

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

La sécurité d'emploi du fentanyl pendant la grossesse n'a pas été établie. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Le fentanyl ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

Un traitement prolongé pendant la grossesse risque de provoquer un syndrome de sevrage chez le nourrisson.

Il est déconseillé d'utiliser du fentanyl pendant le travail et l'accouchement (y compris par césarienne) car le fentanyl franchit la barrière placentaire et peut provoquer une dépression respiratoire chez le nouveau-né.

Le fentanyl est excrété dans le lait maternel et peut provoquer une sédation et une dépression respiratoire chez le nourrisson allaité. L'allaitement doit donc être interrompu pendant au moins 72 heures après le retrait de *Fentanyl-ratiopharm*. (voir aussi rubrique 4.4)

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

*Fentanyl-ratiopharm* perturbe considérablement l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Ce risque est particulièrement élevé au début du traitement, lors des changements de dose et en cas de consommation concomitante d'alcool ou de tranquillisants. Les patients dont l'état est stabilisé sous traitement à une posologie donnée ne sont pas toujours soumis à des restrictions. Les patients doivent donc demander à leur médecin s'ils peuvent ou non conduire et utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

La fréquence des réactions indésirables est définie comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ )

L'effet indésirable le plus grave du fentanyl est la dépression respiratoire.

#### *Affections cardiaques*

Peu fréquent : tachycardie, bradycardie.

Rare : arythmie.

#### *Affections du système nerveux*

Très fréquent : céphalées, sensations vertigineuses.

Peu fréquent : tremblement, paresthésies, anomalies du langage.

Très rare : ataxie, crises convulsives (y compris crises cloniques et crises de grand mal).

#### *Affections oculaires*

Très rare : amblyopie.

#### *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*

Peu fréquent : dyspnée, hypoventilation.

Très rare : dépression respiratoire, apnée.

#### *Affections gastro-intestinales*

Très fréquent : nausées, vomissements, constipation.

Fréquent : sécheresse de la bouche, dyspepsie.

Peu fréquent : diarrhée.

Rare : hoquet.

Très rare : flatulences douloureuses, iléus.

#### *Affections du rein et des voies urinaires*

Peu fréquent : rétention d'urine.

Très rare : cystalgie, oligurie.

#### *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

Très fréquent : sueurs, prurit.

Fréquent : réactions cutanées au site d'application.

Peu fréquent : exanthème, érythème.

Le rash, l'érythème et le prurit disparaissent généralement en l'espace d'une journée après le retrait du patch.

#### *Affections vasculaires*

Peu fréquent : hypertension, hypotension.

Rare : vasodilatation.

#### *Troubles généraux*

Rare : œdèmes, sensation de froid.

#### *Affections du système immunitaire*

Très rare : anaphylaxie.

#### *Affections psychiatriques*

Très fréquent : somnolence.

Fréquent : sédation, nervosité, perte de l'appétit

Peu fréquent : euphorie, amnésie, insomnie, hallucinations, agitation.

Très rare : idées délirantes, états d'excitation, asthénie, dépression, anxiété, confusion, troubles sexuels, syndrome de sevrage.

#### *Autres effets indésirables*

Pas d'informations (impossible à évaluer à la lumière des données disponibles): L'usage prolongé du fentanyl peut conduire à l'apparition d'une accoutumance et d'une dépendance physique et psychique. Après le relais par *Fentanyl-ratiopharm* d'autres analgésiques opioïdes ou après l'arrêt brutal du traitement, les patients peuvent présenter le syndrome de sevrage des

opioïdes (avec par exemple les symptômes suivants : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété et frissons).

## **4.9 Surdosage**

### *Symptômes*

Les symptômes d'un surdosage en fentanyl consistent en une accentuation de ses effets pharmacologiques, par exemple léthargie, coma, dépression respiratoire avec respiration de Cheyne-Stokes et/ou cyanose. On peut aussi noter une hypothermie, une diminution du tonus musculaire, une bradycardie et une hypotension. La toxicité se traduit par les signes suivants : sédation profonde, ataxie, myosis, convulsions et dépression respiratoire, laquelle est le principal symptôme.

### *Traitement*

Pour le traitement de la dépression respiratoire, il faut prendre des mesures immédiates, notamment retirer le patch et stimuler le patient physiquement ou verbalement. Ces actions peuvent être suivies par l'administration d'un antagoniste spécifique des opioïdes tel que la naloxone.

Chez l'adulte, il est recommandé d'utiliser une dose initiale de 0,4-2 mg de chlorhydrate de naloxone par voie intraveineuse. Au besoin, la même dose peut être administrée toutes les 2 ou 3 minutes ou être administrée en perfusion continue à raison de 2 mg dans 500 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de solution à 50 mg de glucose par ml (5 %). Le débit de la perfusion doit être ajusté en fonction des injections précédentes en bolus et de la réponse individuelle du patient. Si l'administration intraveineuse est impossible, le chlorhydrate de naloxone peut aussi être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée. L'effet apparaît plus lentement après administration intramusculaire ou sous-cutanée qu'après administration intraveineuse. L'effet dure plus longtemps après administration intramusculaire qu'intraveineuse. La dépression respiratoire provoquée par un surdosage peut persister plus longtemps que l'effet de l'antagoniste des opioïdes. La neutralisation de l'effet antalgique peut susciter des douleurs aiguës et une libération de catécholamines. Si l'état clinique du patient l'exige, il faut le transférer en unité de soins intensifs. En cas d'hypotension sévère ou persistante, il faut envisager la possibilité d'une hypovolémie et traiter le patient par un apport liquidien parentéral approprié.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

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

Le fentanyl est un analgésique opioïde qui interagit principalement sur les récepteurs  $\mu$ . Ses principaux effets thérapeutiques sont analgésiques et sédatifs. Les concentrations sériques de fentanyl qui induisent un effet analgésique minimal chez les patients non traités antérieurement par des opioïdes fluctuent entre 0,3 et 1,5 ng/ml ; la fréquence des effets indésirables augmente lorsque les concentrations plasmatiques dépassent 2 ng/ml.

La concentration minimale efficace de fentanyl et la concentration provoquant des réactions indésirables augmentent avec le développement d'une accoutumance. La tendance au développement d'une accoutumance est extrêmement variable suivant les individus.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Après l'application de *Fentanyl-ratiopharm*, le fentanyl est absorbé de façon continue à travers la peau sur une période de 72 heures. Grâce à la matrice de polymère et à la diffusion du fentanyl au travers des couches cutanées, la vitesse de libération reste relativement constante.

### *Absorption*

Après la première application de *Fentanyl-ratiopharm*, 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 de l'intervalle de 72 heures entre l'application de deux patches successifs. Les concentrations sériques de fentanyl atteintes dépendent de la taille du dispositif transdermique. Dans toutes les situations pratiques, la concentration sérique d'équilibre est atteinte après la deuxième application de 72 heures et se maintient pendant les applications ultérieures d'un patch de même taille.

### *Distribution*

Le taux de liaison du fentanyl aux protéines plasmatiques est de 84 %.

### *Biotransformation*

Le fentanyl est principalement métabolisé par le foie, par l'iso-enzyme CYP3A4. Son métabolite principal, le norfentanyl, est inactif.

### *Elimination*

Quand le traitement par *Fentanyl-ratiopharm* est arrêté, les concentrations sériques de fentanyl diminuent progressivement, en chutant d'environ 50 % en l'espace de 13-22 heures chez l'adulte et de 22-25 heures chez l'enfant. La poursuite de l'absorption du fentanyl à partir de la peau explique que la réduction des concentrations sériques soit plus lente qu'après une perfusion intraveineuse.

Environ 75 % du fentanyl sont excrétés dans les urines, essentiellement sous la forme de métabolites, avec moins de 10 % sous la forme active inchangée. Environ 9 % de la dose sont retrouvés dans les selles, essentiellement sous forme métabolisée.

### *Pharmacocinétique dans des situations cliniques particulières*

Chez les patients âgés et affaiblis, l'élimination du fentanyl peut être réduite, ce qui conduit à un allongement de la demi-vie terminale. En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, l'élimination du fentanyl peut être altérée en raison des modifications des protéines plasmatiques et de la clairance métabolique, ce qui aboutit à une augmentation des concentrations sériques.

## **5.3 Données de sécurité précliniques**

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

Les études animales ont montré une réduction de la fertilité et une augmentation de la mortalité fœtale chez le rat. Cependant, aucun effet tératogène n'a été démontré.

Aucune étude de cancérogénicité à long terme n'a été réalisée.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### *Couche adhésive*

Couche adhésive en polyacrylate

#### *Dos du dispositif*

Feuille de polypropylène

Encre d'impression bleue

#### *Couche antiadhésive*

Film de téréphtalate de polyéthylène (siliconé)



## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

18 mois

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Chaque dispositif transdermique est conditionné dans un sachet séparé. Le feuillet composite comprend les couches suivantes, de l'extérieur vers l'intérieur : papier Kraft enrobé, feuille de polyéthylène de basse densité, feuille d'aluminium et Surlyn (copolymère thermoplastique d'éthylène/acide méthacrylique).

Boîtes de 3, 5, 10 ou 20 dispositifs transdermiques

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Des quantités élevées de fentanyl restent dans les dispositifs transdermiques même après l'emploi. Il faut plier les dispositifs utilisés avec les faces adhésives vers l'intérieur et les jeter ou, de préférence, les rapporter à la pharmacie. Tout médicament inutilisé doit être jeté ou rapporté à la pharmacie.

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

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[A compléter au niveau national]

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

[A compléter au niveau national]

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

{MM/AAAA}

[A compléter au niveau national]

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

*Fentanyl-ratiopharm 75 µg/h TTS* et autres noms (voir Annexe I)

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dispositif libère 75 microgrammes de fentanyl par heure. Chaque dispositif de 22,5 cm<sup>2</sup> contient 12,375 mg de fentanyl.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispositif transdermique

Dispositif transparent et incolore avec la mention «fentanyl 75 µg/h» en bleu sur le dos du film protecteur.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Ce produit est indiqué pour le traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

La posologie est individuelle et basée sur les traitements opioïdes antérieurs du patient et tient compte:

- de la possibilité d'apparition d'une accoutumance,
- de l'état général actuel, de l'état médical du patient, et
- du degré de sévérité de la maladie.

La dose requise de fentanyl est ajustée individuellement et doit être évaluée régulièrement après chaque administration.

#### *Patients recevant pour la première fois un traitement par opioïdes*

Des patchs libérant 12,5 microgrammes par heure sont disponibles et doivent être utilisés pour l'initiation du traitement. Chez les patients très âgés ou faibles, il est déconseillé d'entreprendre un traitement par opioïdes en utilisant *Fentanyl-ratiopharm*, en raison de leur sensibilité connue aux traitements par opioïdes. Dans ces cas, il est préférable d'initier le traitement avec de faibles doses de morphine à libération immédiate et de prescrire *Fentanyl-ratiopharm* après détermination de la posologie optimale.

#### *Patients antérieurement traités par des opioïdes*

Lorsque l'on remplace un traitement par opioïdes oraux ou parentéraux par un traitement par le fentanyl, la dose initiale de fentanyl doit être calculée comme suit :

1. la quantité d'analgésiques qui a été nécessaire au cours des 24 dernières heures doit être déterminée.
2. la somme ainsi obtenue doit être convertie en la dose orale correspondante de morphine, à l'aide du Tableau 1.

3. la dose correspondante de fentanyl doit être déterminée comme suit :
- à l'aide du Tableau 2 pour les patients nécessitant une rotation des opioïdes (rapport de conversion de la morphine orale au fentanyl transdermique égal à 150:1)
  - à l'aide du Tableau 3 pour les patients dont le traitement par opioïde est stable et bien toléré (rapport de conversion de la morphine orale au fentanyl transdermique égal à 100:1)

**Tableau 1: Tableau des doses équianalgésique des différents opioïdes**

Toutes les doses indiquées dans ce tableau sont équivalentes, en termes d'effet analgésique, à 10 mg de morphine par voie parentérale.

Substance active	Doses équianalgésiques (mg)	
	Voie parentérale (IM)	Voie orale
Morphine	10	30-40
Hydromorphone	1,5	7,5
Oxycodone	10-15	20-30
Méthadone	10	20
Lévorphanol	2	4
Oxymorphone	1	10 (voie rectale)
Diamorphine	5	60
Péthidine	75	-
Codéine	-	200
Buprénorphine	0,4	0,8 (voie sublinguale)
Cétobémidone	10	20-30

**Tableau 2 : Dose initiale recommandée de fentanyl transdermique en fonction de la dose orale journalière de morphine**

(pour les patients nécessitant une rotation des opioïdes)

Dose orale de morphine (mg/24 h)	Libération transdermique de fentanyl (microgrammes/h)
< 44	12,5
45-134	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

**Table 3: Dose initiale recommandée de fentanyl transdermique en fonction de la dose orale journalière de morphine**

(pour les patients dont le traitement par opioïde est stable et bien toléré)

Dose orale de morphine (mg/24 h)	Libération transdermique de fentanyl (microgrammes/h)
< 60	12.5
60-89	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

En associant plusieurs dispositifs transdermiques, une libération de plus de 100 microgrammes de fentanyl par heure peut être obtenue.

L'évaluation initiale de l'effet analgésique maximal de *Fentanyl-ratiopharm* doit être réalisée 24 heures après la pose du patch. En effet, les concentrations sériques de fentanyl augmentent progressivement pendant les 24 premières heures suivant l'application du patch.

Au cours des 12 premières heures suivant le remplacement par *Fentanyl-ratiopharm*, le patient continue à recevoir l'analgésique précédemment prescrit, à la même dose. Pendant les 12 heures suivantes, cet analgésique est administré selon les besoins.

#### *Ajustement de la dose et traitement d'entretien*

Le patch doit être remplacé toutes les 72 heures. La dose est à ajuster au cas par cas jusqu'à l'obtention d'une analgésie efficace. Pour les patients chez lesquels l'effet analgésique diminue fortement dans la période allant de 48 à 72 heures après l'application, il peut être nécessaire de renouveler le patch de fentanyl au bout de 48 heures.

Des dispositifs libérant 12,5 microgrammes/heure sont disponibles et sont adaptés à l'ajustement de la dose, pour des posologies faibles. Si l'effet analgésique est insuffisant à la fin de la période initiale d'application, il est possible d'augmenter la dose au bout de 3 jours jusqu'à l'obtention de l'effet désiré pour chaque patient. Normalement, les autres ajustements posologiques doivent être effectués par paliers de 25 microgrammes/heure, bien qu'il faille tenir compte des besoins en analgésiques supplémentaires et de l'intensité de la douleur du patient.

Les patients peuvent avoir besoin, par moments, de doses supplémentaires d'un analgésique à courte durée d'action, en cas de douleur paroxystique.

Des méthodes analgésiques supplémentaires ou différentes ou l'administration d'opioïdes différents doivent être envisagées quand la dose de *Fentanyl-ratiopharm* dépasse 300 microgrammes/heure.

Des symptômes de sevrage ont été signalés après relais d'un traitement prolongé par la morphine par du fentanyl transdermique, malgré une bonne efficacité analgésique. S'il apparaît des symptômes de sevrage, il est recommandé de les traiter par de faibles doses de morphine de courte durée d'action.

#### *Modification ou arrêt du traitement*

S'il s'avère nécessaire d'arrêter le traitement par fentanyl transdermique, le remplacement par d'autres opioïdes doit être progressif en commençant par une dose faible et en augmentant progressivement les doses. En effet, les taux de fentanyl diminuent progressivement après le retrait du patch et il faut au moins 17 heures pour que la concentration sérique de fentanyl diminue de 50 %. En règle générale, il faut arrêter progressivement le traitement analgésique opioïde afin d'éviter les symptômes de sevrage (nausées, vomissements, diarrhée, anxiété et tremblement musculaire). Les tables de conversion 2 et 3 ne doivent pas être utilisées pour le passage d'un traitement par fentanyl-ratiopharm à la morphine.

#### *Mode d'administration*

Immédiatement après avoir extrait le patch du sachet et avoir décollé la couche antiadhésive, appliquer le dispositif transdermique sur une région glabre de la peau du haut du corps (thorax, dos, partie supérieure du bras). Pour éliminer les poils, utiliser des ciseaux et non pas un rasoir. Avant l'application, laver soigneusement la peau à l'eau propre (sans produits nettoyants) et la sécher parfaitement. Appliquer ensuite le dispositif transdermique en appuyant légèrement la paume de la main pendant environ 30 secondes. La zone cutanée sur laquelle le patch est

appliqué ne doit présenter ni microlésions (par exemple dues à une radiothérapie ou au rasage), ni irritation.

Comme le dispositif transdermique est protégé par un film externe postérieur imperméable, il peut être porté sous la douche.

Il est parfois nécessaire d'assurer une fixation supplémentaire du patch.

Si la dose est progressivement augmentée, la surface active requise peut atteindre une valeur au-delà de laquelle une augmentation supplémentaire n'est plus possible

#### *Durée d'administration*

Il faut renouveler le patch au bout de 72 heures. S'il s'avère nécessaire de le renouveler plus rapidement chez un patient donné, il faut attendre au moins 48 heures pour le renouvellement faute de quoi les concentrations moyennes de fentanyl risquent de devenir excessives. Il faut changer de site d'application lors de chaque renouvellement du patch. Il faut respecter un intervalle de 7 jours avant d'appliquer un nouveau patch sur la même région de la peau. L'effet analgésique peut persister quelque temps après le retrait du dispositif transdermique.

S'il reste des traces du dispositif transdermique sur la peau après le retrait, on peut les éliminer en utilisant beaucoup de savon et d'eau. Ne jamais utiliser d'alcool ou d'autres solvants pour le nettoyage car ils risqueraient de pénétrer dans la peau en raison de l'effet du patch.

#### *Utilisation en pédiatrie*

L'expérience acquise chez l'enfant de moins de 12 ans est limitée. *Fentanyl-ratiopharm* ne doit pas être utilisé dans cette population.

#### *Utilisation chez les patients âgés*

Il faut surveiller étroitement les patients âgés et au besoin réduire la dose (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### *Insuffisance hépatique et rénale*

En cas d'insuffisance hépatique ou rénale, il faut assurer une surveillance soigneuse et au besoin réduire la dose (voir rubrique 4.4).

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.
- Douleur aiguë ou postopératoire, car l'ajustement de la dose est impossible lors d'une utilisation de courte durée.
- Perturbation grave du système nerveux central.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Ce produit doit uniquement être utilisé dans le cadre d'un traitement intégré de la douleur, comprenant une évaluation médicale, sociale et psychologique appropriée.

Le traitement par *Fentanyl-ratiopharm* doit toujours être instauré par un médecin expérimenté, connaissant bien la pharmacocinétique des dispositifs transdermiques de fentanyl et le risque d'hypoventilation grave.

Quand un patient a présenté un événement indésirable grave, il faut le surveiller pendant 24 heures après le retrait du dispositif transdermique à cause de la demi-vie du fentanyl (voir rubrique 5.2).

Dans les douleurs chroniques non cancéreuses, il est préférable d'initier le traitement avec un opioïde fort à libération immédiate (par exemple la morphine) et de prescrire le dispositif transdermique de fentanyl après détermination de l'efficacité et de la dose optimale de l'opioïde fort.

Ne pas découper le dispositif transdermique car il n'existe aucune information sur la qualité, l'efficacité et la tolérance des fragments de patches.

Si le patient a besoin de doses dépassant 500 mg d'équivalent de morphine, il est recommandé de réévaluer le traitement par opioïde.

Les effets indésirables les plus fréquents après l'administration des doses usuelles sont somnolence, confusion mentale, nausées, vomissements et constipation. Les premiers de ces symptômes sont transitoires et il faut en rechercher la cause s'ils persistent. Par contre, la constipation ne disparaît pas si le traitement est poursuivi. Tous ces effets étant prévisibles, ils doivent être anticipés, en particulier la constipation, afin d'optimiser le traitement. Il est souvent nécessaire d'administrer un traitement correctif (voir rubrique 4.8).

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

#### *Douleur paroxystique*

Les études montrent que presque tous les patients ont besoin, en plus du traitement par le patch de fentanyl, d'un traitement complémentaire par des médicaments à libération immédiate, pour traiter les douleurs paroxystiques.

#### *Dépression respiratoire*

Comme avec tous les opioïdes forts, certains patients peuvent présenter une dépression respiratoire sous traitement par *Fentanyl-ratiopharm* et les patients doivent être surveillés à la recherche de cet effet. La dépression respiratoire peut persister après le retrait du patch.

L'incidence de la dépression respiratoire augmente avec la dose de fentanyl. Les substances agissant sur le SNC peuvent aggraver la dépression respiratoire (voir rubrique 4.5).

En cas de dépression respiratoire préexistante, le fentanyl doit être utilisé avec prudence et à des doses réduites.

#### *Maladie pulmonaire chronique*

En cas de maladie pulmonaire chronique, obstructive ou autre, le fentanyl peut induire des réactions indésirables plus graves ; chez ces patients, les opioïdes peuvent diminuer la stimulation respiratoire et augmenter la résistance des voies respiratoires.

#### *Dépendance médicamenteuse*

Une accoutumance et une dépendance physique et psychique peuvent apparaître après l'administration répétée d'opioïdes, mais ces phénomènes sont rares dans le cadre du traitement des douleurs cancéreuses.

#### *Augmentation de la pression intracrânienne*

*Fentanyl-ratiopharm* doit être utilisé avec prudence chez les patients risquant d'être particulièrement sensibles aux effets intracrâniens du CO<sub>2</sub>, par exemple les patients présentant des signes d'augmentation de la pression intracrânienne, des troubles de la conscience ou un coma.

#### *Cardiopathies*

Les opioïdes peuvent provoquer une hypotension, en particulier en cas d'hypovolémie. La prudence est donc de rigueur lors du traitement des patients présentant une hypotension et/ou une hypovolémie. Le fentanyl peut induire une bradycardie. *Fentanyl-ratiopharm* doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des bradyrythmies.

#### *Insuffisance hépatique*

Comme le fentanyl est transformé en métabolites inactifs dans le foie, son élimination risque d'être retardée en cas de pathologie hépatique. En cas d'insuffisance hépatique, il faut surveiller soigneusement les patients et réduire la dose, si nécessaire.

#### *Insuffisance rénale*

Moins de 10 % du fentanyl est excrété sous forme inchangée par les reins et, contrairement à la morphine, on ne connaît pas de métabolites actifs éliminés par voie rénale. Les résultats obtenus

avec le fentanyl intraveineux chez des patients souffrant d'insuffisance rénale suggèrent que le volume de distribution du fentanyl peut être modifié par la dialyse. Ceci peut affecter les concentrations sériques. Le traitement de patients présentant une insuffisance rénale par du fentanyl transdermique doit s'accompagner d'une surveillance soignée à la recherche de signes de toxicité du fentanyl et une réduction posologique doit être envisagée si nécessaire.

#### *Patients fébriles/exposés à une chaleur extérieure*

Les augmentations importantes de la température corporelle peuvent potentiellement accélérer l'absorption du fentanyl. C'est pourquoi les patients fébriles doivent être surveillés à la recherche d'effets indésirables des opioïdes. Il ne faut pas exposer le site d'application du patch à des sources extérieures de chaleur, par exemple sauna.

#### *Patients âgés*

Les résultats des études menées après l'administration intraveineuse de 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 au principe actif que les patients plus jeunes. Cependant, les études menées avec le dispositif transdermique de fentanyl chez des patients âgés montrent que la pharmacocinétique du fentanyl ne diffère pas significativement de celle observée chez les patients jeunes, même si les concentrations sériques sont généralement plus élevées. Chez les patients âgés ou cachectiques, il faut assurer une surveillance soignée et réduire la dose, si nécessaire.

#### *Utilisation chez l'enfant*

L'expérience acquise chez les enfants de moins de 12 ans étant limitée, il ne faut utiliser *Fentanyl-ratiopharm* dans cette tranche d'âge qu'après une évaluation soignée du rapport bénéfice/risque.

#### *Allaitement*

Le fentanyl étant excrété dans le lait maternel, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par *Fentanyl-ratiopharm* (voir aussi rubrique 4.6).

#### *Myasthénie*

Des réactions (myo)cloniques non épileptiques sont possibles. La prudence s'impose lors du traitement des patients présentant une myasthénie.

#### *Interactions*

L'utilisation avec les dérivés de l'acide barbiturique, la buprénorphine, la nalbuphine et la pentazocine doit généralement être évitée (voir rubrique 4.5).

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

L'utilisation concomitante de dérivés de l'acide barbiturique doit être évitée, car elle risque d'augmenter l'effet dépressif respiratoire du fentanyl.

L'utilisation concomitante de buprénorphine, nalbuphine ou pentazocine n'est pas recommandée. Elles ont une forte affinité avec les récepteurs opioïdes ayant une activité intrinsèque relativement faible et donc diminuent partiellement l'effet analgésique du fentanyl et peuvent induire un syndrome de sevrage chez les patients dépendant des opioïdes (voir aussi rubrique 4.4).

L'utilisation concomitante d'autres produits exerçant un effet dépressif sur le SNC peut induire des effets additifs dépressifs et une hypoventilation, une hypotension ainsi qu'une sédation profonde, voire un coma. Les substances qui ont un effet dépressif sur le SNC sont les suivantes :

- les opioïdes
- les anxiolytiques et tranquillisants
- les hypnotiques
- les produits pour anesthésie générale

- les phénothiazines
- les myorelaxants squelettiques
- les antihistaminiques sédatifs
- les boissons alcoolisées.

En conséquence, l'usage concomitant des médicaments susmentionnés exige une surveillance du patient.

Les IMAO augmentent l'effet des analgésiques opioïdes, en particulier en cas d'insuffisance cardiaque. Le fentanyl ne doit donc pas être utilisé dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par des IMAO.

Le fentanyl, principe actif ayant une clairance élevée, est rapidement et largement métabolisé, essentiellement par l'iso-enzyme CYP3A4. L'administration d'itraconazole (un puissant inhibiteur de l'iso-enzyme CYP3A4) à raison de 200 mg/jour par voie orale pendant 4 jours n'a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique du fentanyl intraveineux. Chez quelques sujets, les concentrations plasmatiques ont toutefois augmenté. L'administration orale de ritonavir (l'un des plus puissants inhibiteurs de la CYP3A4) a réduit de deux tiers la clairance du fentanyl intraveineux et doublé sa demi-vie. L'utilisation simultanée d'inhibiteurs puissants de la CYP3A4 (par exemple ritonavir) et de fentanyl transdermique peut aboutir à une augmentation des concentrations plasmatiques de fentanyl. Ce phénomène peut accentuer ou prolonger non seulement ses effets thérapeutiques mais aussi ses effets indésirables, ce qui peut provoquer une dépression respiratoire sévère. Dans ces situations, il faut intensifier les soins et la surveillance des patients. L'utilisation concomitante du ritonavir ou d'autres inhibiteurs puissants de la CYP3A4 et du fentanyl transdermique n'est pas recommandée, à moins que le patient soit sous étroite surveillance.

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

La sécurité d'emploi du fentanyl pendant la grossesse n'a pas été établie. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Le fentanyl ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

Un traitement prolongé pendant la grossesse risque de provoquer un syndrome de sevrage chez le nourrisson.

Il est déconseillé d'utiliser du fentanyl pendant le travail et l'accouchement (y compris par césarienne) car le fentanyl franchit la barrière placentaire et peut provoquer une dépression respiratoire chez le nouveau-né.

Le fentanyl est excrété dans le lait maternel et peut provoquer une sédation et une dépression respiratoire chez le nourrisson allaité. L'allaitement doit donc être interrompu pendant au moins 72 heures après le retrait de *Fentanyl-ratiopharm*. (voir aussi rubrique 4.4)

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

*Fentanyl-ratiopharm* perturbe considérablement l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Ce risque est particulièrement élevé au début du traitement, lors des changements de dose et en cas de consommation concomitante d'alcool ou de tranquillisants. Les patients dont l'état est stabilisé sous traitement à une posologie donnée ne sont pas toujours soumis à des restrictions. Les patients doivent donc demander à leur médecin s'ils peuvent ou non conduire et utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

La fréquence des réactions indésirables est définie comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ )

L'effet indésirable le plus grave du fentanyl est la dépression respiratoire.



#### *Affections cardiaques*

Peu fréquent : tachycardie, bradycardie.

Rare : arythmie.

#### *Affections du système nerveux*

Très fréquent : céphalées, sensations vertigineuses.

Peu fréquent : tremblement, paresthésies, anomalies du langage.

Très rare : ataxie, crises convulsives (y compris crises cloniques et crises de grand mal).

#### *Affections oculaires*

Très rare : amblyopie.

#### *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*

Peu fréquent : dyspnée, hypoventilation.

Très rare : dépression respiratoire, apnée.

#### *Affections gastro-intestinales*

Très fréquent : nausées, vomissements, constipation.

Fréquent : sécheresse de la bouche, dyspepsie.

Peu fréquent : diarrhée.

Rare : hoquet.

Très rare : flatulences douloureuses, iléus.

#### *Affections du rein et des voies urinaires*

Peu fréquent : rétention d'urine.

Très rare : cystalgie, oligurie.

#### *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

Très fréquent : sueurs, prurit.

Fréquent : réactions cutanées au site d'application.

Peu fréquent : exanthème, érythème.

Le rash, l'érythème et le prurit disparaissent généralement en l'espace d'une journée après le retrait du patch.

#### *Affections vasculaires*

Peu fréquent : hypertension, hypotension.

Rare : vasodilatation.

#### *Troubles généraux*

Rare : œdèmes, sensation de froid.

#### *Affections du système immunitaire*

Très rare : anaphylaxie.

#### *Affections psychiatriques*

Très fréquent : somnolence.

Fréquent : sédation, nervosité, perte de l'appétit

Peu fréquent : euphorie, amnésie, insomnie, hallucinations, agitation.

Très rare : idées délirantes, états d'excitation, asthénie, dépression, anxiété, confusion, troubles sexuels, syndrome de sevrage.

#### *Autres effets indésirables*

Pas d'informations (impossible à évaluer à la lumière des données disponibles): L'usage prolongé du fentanyl peut conduire à l'apparition d'une accoutumance et d'une dépendance physique et psychique. Après le relais par *Fentanyl-ratiopharm* d'autres analgésiques opioïdes ou après l'arrêt brutal du traitement, les patients peuvent présenter le syndrome de sevrage des

opioïdes (avec par exemple les symptômes suivants : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété et frissons).

## **4.9 Surdosage**

### *Symptômes*

Les symptômes d'un surdosage en fentanyl consistent en une accentuation de ses effets pharmacologiques, par exemple léthargie, coma, dépression respiratoire avec respiration de Cheyne-Stokes et/ou cyanose. On peut aussi noter une hypothermie, une diminution du tonus musculaire, une bradycardie et une hypotension. La toxicité se traduit par les signes suivants : sédation profonde, ataxie, myosis, convulsions et dépression respiratoire, laquelle est le principal symptôme.

### *Traitement*

Pour le traitement de la dépression respiratoire, il faut prendre des mesures immédiates, notamment retirer le patch et stimuler le patient physiquement ou verbalement. Ces actions peuvent être suivies par l'administration d'un antagoniste spécifique des opioïdes tel que la naloxone.

Chez l'adulte, il est recommandé d'utiliser une dose initiale de 0,4-2 mg de chlorhydrate de naloxone par voie intraveineuse. Au besoin, la même dose peut être administrée toutes les 2 ou 3 minutes ou être administrée en perfusion continue à raison de 2 mg dans 500 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de solution à 50 mg de glucose par ml (5 %). Le débit de la perfusion doit être ajusté en fonction des injections précédentes en bolus et de la réponse individuelle du patient. Si l'administration intraveineuse est impossible, le chlorhydrate de naloxone peut aussi être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée. L'effet apparaît plus lentement après administration intramusculaire ou sous-cutanée qu'après administration intraveineuse. L'effet dure plus longtemps après administration intramusculaire qu'intraveineuse. La dépression respiratoire provoquée par un surdosage peut persister plus longtemps que l'effet de l'antagoniste des opioïdes. La neutralisation de l'effet antalgique peut susciter des douleurs aiguës et une libération de catécholamines. Si l'état clinique du patient l'exige, il faut le transférer en unité de soins intensifs. En cas d'hypotension sévère ou persistante, il faut envisager la possibilité d'une hypovolémie et traiter le patient par un apport liquidien parentéral approprié.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

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

Le fentanyl est un analgésique opioïde qui interagit principalement sur les récepteurs  $\mu$ . Ses principaux effets thérapeutiques sont analgésiques et sédatifs. Les concentrations sériques de fentanyl qui induisent un effet analgésique minimal chez les patients non traités antérieurement par des opioïdes fluctuent entre 0,3 et 1,5 ng/ml ; la fréquence des effets indésirables augmente lorsque les concentrations plasmatiques dépassent 2 ng/ml.

La concentration minimale efficace de fentanyl et la concentration provoquant des réactions indésirables augmentent avec le développement d'une accoutumance. La tendance au développement d'une accoutumance est extrêmement variable suivant les individus.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Après l'application de *Fentanyl-ratiopharm*, le fentanyl est absorbé de façon continue à travers la peau sur une période de 72 heures. Grâce à la matrice de polymère et à la diffusion du fentanyl au travers des couches cutanées, la vitesse de libération reste relativement constante.

### *Absorption*

Après la première application de *Fentanyl-ratiopharm*, 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 de l'intervalle de 72 heures entre l'application de deux patches successifs. Les concentrations sériques de fentanyl atteintes dépendent de la taille du dispositif transdermique. Dans toutes les situations pratiques, la concentration sérique d'équilibre est atteinte après la deuxième application de 72 heures et se maintient pendant les applications ultérieures d'un patch de même taille.

### *Distribution*

Le taux de liaison du fentanyl aux protéines plasmatiques est de 84 %.

### *Biotransformation*

Le fentanyl est principalement métabolisé par le foie, par l'iso-enzyme CYP3A4. Son métabolite principal, le norfentanyl, est inactif.

### *Elimination*

Quand le traitement par *Fentanyl-ratiopharm* est arrêté, les concentrations sériques de fentanyl diminuent progressivement, en chutant d'environ 50 % en l'espace de 13-22 heures chez l'adulte et de 22-25 heures chez l'enfant. La poursuite de l'absorption du fentanyl à partir de la peau explique que la réduction des concentrations sériques soit plus lente qu'après une perfusion intraveineuse.

Environ 75 % du fentanyl sont excrétés dans les urines, essentiellement sous la forme de métabolites, avec moins de 10 % sous la forme active inchangée. Environ 9 % de la dose sont retrouvés dans les selles, essentiellement sous forme métabolisée.

### *Pharmacocinétique dans des situations cliniques particulières*

Chez les patients âgés et affaiblis, l'élimination du fentanyl peut être réduite, ce qui conduit à un allongement de la demi-vie terminale. En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, l'élimination du fentanyl peut être altérée en raison des modifications des protéines plasmatiques et de la clairance métabolique, ce qui aboutit à une augmentation des concentrations sériques.

## **5.3 Données de sécurité précliniques**

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

Les études animales ont montré une réduction de la fertilité et une augmentation de la mortalité fœtale chez le rat. Cependant, aucun effet tératogène n'a été démontré.

Aucune étude de cancérogénicité à long terme n'a été réalisée.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### *Couche adhésive*

Couche adhésive en polyacrylate

#### *Dos du dispositif*

Feuille de polypropylène

Encre d'impression bleue

#### *Couche antiadhésive*

Film de téréphtalate de polyéthylène (siliconé)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

18 mois

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Chaque dispositif transdermique est conditionné dans un sachet séparé. Le feuillet composite comprend les couches suivantes, de l'extérieur vers l'intérieur : papier Kraft enrobé, feuille de polyéthylène de basse densité, feuille d'aluminium et Surlyn (copolymère thermoplastique d'éthylène/acide méthacrylique).

Boîtes de 3, 5, 10 ou 20 dispositifs transdermiques

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Des quantités élevées de fentanyl restent dans les dispositifs transdermiques même après l'emploi. Il faut plier les dispositifs utilisés avec les faces adhésives vers l'intérieur et les jeter ou, de préférence, les rapporter à la pharmacie. Tout médicament inutilisé doit être jeté ou rapporté à la pharmacie.

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

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[A compléter au niveau national]

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

[A compléter au niveau national]

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

{MM/AAAA}

[A compléter au niveau national]

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

*Fentanyl-ratiopharm 100 µg/h TTS* et autres noms (voir Annexe I)

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dispositif libère 100 microgrammes de fentanyl par heure. Chaque dispositif de 30 cm<sup>2</sup> contient 16,5 mg de fentanyl.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispositif transdermique

Dispositif transparent et incolore avec la mention «fentanyl 100 µg/h» en bleu sur le dos du film protecteur.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Ce produit est indiqué pour le traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

La posologie est individuelle et basée sur les traitements opioïdes antérieurs du patient et tient compte:

- de la possibilité d'apparition d'une accoutumance,
- de l'état général actuel, de l'état médical du patient, et
- du degré de sévérité de la maladie.

La dose requise de fentanyl est ajustée individuellement et doit être évaluée régulièrement après chaque administration.

#### *Patients recevant pour la première fois un traitement par opioïdes*

Des patchs libérant 12,5 microgrammes par heure sont disponibles et doivent être utilisés pour l'initiation du traitement. Chez les patients très âgés ou faibles, il est déconseillé d'entreprendre un traitement par opioïdes en utilisant *Fentanyl-ratiopharm*, en raison de leur sensibilité connue aux traitements par opioïdes. Dans ces cas, il est préférable d'initier le traitement avec de faibles doses de morphine à libération immédiate et de prescrire *Fentanyl-ratiopharm* après détermination de la posologie optimale.

#### *Patients antérieurement traités par des opioïdes*

Lorsque l'on remplace un traitement par opioïdes oraux ou parentéraux par un traitement par le fentanyl, la dose initiale de fentanyl doit être calculée comme suit :

1. la quantité d'analgésiques qui a été nécessaire au cours des 24 dernières heures doit être déterminée.
2. la somme ainsi obtenue doit être convertie en la dose orale correspondante de morphine, à l'aide du Tableau 1.

3. la dose correspondante de fentanyl doit être déterminée comme suit :
- à l'aide du Tableau 2 pour les patients nécessitant une rotation des opioïdes (rapport de conversion de la morphine orale au fentanyl transdermique égal à 150:1)
  - à l'aide du Tableau 3 pour les patients dont le traitement par opioïde est stable et bien toléré (rapport de conversion de la morphine orale au fentanyl transdermique égal à 100:1)

**Tableau 1: Tableau des doses équianalgésique des différents opioïdes**

Toutes les doses indiquées dans ce tableau sont équivalentes, en termes d'effet analgésique, à 10 mg de morphine par voie parentérale.

Substance active	Doses équianalgésiques (mg)	
	Voie parentérale (IM)	Voie orale
Morphine	10	30-40
Hydromorphone	1,5	7,5
Oxycodone	10-15	20-30
Méthadone	10	20
Lévorphanol	2	4
Oxymorphone	1	10 (voie rectale)
Diamorphine	5	60
Péthidine	75	-
Codéine	-	200
Buprénorphine	0,4	0,8 (voie sublinguale)
Cétobémidone	10	20-30

**Tableau 2 : Dose initiale recommandée de fentanyl transdermique en fonction de la dose orale journalière de morphine**

(pour les patients nécessitant une rotation des opioïdes)

Dose orale de morphine (mg/24 h)	Libération transdermique de fentanyl (microgrammes/h)
< 44	12,5
45-134	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

**Table 3: Dose initiale recommandée de fentanyl transdermique en fonction de la dose orale journalière de morphine**

(pour les patients dont le traitement par opioïde est stable et bien toléré)

Dose orale de morphine (mg/24 h)	Libération transdermique de fentanyl (microgrammes/h)
< 60	12.5
60-89	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

En associant plusieurs dispositifs transdermiques, une libération de plus de 100 microgrammes de fentanyl par heure peut être obtenue.

L'évaluation initiale de l'effet analgésique maximal de *Fentanyl-ratiopharm* doit être réalisée 24 heures après la pose du patch. En effet, les concentrations sériques de fentanyl augmentent progressivement pendant les 24 premières heures suivant l'application du patch.

Au cours des 12 premières heures suivant le remplacement par *Fentanyl-ratiopharm*, le patient continue à recevoir l'analgésique précédemment prescrit, à la même dose. Pendant les 12 heures suivantes, cet analgésique est administré selon les besoins.

#### *Ajustement de la dose et traitement d'entretien*

Le patch doit être remplacé toutes les 72 heures. La dose est à ajuster au cas par cas jusqu'à l'obtention d'une analgésie efficace. Pour les patients chez lesquels l'effet analgésique diminue fortement dans la période allant de 48 à 72 heures après l'application, il peut être nécessaire de renouveler le patch de fentanyl au bout de 48 heures.

Des dispositifs libérant 12,5 microgrammes/heure sont disponibles et sont adaptés à l'ajustement de la dose, pour des posologies faibles. Si l'effet analgésique est insuffisant à la fin de la période initiale d'application, il est possible d'augmenter la dose au bout de 3 jours jusqu'à obtention de l'effet désiré pour chaque patient. Normalement, les autres ajustements posologiques doivent être effectués par paliers de 25 microgrammes/heure, bien qu'il faille tenir compte des besoins en analgésiques supplémentaires et de l'intensité de la douleur du patient.

Les patients peuvent avoir besoin, par moments, de doses supplémentaires d'un analgésique à courte durée d'action, en cas de douleur paroxystique.

Des méthodes analgésiques supplémentaires ou différentes ou l'administration d'opioïdes différents doivent être envisagées quand la dose de *Fentanyl-ratiopharm* dépasse 300 microgrammes/heure.

Des symptômes de sevrage ont été signalés après relais d'un traitement prolongé par la morphine par du fentanyl transdermique, malgré une bonne efficacité analgésique. S'il apparaît des symptômes de sevrage, il est recommandé de les traiter par de faibles doses de morphine de courte durée d'action.

#### *Modification ou arrêt du traitement*

S'il s'avère nécessaire d'arrêter le traitement par fentanyl transdermique, le remplacement par d'autres opioïdes doit être progressif en commençant par une dose faible et en augmentant progressivement les doses. En effet, les taux de fentanyl diminuent progressivement après le retrait du patch et il faut au moins 17 heures pour que la concentration sérique de fentanyl diminue de 50 %. En règle générale, il faut arrêter progressivement le traitement analgésique opioïde afin d'éviter les symptômes de sevrage (nausées, vomissements, diarrhée, anxiété et tremblement musculaire). Les tables de conversion 2 et 3 ne doivent pas être utilisées pour le passage d'un traitement par fentanyl-ratiopharm à la morphine.

#### *Mode d'administration*

Immédiatement après avoir extrait le patch du sachet et avoir décollé la couche antiadhésive, appliquer le dispositif transdermique sur une région glabre de la peau du haut du corps (thorax, dos, partie supérieure du bras). Pour éliminer les poils, utiliser des ciseaux et non pas un rasoir. Avant l'application, laver soigneusement la peau à l'eau propre (sans produits nettoyants) et la sécher parfaitement. Appliquer ensuite le dispositif transdermique en appuyant légèrement la paume de la main pendant environ 30 secondes. La zone cutanée sur laquelle le patch est

appliqué ne doit présenter ni microlésions (par exemple dues à une radiothérapie ou au rasage), ni irritation.

Comme le dispositif transdermique est protégé par un film externe postérieur imperméable, il peut être porté sous la douche.

Il est parfois nécessaire d'assurer une fixation supplémentaire du patch.

Si la dose est progressivement augmentée, la surface active requise peut atteindre une valeur au-delà de laquelle une augmentation supplémentaire n'est plus possible

#### *Durée d'administration*

Il faut renouveler le patch au bout de 72 heures. S'il s'avère nécessaire de le renouveler plus rapidement chez un patient donné, il faut attendre au moins 48 heures pour le renouvellement faute de quoi les concentrations moyennes de fentanyl risquent de devenir excessives. Il faut changer de site d'application lors de chaque renouvellement du patch. Il faut respecter un intervalle de 7 jours avant d'appliquer un nouveau patch sur la même région de la peau. L'effet analgésique peut persister quelque temps après le retrait du dispositif transdermique.

S'il reste des traces du dispositif transdermique sur la peau après le retrait, on peut les éliminer en utilisant beaucoup de savon et d'eau. Ne jamais utiliser d'alcool ou d'autres solvants pour le nettoyage car ils risqueraient de pénétrer dans la peau en raison de l'effet du patch.

#### *Utilisation en pédiatrie*

L'expérience acquise chez l'enfant de moins de 12 ans est limitée. *Fentanyl-ratiopharm* ne doit pas être utilisé dans cette population.

#### *Utilisation chez les patients âgés*

Il faut surveiller étroitement les patients âgés et au besoin réduire la dose (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### *Insuffisance hépatique et rénale*

En cas d'insuffisance hépatique ou rénale, il faut assurer une surveillance soigneuse et au besoin réduire la dose (voir rubrique 4.4).

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.
- Douleur aiguë ou postopératoire, car l'ajustement de la dose est impossible lors d'une utilisation de courte durée.
- Perturbation grave du système nerveux central.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Ce produit doit uniquement être utilisé dans le cadre d'un traitement intégré de la douleur, comprenant une évaluation médicale, sociale et psychologique appropriée.

Le traitement par *Fentanyl-ratiopharm* doit toujours être instauré par un médecin expérimenté, connaissant bien la pharmacocinétique des dispositifs transdermiques de fentanyl et le risque d'hypoventilation grave.

Quand un patient a présenté un événement indésirable grave, il faut le surveiller pendant 24 heures après le retrait du dispositif transdermique à cause de la demi-vie du fentanyl (voir rubrique 5.2).

Dans les douleurs chroniques non cancéreuses, il est préférable d'initier le traitement avec un opioïde fort à libération immédiate (par exemple la morphine) et de prescrire le dispositif transdermique de fentanyl après détermination de l'efficacité et de la dose optimale de l'opioïde fort.

Ne pas découper le dispositif transdermique car il n'existe aucune information sur la qualité, l'efficacité et la tolérance des fragments de patches.



Si le patient a besoin de doses dépassant 500 mg d'équivalent de morphine, il est recommandé de réévaluer le traitement par opioïde.

Les effets indésirables les plus fréquents après l'administration des doses usuelles sont somnolence, confusion mentale, nausées, vomissements et constipation. Les premiers de ces symptômes sont transitoires et il faut en rechercher la cause s'ils persistent. Par contre, la constipation ne disparaît pas si le traitement est poursuivi. Tous ces effets étant prévisibles, ils doivent être anticipés, en particulier la constipation, afin d'optimiser le traitement. Il est souvent nécessaire d'administrer un traitement correctif (voir rubrique 4.8).

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

#### *Douleur paroxystique*

Les études montrent que presque tous les patients ont besoin, en plus du traitement par le patch de fentanyl, d'un traitement complémentaire par des médicaments à libération immédiate, pour traiter les douleurs paroxystiques.

#### *Dépression respiratoire*

Comme avec tous les opioïdes forts, certains patients peuvent présenter une dépression respiratoire sous traitement par *Fentanyl-ratiopharm* et les patients doivent être surveillés à la recherche de cet effet. La dépression respiratoire peut persister après le retrait du patch.

L'incidence de la dépression respiratoire augmente avec la dose de fentanyl. Les substances agissant sur le SNC peuvent aggraver la dépression respiratoire (voir rubrique 4.5).

En cas de dépression respiratoire préexistante, le fentanyl doit être utilisé avec prudence et à des doses réduites.

#### *Maladie pulmonaire chronique*

En cas de maladie pulmonaire chronique, obstructive ou autre, le fentanyl peut induire des réactions indésirables plus graves ; chez ces patients, les opioïdes peuvent diminuer la stimulation respiratoire et augmenter la résistance des voies respiratoires.

#### *Dépendance médicamenteuse*

Une accoutumance et une dépendance physique et psychique peuvent apparaître après l'administration répétée d'opioïdes, mais ces phénomènes sont rares dans le cadre du traitement des douleurs cancéreuses.

#### *Augmentation de la pression intracrânienne*

*Fentanyl-ratiopharm* doit être utilisé avec prudence chez les patients risquant d'être particulièrement sensibles aux effets intracrâniens du CO<sub>2</sub>, par exemple les patients présentant des signes d'augmentation de la pression intracrânienne, des troubles de la conscience ou un coma.

#### *Cardiopathies*

Les opioïdes peuvent provoquer une hypotension, en particulier en cas d'hypovolémie. La prudence est donc de rigueur lors du traitement des patients présentant une hypotension et/ou une hypovolémie. Le fentanyl peut induire une bradycardie. *Fentanyl-ratiopharm* doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des bradyrythmies.

#### *Insuffisance hépatique*

Comme le fentanyl est transformé en métabolites inactifs dans le foie, son élimination risque d'être retardée en cas de pathologie hépatique. En cas d'insuffisance hépatique, il faut surveiller soigneusement les patients et réduire la dose, si nécessaire.

#### *Insuffisance rénale*

Moins de 10 % du fentanyl est excrété sous forme inchangée par les reins et, contrairement à la morphine, on ne connaît pas de métabolites actifs éliminés par voie rénale. Les résultats obtenus

avec le fentanyl intraveineux chez des patients souffrant d'insuffisance rénale suggèrent que le volume de distribution du fentanyl peut être modifié par la dialyse. Ceci peut affecter les concentrations sériques. Le traitement de patients présentant une insuffisance rénale par du fentanyl transdermique doit s'accompagner d'une surveillance soignée à la recherche de signes de toxicité du fentanyl et une réduction posologique doit être envisagée si nécessaire.

#### *Patients fébriles/exposés à une chaleur extérieure*

Les augmentations importantes de la température corporelle peuvent potentiellement accélérer l'absorption du fentanyl. C'est pourquoi les patients fébriles doivent être surveillés à la recherche d'effets indésirables des opioïdes. Il ne faut pas exposer le site d'application du patch à des sources extérieures de chaleur, par exemple sauna.

#### *Patients âgés*

Les résultats des études menées après l'administration intraveineuse de 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 au principe actif que les patients plus jeunes. Cependant, les études menées avec le dispositif transdermique de fentanyl chez des patients âgés montrent que la pharmacocinétique du fentanyl ne diffère pas significativement de celle observée chez les patients jeunes, même si les concentrations sériques sont généralement plus élevées. Chez les patients âgés ou cachectiques, il faut assurer une surveillance soignée et réduire la dose, si nécessaire.

#### *Utilisation chez l'enfant*

L'expérience acquise chez les enfants de moins de 12 ans étant limitée, il ne faut utiliser *Fentanyl-ratiopharm* dans cette tranche d'âge qu'après une évaluation soignée du rapport bénéfice/risque.

#### *Allaitement*

Le fentanyl étant excrété dans le lait maternel, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par *Fentanyl-ratiopharm* (voir aussi rubrique 4.6).

#### *Myasthénie*

Des réactions (myo)cloniques non épileptiques sont possibles. La prudence s'impose lors du traitement des patients présentant une myasthénie.

#### *Interactions*

L'utilisation avec les dérivés de l'acide barbiturique, la buprénorphine, la nalbuphine et la pentazocine doit généralement être évitée (voir rubrique 4.5).

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

L'utilisation concomitante de dérivés de l'acide barbiturique doit être évitée, car elle risque d'augmenter l'effet dépressif respiratoire du fentanyl.

L'utilisation concomitante de buprénorphine, nalbuphine ou pentazocine n'est pas recommandée. Elles ont une forte affinité avec les récepteurs opioïdes ayant une activité intrinsèque relativement faible et donc diminuent partiellement l'effet analgésique du fentanyl et peuvent induire un syndrome de sevrage chez les patients dépendant des opioïdes (voir aussi rubrique 4.4).

L'utilisation concomitante d'autres produits exerçant un effet dépressif sur le SNC peut induire des effets additifs dépressifs et une hypoventilation, une hypotension ainsi qu'une sédation profonde, voire un coma. Les substances qui ont un effet dépressif sur le SNC sont les suivantes :

- les opioïdes
- les anxiolytiques et tranquillisants
- les hypnotiques
- les produits pour anesthésie générale

- les phénothiazines
- les myorelaxants squelettiques
- les antihistaminiques sédatifs
- les boissons alcoolisées.

En conséquence, l'usage concomitant des médicaments susmentionnés exige une surveillance du patient.

Les IMAO augmentent l'effet des analgésiques opioïdes, en particulier en cas d'insuffisance cardiaque. Le fentanyl ne doit donc pas être utilisé dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par des IMAO.

Le fentanyl, principe actif ayant une clairance élevée, est rapidement et largement métabolisé, essentiellement par l'iso-enzyme CYP3A4. L'administration d'itraconazole (un puissant inhibiteur de l'iso-enzyme CYP3A4) à raison de 200 mg/jour par voie orale pendant 4 jours n'a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique du fentanyl intraveineux. Chez quelques sujets, les concentrations plasmatiques ont toutefois augmenté. L'administration orale de ritonavir (l'un des plus puissants inhibiteurs de la CYP3A4) a réduit de deux tiers la clairance du fentanyl intraveineux et doublé sa demi-vie. L'utilisation simultanée d'inhibiteurs puissants de la CYP3A4 (par exemple ritonavir) et de fentanyl transdermique peut aboutir à une augmentation des concentrations plasmatiques de fentanyl. Ce phénomène peut accentuer ou prolonger non seulement ses effets thérapeutiques mais aussi ses effets indésirables, ce qui peut provoquer une dépression respiratoire sévère. Dans ces situations, il faut intensifier les soins et la surveillance des patients. L'utilisation concomitante du ritonavir ou d'autres inhibiteurs puissants de la CYP3A4 et du fentanyl transdermique n'est pas recommandée, à moins que le patient soit sous étroite surveillance.

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

La sécurité d'emploi du fentanyl pendant la grossesse n'a pas été établie. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Le fentanyl ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

Un traitement prolongé pendant la grossesse risque de provoquer un syndrome de sevrage chez le nourrisson.

Il est déconseillé d'utiliser du fentanyl pendant le travail et l'accouchement (y compris par césarienne) car le fentanyl franchit la barrière placentaire et peut provoquer une dépression respiratoire chez le nouveau-né.

Le fentanyl est excrété dans le lait maternel et peut provoquer une sédation et une dépression respiratoire chez le nourrisson allaité. L'allaitement doit donc être interrompu pendant au moins 72 heures après le retrait de *Fentanyl-ratiopharm*. (voir aussi rubrique 4.4)

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

*Fentanyl-ratiopharm* perturbe considérablement l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Ce risque est particulièrement élevé au début du traitement, lors des changements de dose et en cas de consommation concomitante d'alcool ou de tranquillisants. Les patients dont l'état est stabilisé sous traitement à une posologie donnée ne sont pas toujours soumis à des restrictions. Les patients doivent donc demander à leur médecin s'ils peuvent ou non conduire et utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

La fréquence des réactions indésirables est définie comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ )

L'effet indésirable le plus grave du fentanyl est la dépression respiratoire.

#### *Affections cardiaques*

Peu fréquent : tachycardie, bradycardie.

Rare : arythmie.

#### *Affections du système nerveux*

Très fréquent : céphalées, sensations vertigineuses.

Peu fréquent : tremblement, paresthésies, anomalies du langage.

Très rare : ataxie, crises convulsives (y compris crises cloniques et crises de grand mal).

#### *Affections oculaires*

Très rare : amblyopie.

#### *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*

Peu fréquent : dyspnée, hypoventilation.

Très rare : dépression respiratoire, apnée.

#### *Affections gastro-intestinales*

Très fréquent : nausées, vomissements, constipation.

Fréquent : sécheresse de la bouche, dyspepsie.

Peu fréquent : diarrhée.

Rare : hoquet.

Très rare : flatulences douloureuses, iléus.

#### *Affections du rein et des voies urinaires*

Peu fréquent : rétention d'urine.

Très rare : cystalgie, oligurie.

#### *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

Très fréquent : sueurs, prurit.

Fréquent : réactions cutanées au site d'application.

Peu fréquent : exanthème, érythème.

Le rash, l'érythème et le prurit disparaissent généralement en l'espace d'une journée après le retrait du patch.

#### *Affections vasculaires*

Peu fréquent : hypertension, hypotension.

Rare : vasodilatation.

#### *Troubles généraux*

Rare : œdèmes, sensation de froid.

#### *Affections du système immunitaire*

Très rare : anaphylaxie.

#### *Affections psychiatriques*

Très fréquent : somnolence.

Fréquent : sédation, nervosité, perte de l'appétit

Peu fréquent : euphorie, amnésie, insomnie, hallucinations, agitation.

Très rare : idées délirantes, états d'excitation, asthénie, dépression, anxiété, confusion, troubles sexuels, syndrome de sevrage.

#### *Autres effets indésirables*

Pas d'informations (impossible à évaluer à la lumière des données disponibles): L'usage prolongé du fentanyl peut conduire à l'apparition d'une accoutumance et d'une dépendance physique et psychique. Après le relais par *Fentanyl-ratiopharm* d'autres analgésiques opioïdes ou après l'arrêt brutal du traitement, les patients peuvent présenter le syndrome de sevrage des

opioïdes (avec par exemple les symptômes suivants : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété et frissons).

## **4.9 Surdosage**

### *Symptômes*

Les symptômes d'un surdosage en fentanyl consistent en une accentuation de ses effets pharmacologiques, par exemple léthargie, coma, dépression respiratoire avec respiration de Cheyne-Stokes et/ou cyanose. On peut aussi noter une hypothermie, une diminution du tonus musculaire, une bradycardie et une hypotension. La toxicité se traduit par les signes suivants : sédation profonde, ataxie, myosis, convulsions et dépression respiratoire, laquelle est le principal symptôme.

### *Traitement*

Pour le traitement de la dépression respiratoire, il faut prendre des mesures immédiates, notamment retirer le patch et stimuler le patient physiquement ou verbalement. Ces actions peuvent être suivies par l'administration d'un antagoniste spécifique des opioïdes tel que la naloxone.

Chez l'adulte, il est recommandé d'utiliser une dose initiale de 0,4-2 mg de chlorhydrate de naloxone par voie intraveineuse. Au besoin, la même dose peut être administrée toutes les 2 ou 3 minutes ou être administrée en perfusion continue à raison de 2 mg dans 500 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de solution à 50 mg de glucose par ml (5 %). Le débit de la perfusion doit être ajusté en fonction des injections précédentes en bolus et de la réponse individuelle du patient. Si l'administration intraveineuse est impossible, le chlorhydrate de naloxone peut aussi être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée. L'effet apparaît plus lentement après administration intramusculaire ou sous-cutanée qu'après administration intraveineuse. L'effet dure plus longtemps après administration intramusculaire qu'intraveineuse. La dépression respiratoire provoquée par un surdosage peut persister plus longtemps que l'effet de l'antagoniste des opioïdes. La neutralisation de l'effet antalgique peut susciter des douleurs aiguës et une libération de catécholamines. Si l'état clinique du patient l'exige, il faut le transférer en unité de soins intensifs. En cas d'hypotension sévère ou persistante, il faut envisager la possibilité d'une hypovolémie et traiter le patient par un apport liquidien parentéral approprié.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

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

Le fentanyl est un analgésique opioïde qui interagit principalement sur les récepteurs  $\mu$ . Ses principaux effets thérapeutiques sont analgésiques et sédatifs. Les concentrations sériques de fentanyl qui induisent un effet analgésique minimal chez les patients non traités antérieurement par des opioïdes fluctuent entre 0,3 et 1,5 ng/ml ; la fréquence des effets indésirables augmente lorsque les concentrations plasmatiques dépassent 2 ng/ml.

La concentration minimale efficace de fentanyl et la concentration provoquant des réactions indésirables augmentent avec le développement d'une accoutumance. La tendance au développement d'une accoutumance est extrêmement variable suivant les individus.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Après l'application de *Fentanyl-ratiopharm*, le fentanyl est absorbé de façon continue à travers la peau sur une période de 72 heures. Grâce à la matrice de polymère et à la diffusion du fentanyl au travers des couches cutanées, la vitesse de libération reste relativement constante.

### *Absorption*

Après la première application de *Fentanyl-ratiopharm*, 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 de l'intervalle de 72 heures entre l'application de deux patches successifs. Les concentrations sériques de fentanyl atteintes dépendent de la taille du dispositif transdermique. Dans toutes les situations pratiques, la concentration sérique d'équilibre est atteinte après la deuxième application de 72 heures et se maintient pendant les applications ultérieures d'un patch de même taille.

### *Distribution*

Le taux de liaison du fentanyl aux protéines plasmatiques est de 84 %.

### *Biotransformation*

Le fentanyl est principalement métabolisé par le foie, par l'iso-enzyme CYP3A4. Son métabolite principal, le norfentanyl, est inactif.

### *Elimination*

Quand le traitement par *Fentanyl-ratiopharm* est arrêté, les concentrations sériques de fentanyl diminuent progressivement, en chutant d'environ 50 % en l'espace de 13-22 heures chez l'adulte et de 22-25 heures chez l'enfant. La poursuite de l'absorption du fentanyl à partir de la peau explique que la réduction des concentrations sériques soit plus lente qu'après une perfusion intraveineuse.

Environ 75 % du fentanyl sont excrétés dans les urines, essentiellement sous la forme de métabolites, avec moins de 10 % sous la forme active inchangée. Environ 9 % de la dose sont retrouvés dans les selles, essentiellement sous forme métabolisée.

### *Pharmacocinétique dans des situations cliniques particulières*

Chez les patients âgés et affaiblis, l'élimination du fentanyl peut être réduite, ce qui conduit à un allongement de la demi-vie terminale. En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, l'élimination du fentanyl peut être altérée en raison des modifications des protéines plasmatiques et de la clairance métabolique, ce qui aboutit à une augmentation des concentrations sériques.

## **5.3 Données de sécurité précliniques**

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

Les études animales ont montré une réduction de la fertilité et une augmentation de la mortalité fœtale chez le rat. Cependant, aucun effet tératogène n'a été démontré.

Aucune étude de cancérogénicité à long terme n'a été réalisée.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### *Couche adhésive*

Couche adhésive en polyacrylate

#### *Dos du dispositif*

Feuille de polypropylène

Encre d'impression bleue

#### *Couche antiadhésive*

Film de téréphtalate de polyéthylène (siliconé)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

18 mois

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Chaque dispositif transdermique est conditionné dans un sachet séparé. Le feuillet composite comprend les couches suivantes, de l'extérieur vers l'intérieur : papier Kraft enrobé, feuille de polyéthylène de basse densité, feuille d'aluminium et Surlyn (copolymère thermoplastique d'éthylène/acide méthacrylique).

Boîtes de 3, 5, 10 ou 20 dispositifs transdermiques

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Des quantités élevées de fentanyl restent dans les dispositifs transdermiques même après l'emploi. Il faut plier les dispositifs utilisés avec les faces adhésives vers l'intérieur et les jeter ou, de préférence, les rapporter à la pharmacie. Tout médicament inutilisé doit être jeté ou rapporté à la pharmacie.

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

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[A compléter au niveau national]

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

[A compléter au niveau national]

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

{MM/AAAA}

[A compléter au niveau national]

## **ETIQUETAGE**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR****BOÎTES****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

*Fentanyl-ratiopharm 25 µg/h TTS* et autres noms (voir Annexe I)

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

Fentanyl

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Chaque dispositif libère 25 microgrammes de fentanyl par heure. Chaque dispositif de 7,5 cm<sup>2</sup> contient 4,125 mg de fentanyl.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients :

Couche adhésive en polyacrylate

Feuille de polypropylène

Encre d'imprimerie bleue

Film de téréphtalate de polyéthylène (siliconé)

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

3 dispositifs transdermiques

5 dispositifs transdermiques

10 dispositifs transdermiques

20 dispositifs transdermiques

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie transdermique.

Notez la date et l'heure à laquelle vous avez appliqué votre dispositif.

[3 dispositifs transdermiques:]

Date	Heure

[5 dispositifs transdermiques:]

Date	Heure

--	--

[10 dispositifs transdermiques:]

Date	Heure

[20 dispositifs transdermiques:]

Date	Heure	Date	Heure

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Plier les dispositifs utilisés et les jeter ou les rapporter à la pharmacie.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

{tel}

{fax}

{e-mail}

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DE LOT**

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

[A compléter au niveau national]

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**SACHET**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

*Fentanyl-ratiopharm 25 µg/h TTS* et autres noms (voir Annexe I)

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

fentanyl

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Chaque dispositif libère 25 microgrammes de fentanyl par heure. Chaque dispositif de 7,5 cm<sup>2</sup> contient 4,125 mg de fentanyl.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients :

Couche adhésive en polyacrylate

Feuille de polypropylène

Encre d'imprimerie bleue

Film de téréphtalate de polyéthylène (siliconé)

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

1 dispositif transdermique

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie transdermique

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Plier les dispositifs utilisés et les jeter ou les rapporter à la pharmacie.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

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

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DE LOT**

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOÎTES**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

*Fentanyl-ratiopharm 50 µg/h TTS* et autres noms (voir Annexe I)

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

Fentanyl

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Chaque dispositif libère 50 microgrammes de fentanyl par heure. Chaque dispositif de 15 cm<sup>2</sup> contient 8,25 mg de fentanyl.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients :

Couche adhésive en polyacrylate

Feuille de polypropylène

Encre d'imprimerie bleue

Film de téréphtalate de polyéthylène (siliconé)

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

3 dispositifs transdermiques

5 dispositifs transdermiques

10 dispositifs transdermiques

20 dispositifs transdermiques

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie transdermique.

Notez la date et l'heure à laquelle vous avez appliqué votre dispositif.

[3 dispositifs transdermiques:]

Date	Heure

[5 dispositifs transdermiques:]

Date	Heure

--	--

[10 dispositifs transdermiques:]

Date	Heure

[20 dispositifs transdermiques:]

Date	Heure	Date	Heure

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Plier les dispositifs utilisés et les jeter ou les rapporter à la pharmacie.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

{tel}

{fax}

{e-mail}

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DE LOT**

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

[A compléter au niveau national]



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE****SACHET****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

*Fentanyl-ratiopharm 50 µg/h TTS* et autres noms (voir Annexe I)

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

fentanyl

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Chaque dispositif libère 50 microgrammes de fentanyl par heure. Chaque dispositif de 15 cm<sup>2</sup> contient 8,25 mg de fentanyl.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients :

Couche adhésive en polyacrylate

Feuille de polypropylène

Encre d'imprimerie bleue

Film de téréphtalate de polyéthylène (siliconé)

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

1 dispositif transdermique

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie transdermique

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE****8. DATE DE PEREMPTION****9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Plier les dispositifs utilisés et les jeter ou les rapporter à la pharmacie.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

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

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DE LOT**

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOÎTES**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

*Fentanyl-ratiopharm 75 µg/h TTS* et autres noms (voir Annexe I)

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

Fentanyl

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Chaque dispositif libère 75 microgrammes de fentanyl par heure. Chaque dispositif de 22,5 cm<sup>2</sup> contient 12,375 mg de fentanyl.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients :

Couche adhésive en polyacrylate

Feuille de polypropylène

Encre d'imprimerie bleue

Film de téréphtalate de polyéthylène (siliconé)

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

3 dispositifs transdermiques

5 dispositifs transdermiques

10 dispositifs transdermiques

20 dispositifs transdermiques

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie transdermique.

Notez la date et l'heure à laquelle vous avez appliqué votre dispositif.

[3 dispositifs transdermiques:]

Date	Heure

[5 dispositifs transdermiques:]

Date	Heure

--	--

[10 dispositifs transdermiques:]

Date	Heure

[20 dispositifs transdermiques:]

Date	Heure	Date	Heure

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Plier les dispositifs utilisés et les jeter ou les rapporter à la pharmacie.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

{tel}

{fax}

{e-mail}

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DE LOT**

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

[A compléter au niveau national]

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**SACHET**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

*Fentanyl-ratiopharm 75 µg/h TTS* et autres noms (voir Annexe I)

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

fentanyl

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Chaque dispositif libère 75 microgrammes de fentanyl par heure. Chaque dispositif de 22,5 cm<sup>2</sup> contient 12,375 mg de fentanyl.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients :

Couche adhésive en polyacrylate

Feuille de polypropylène

Encre d'imprimerie bleue

Film de téréphtalate de polyéthylène (siliconé)

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

1 dispositif transdermique

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie transdermique

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Plier les dispositifs utilisés et les jeter ou les rapporter à la pharmacie.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

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

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DE LOT**

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOÎTES**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

*Fentanyl-ratiopharm 100 µg/h TTS* et autres noms (voir Annexe I)

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

Fentanyl

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Chaque dispositif libère 100 microgrammes de fentanyl par heure. Chaque dispositif de 30 cm<sup>2</sup> contient 16,5 mg de fentanyl.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients :

Couche adhésive en polyacrylate

Feuille de polypropylène

Encre d'imprimerie bleue

Film de téréphtalate de polyéthylène (siliconé)

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

3 dispositifs transdermiques

5 dispositifs transdermiques

10 dispositifs transdermiques

20 dispositifs transdermiques

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie transdermique.

Notez la date et l'heure à laquelle vous avez appliqué votre dispositif.

[3 dispositifs transdermiques:]

Date	Heure

[5 dispositifs transdermiques:]

Date	Heure



--	--

[10 dispositifs transdermiques:]

Date	Heure

[20 dispositifs transdermiques:]

Date	Heure	Date	Heure

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Plier les dispositifs utilisés et les jeter ou les rapporter à la pharmacie.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

{tel}

{fax}

{e-mail}

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DE LOT**

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

[A compléter au niveau national]

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**SACHET**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

*Fentanyl-ratiopharm 100 µg/h TTS* et autres noms (voir Annexe I)

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

fentanyl

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Chaque dispositif libère 100 microgrammes de fentanyl par heure. Chaque dispositif de 30 cm<sup>2</sup> contient 16,5 mg de fentanyl.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients :

Couche adhésive en polyacrylate

Feuille de polypropylène

Encre d'imprimerie bleue

Film de téréphtalate de polyéthylène (siliconé)

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

1 dispositif transdermique

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie transdermique

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Plier les dispositifs utilisés et les jeter ou les rapporter à la pharmacie.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

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

[A compléter au niveau national]

**13. NUMERO DE LOT**

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

[A compléter au niveau national]

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**NOTICE**

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

*Fentanyl-ratiopharm 25 µg/h TTS* et autres noms (voir Annexe I)

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

fentanyl

### **Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

### **Dans cette notice :**

1. Qu'est-ce que *Fentanyl-ratiopharm* et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser *Fentanyl-ratiopharm*
3. Comment utiliser *Fentanyl-ratiopharm*
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver *Fentanyl-ratiopharm*
6. Informations supplémentaires

## **1. QU'EST-CE QUE FENTANYL-RATIOPHARM ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ**

Le fentanyl appartient à la classe des opioïdes, de puissants antidouleurs.

Le fentanyl, un antidouleur, quitte lentement le dispositif pour passer dans le corps en traversant la peau.

*Fentanyl-ratiopharm* est utilisé pour le traitement des douleurs intenses et prolongées qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques forts.

## **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER FENTANYL-RATIOPHARM**

### **N'utilisez jamais *Fentanyl-ratiopharm***

- si vous êtes hypersensible (allergique) au fentanyl ou à l'un des autres composants contenus dans le produit.
- si vous souffrez d'une douleur de courte durée, par exemple après une opération chirurgicale.
- si vous avez des perturbations graves du système nerveux central, par exemple un traumatisme crânien.

### **Faites attention avec *Fentanyl-ratiopharm***

#### **MISE EN GARDE :**

*Fentanyl-ratiopharm* est un médicament qui pourrait être fatal pour les enfants.

Cela vaut même pour les dispositifs transdermiques déjà utilisés.

N'oubliez pas que, par sa présentation, ce médicament pourrait tenter des enfants.

*Fentanyl-ratiopharm* peut avoir des effets indésirables fatals chez les personnes qui n'utilisent pas régulièrement des opioïdes sur prescription médicale.

Avant de commencer à utiliser *Fentanyl-ratiopharm*, vous devez avertir votre médecin si vous souffrez de l'un des troubles énumérés ci-dessous, parce que dans ces cas le risque d'effets indésirables est plus élevé et/ou parce que votre médecin peut devoir vous prescrire une dose plus faible de fentanyl.

- asthme, dépression respiratoire ou toute autre maladie respiratoire
- pression artérielle basse
- altération des fonctions du foie
- altération des fonctions rénales
- antécédents de traumatisme crânien, de tumeur cérébrale, de signes d'augmentation de la pression intracrânienne (par exemple maux de tête, troubles visuels), de modifications de votre état de conscience ou de perte de conscience ou coma
- rythme cardiaque lent (brady-arythmies)
- myasthénie (une maladie qui provoque une fatigue et une faiblesse musculaire)

S'il apparaît une fièvre pendant le traitement, parlez-en à votre médecin car l'augmentation de la température du corps peut provoquer un passage excessif du médicament à travers la peau. Pour la même raison, vous devez éviter d'exposer le dispositif collé sur la peau à de la chaleur directe comme des couvertures électriques, bouillottes, sauna, solarium ou bains chauds). Vous pouvez vous exposer au soleil en plein air mais vous devez protéger le dispositif par un vêtement pendant les journées d'été chaudes.

Une accoutumance et une dépendance physique ou psychique peuvent apparaître si vous utilisez *Fentanyl-ratiopharm* pendant longtemps. Toutefois, ces phénomènes sont rares pendant le traitement des douleurs cancéreuses.

Si vous êtes âgé(e) ou en très mauvais état général (cachectique), votre médecin vous surveillera encore plus soigneusement car il peut être nécessaire de réduire la dose.

Il ne faut pas découper les dispositifs en petits fragments car ni la qualité, ni l'efficacité, ni la tolérance de ces fragments de dispositif ne sont démontrées.

#### Enfants

Il ne faut pas utiliser *Fentanyl-ratiopharm* chez les enfants de moins de 12 ans car l'expérience acquise avec ce médicament chez l'enfant est limitée. Une exception peut toutefois être faite si le médecin a expressément prescrit *Fentanyl-ratiopharm*.

#### Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez des barbituriques (utilisés pour le traitement des troubles du sommeil), de la buprénorphine, de la nalbuphine ou de la pentazocine (autres analgésiques forts), signalez-le à votre médecin. Il n'est pas recommandé de les utiliser avec *Fentanyl-ratiopharm*.

Si vous utilisez en même temps des médicaments qui agissent sur la fonction cérébrale, la probabilité d'effets indésirables, en particulier difficultés respiratoires, est augmentée. Cela vaut par exemple pour

- les médicaments utilisés pour traiter l'anxiété (tranquillisants)
- les médicaments utilisés pour traiter la dépression (antidépresseurs)
- les médicaments utilisés pour traiter les troubles psychiques (neuroleptiques)
- les anesthésiques ; si vous pensez que vous allez avoir une anesthésie, prévenez le médecin ou le dentiste du fait que vous utilisez *Fentanyl-ratiopharm*
- les médicaments utilisés pour traiter les troubles du sommeil (hypnotiques, sédatifs)
- les médicaments utilisés pour traiter les allergies ou le mal des transports (antihistaminiques / antiémétiques)
- les autres analgésiques forts (opioïdes)
- l'alcool

Vous ne devez pas utiliser les médicaments énumérés ci-dessous en même temps que *Fentanyl-ratiopharm*, sauf si vous êtes étroitement surveillé(e) par votre médecin.

Ces médicaments peuvent accentuer les effets favorables et indésirables de *Fentanyl-ratiopharm*. Cela vaut par exemple pour

- le ritonavir (utilisé dans le traitement du SIDA)
- le kétoconazole, l'itraconazole (utilisés pour traiter les infections dues à des champignons)
- le diltiazem (utilisé dans le traitement de maladies cardiaques)
- la cimétidine (utilisée dans le traitement de maladies gastro-intestinales)
- les antibiotiques macrolides (utilisés dans le traitement des infections)

Si vous prenez des inhibiteurs de la MAO (par exemple moclobémide dans le traitement de la dépression ou sélégiline pour le traitement de la maladie de Parkinson) ou en avez pris au cours des 14 derniers jours, signalez-le à votre médecin. La prise concomitante de ces médicaments peut aggraver leur toxicité.

Si vous utilisez actuellement ou avez utilisé récemment d'autres médicaments, y compris des médicaments vendus sans ordonnance, signalez-le à votre médecin ou à votre pharmacien.

### **Utilisation de *Fentanyl-ratiopharm* avec les aliments et les boissons**

La consommation de boissons alcoolisées pendant l'utilisation de *Fentanyl-ratiopharm* augmente le risque de réactions indésirables sévères et peut provoquer des difficultés respiratoires, une diminution de la pression artérielle, une profonde sédation et un coma.

### **Grossesse et allaitement**

Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser tout médicament.

Il est déconseillé d'utiliser *Fentanyl-ratiopharm* pendant le travail et l'accouchement (y compris par césarienne) car le fentanyl peut provoquer des troubles respiratoires chez le nouveau-né. Si vous débutez une grossesse pendant le traitement par *Fentanyl-ratiopharm*, consultez votre médecin. Il ne faut pas utiliser *Fentanyl-ratiopharm* pendant la grossesse et l'allaitement, sauf nécessité impérieuse. Il n'est pas démontré que son emploi soit sûr pendant la grossesse. Le fentanyl passe dans le lait maternel et peut provoquer des effets indésirables tels que sédation et dépression respiratoire chez le nourrisson allaité. Il faut jeter le lait maternel produit sous traitement ou dans les 72 heures suivant le retrait du dernier dispositif.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

*Fentanyl-ratiopharm* a une influence considérable sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Ce risque est particulièrement élevé au début du traitement, lors des changements de doses et en cas de consommation concomitante d'alcool ou de tranquillisants. Si vous avez utilisé la même dose de *Fentanyl-ratiopharm* pendant longtemps, votre médecin pourra décider de vous autoriser à conduire et à utiliser des machines dangereuses. Pendant l'utilisation de *Fentanyl-ratiopharm*, vous ne devez pas conduire ou utiliser des machines dangereuses, sauf autorisation de votre médecin.

## **3. COMMENT UTILISER FENTANYL-RATIOPHARM**

Utilisez toujours *Fentanyl-ratiopharm* exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Votre médecin déterminera quel dosage de *Fentanyl-ratiopharm* vous convient. Votre médecin basera son jugement sur : l'intensité de votre douleur, votre état général et le type de traitement analgésique que vous avez reçu jusque là.

Suivant votre réaction, il peut être nécessaire d'ajuster le dosage du dispositif ou le nombre de dispositifs. L'effet est obtenu dans les 24 heures suivant l'application du premier dispositif et il



s'atténue progressivement après le retrait du dispositif. N'arrêtez pas le traitement sans consulter votre médecin.

Votre premier dispositif commencera à agir lentement, cela peut prendre une journée, en conséquence, votre médecin vous donnera peut-être des analgésiques supplémentaires, jusqu'à ce que votre dispositif transdermique de fentanyl agisse pleinement. Ensuite, *Fentanyl-ratiopharm* devrait soulager votre douleur en permanence et vous devriez pouvoir arrêter d'utiliser ces analgésiques supplémentaires. Toutefois, dans certains cas, il se peut que vous ayez tout de même besoin d'autres analgésiques.

### **Comment appliquer *Fentanyl-ratiopharm***

- Choisissez une région plane du haut du corps (tronc) ou de la partie haute du bras, où la peau est glabre, sans coupures, sans taches, sans autres imperfections. Il faut que cette région du corps n'ait pas été irradiée lors d'une radiothérapie.
- Si la peau est poilue, coupez les poils avec des ciseaux. Ne rasez pas car le rasage irrite la peau. Si la peau a besoin d'être lavée, lavez-la à l'eau. N'utilisez ni savon, ni huile, ni lotions, ni alcool ou tout autre détergent qui risquerait d'irriter la peau. La peau doit être parfaitement sèche avant l'application du dispositif.
- Il faut coller le dispositif immédiatement après l'ouverture de l'emballage. Après avoir retiré le film antiadhésif, appliquez le dispositif en le comprimant sur la peau avec la paume de la main pendant environ 30 secondes, de façon à ce que le dispositif colle bien sur la peau. Vérifiez soigneusement que le dispositif colle bien sur les bords.
- Le dispositif transdermique de fentanyl se porte généralement pendant 72 heures (3 jours). Vous pouvez inscrire sur l'emballage extérieur la date et l'heure à laquelle vous avez appliqué le dispositif. Cela vous aidera à vous souvenir du moment où vous devez le renouveler.
- Il ne faut pas exposer le site d'application du dispositif à de la chaleur provenant de sources externes (voir «Faites attention avec *Fentanyl-ratiopharm*»).
- Comme le dispositif transdermique est protégé par un film externe imperméable, il peut être porté même sous la douche.
- Chez l'enfant, il est conseillé d'appliquer le dispositif sur le haut du dos afin de réduire le risque que l'enfant décolle le dispositif.

### **Comment changer le dispositif transdermique ?**

- Retirez le dispositif après le délai qui vous a été prescrit par votre médecin. Dans la majorité des cas, ce délai est de 72 heures (3 jours), mais chez certains patients il est de 48 heures (2 jours). En général, le dispositif ne se décolle pas spontanément. S'il reste des traces du dispositif transdermique sur la peau après le retrait, vous pouvez les éliminer en utilisant une grande quantité de savon et d'eau.
- Pliez le dispositif utilisé en deux, de façon à faire adhérer les bords adhésifs l'un sur l'autre. Remplacez les dispositifs utilisés dans leur emballage d'origine et jetez-les ou, de préférence, rapportez-les à votre pharmacien.
- Appliquez un nouveau dispositif selon les modalités décrites plus haut, mais sur une autre région de la peau. Il faut respecter un intervalle d'au moins 7 jours avant d'utiliser à nouveau le même site d'application.

### **Si vous avez utilisé plus de *Fentanyl-ratiopharm* que vous n'auriez dû**

Si vous avez collé plus de dispositifs que le nombre prescrit, retirez les dispositifs et consultez votre médecin ou un hôpital pour connaître l'ampleur du risque.

Le signe le plus fréquent de surdosage est une diminution de la capacité à respirer. Les symptômes se traduisent par le fait que la personne respire anormalement lentement ou faiblement. Si cela se produit - retirez les dispositifs et contactez immédiatement un médecin. En attendant le médecin, gardez la personne réveillée en lui parlant ou en la secouant de temps en temps.

Les autres signes et symptômes de surdosage sont la somnolence, la diminution de la température corporelle, un ralentissement de la fréquence cardiaque, une diminution du tonus musculaire, une sédation profonde, la perte de la coordination musculaire, une constriction des pupilles et des convulsions.

#### **Si vous oubliez d'utiliser *Fentanyl-ratiopharm***

N'utilisez jamais une dose double.

Vous devez renouveler votre dispositif tous les 3 jours (toutes les 72 heures) à la même heure de la journée, sauf prescription contraire de votre médecin. Si vous avez oublié, renouvelez le dispositif dès que vous constatez l'oubli. Si vous avez beaucoup de retard pour le remplacement de votre dispositif, consultez votre médecin car vous pourriez avoir besoin d'analgésiques supplémentaires.

#### **Si vous arrêtez d'utiliser *Fentanyl-ratiopharm***

Si vous souhaitez interrompre ou arrêter le traitement, vous devez toujours discuter avec votre médecin des motifs de votre abandon et du traitement ultérieur.

L'utilisation prolongée de *Fentanyl-ratiopharm* peut provoquer une dépendance physique. Si vous cessez d'utiliser les dispositifs, vous risquez de vous sentir mal.

Comme le risque de syndrome de sevrage est plus élevé en cas d'arrêt brutal du traitement, vous ne devez jamais arrêter votre traitement par *Fentanyl-ratiopharm* de votre propre initiative, mais toujours d'abord consulter votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS**

Comme tous les médicaments, *Fentanyl-ratiopharm* est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

La fréquence des effets indésirables est évaluée comme suit :

<b><i>Très fréquent</i></b>	<i>Plus d'un patient sur 10</i>
<b><i>Fréquent</i></b>	<i>Moins d'un patient sur 10, mais plus d'un patient sur 100</i>
<b><i>Peu fréquent</i></b>	<i>Moins d'un patient sur 100, mais plus d'un patient sur 1000</i>
<b><i>Rare</i></b>	<i>Moins d'un 1 patient sur 1000, mais plus d'un patient sur 10.000</i>
<b><i>Très rare</i></b>	<i>Moins d'un patient sur 10.000, y compris cas isolés</i>

Vous devez immédiatement arrêter le traitement et consulter votre médecin ou aller à l'hôpital s'il apparaît l'un quelconque des effets indésirables graves et très rares suivants : dépression respiratoire sévère (essoufflement intense, respiration bruyante) ou arrêt complet du fonctionnement du tube digestif (douleur spasmodique, vomissements, flatulences).

Autres effets indésirables

Très fréquents : Somnolence, maux de tête, sensations vertigineuses, nausées, vomissements, constipation, sueurs, démangeaisons. Les démangeaisons disparaissent généralement en l'espace d'une journée après le retrait du dispositif.

- Fréquents : Sensation inhabituelle de somnolence ou de fatigue (effet dépresseur sur la fonction cérébrale), nervosité, perte d'appétit, sécheresse de la bouche, douleur à l'estomac, réactions cutanées au site d'application du dispositif.
- Peu fréquents : Sensation anormale d'euphorie, perte de mémoire, troubles du sommeil, hallucinations, agitation, tremblement, troubles de sensibilité, anomalies du langage, diminution ou augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, difficultés respiratoires, diarrhée, difficultés pour uriner, éruption cutanée, rougeur de la peau (érythème).  
Les éruptions et la rougeur de la peau disparaissent généralement en l'espace d'une journée après le retrait du dispositif.
- Rares : Irrégularité des battements cardiaques, dilatation des vaisseaux sanguins, hoquet, rétention d'eau dans les tissus, sensation de froid.
- Très rares : Réactions allergiques aiguës généralisées avec diminution de la pression artérielle et/ou difficultés respiratoires (réactions anaphylactiques), idées délirantes, états d'excitation, perte de la force physique, dépression, anxiété, confusion, troubles sexuels, symptômes de sevrage, perturbations de la coordination, crises convulsives (y compris crises cloniques et crises de grand mal), diminution de l'acuité visuelle, perturbation de la respiration (dépression respiratoire), arrêt respiratoire (apnée), ballonnements douloureux, blocage du tube digestif, douleur dans la vessie, diminution de l'émission d'urines (réduction de l'excrétion d'urines).

Après l'utilisation de *Fentanyl-ratiopharm* pendant quelque temps, il peut arriver que *Fentanyl-ratiopharm* devienne moins efficace, ce qui exige un ajustement de la dose (développement d'une accoutumance).

Une dépendance physique peut également se développer et vous pouvez présenter un syndrome de sevrage si vous arrêtez brutalement d'utiliser les dispositifs. Les symptômes du syndrome de sevrage peuvent être des nausées, des vomissements, une diarrhée, une anxiété et des frissons.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

## 5. COMMENT CONSERVER *FENTANYL-RATIOPHARM*

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants, même après l'emploi. De fortes quantités de principe actif restent dans les dispositifs transdermiques même après l'emploi.

Ne pas utiliser *Fentanyl-ratiopharm* après la date de péremption mentionnée sur l'emballage. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Dans l'intérêt de l'environnement et de la sécurité, il faut jeter les dispositifs utilisés, inutilisés et périmés ou les rapporter à la pharmacie, en vue de leur destruction. Il faut plier les dispositifs utilisés en deux, en faisant coller entre eux les bords adhésifs. Remettez les dispositifs utilisés dans le sachet et jetez-les ou, de préférence, rappez-les à votre pharmacien.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

### Que contient *Fentanyl-ratiopharm* ?

- La substance active est le fentanyl.

Chaque dispositif libère 25 microgrammes de fentanyl par heure. Chaque dispositif de 7,5 cm<sup>2</sup> contient 4,125 mg de fentanyl.

- Les autres composants sont :  
Couche adhésive : couche adhésive en polyacrylate  
Film postérieur : feuille de polypropylène, encre d'impression bleue  
Couche antiadhésive : téréphtalate de polyéthylène (siliconé)

### **Qu'est-ce que *Fentanyl-ratiopharm* et contenu de l'emballage extérieur**

*Fentanyl-ratiopharm* est un dispositif transdermique transparent dont la face postérieure est adhésive, ce qui permet de le coller sur la peau. Les dispositifs transdermiques portent une mention imprimée en bleu, qui indique le dosage.

*Fentanyl-ratiopharm* est disponible en boîtes de 3, 5, 10 ou 20 dispositifs transdermiques. Il se peut que toutes les présentations ne soient pas commercialisées.

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}  
{tel}  
{fax}  
{e-mail}

### **Fabricant**

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Str. 3  
89143 Blaubeuren  
Allemagne

**Ce médicament est autorisé dans les états membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :**

#### **DE/H/0740/01/MR**

Autriche	Fenturogenox 25 µg/h - transdermales Matrixpflaster
Allemagne	Fentanyl-ratiopharm 25 µg/h TTS
Espagne	Fentanilo Matrix ratiomed 25 microgramos/h parches transdérmicos EFG
France	Fentanyl-ratio 25 µg/h, dispositif transdermique
Pays-Bas	Fentanyl ratiopharm 25, pleister voor transdermaal gebruik 25 µg/uur
Royaume-Uni	Ribofen 25 microgram/hr Transdermal patch

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}**

[A compléter au niveau national]

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

*Fentanyl-ratiopharm 50 µg/h TTS* et autres noms (voir Annexe I)

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

fentanyl

### **Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

### **Dans cette notice :**

1. Qu'est-ce que *Fentanyl-ratiopharm* et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser *Fentanyl-ratiopharm*
3. Comment utiliser *Fentanyl-ratiopharm*
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver *Fentanyl-ratiopharm*
6. Informations supplémentaires

## **1. QU'EST-CE QUE FENTANYL-RATIOPHARM ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ**

Le fentanyl appartient à la classe des opioïdes, de puissants antidouleurs.

Le fentanyl, un antidouleur, quitte lentement le dispositif pour passer dans le corps en traversant la peau.

*Fentanyl-ratiopharm* est utilisé pour le traitement des douleurs intenses et prolongées qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques forts.

## **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER FENTANYL-RATIOPHARM**

### **N'utilisez jamais *Fentanyl-ratiopharm***

- si vous êtes hypersensible (allergique) au fentanyl ou à l'un des autres composants contenus dans le produit.
- si vous souffrez d'une douleur de courte durée, par exemple après une opération chirurgicale.
- si vous avez des perturbations graves du système nerveux central, par exemple un traumatisme crânien.

### **Faites attention avec *Fentanyl-ratiopharm***

#### **MISE EN GARDE :**

*Fentanyl-ratiopharm* est un médicament qui pourrait être fatal pour les enfants.

Cela vaut même pour les dispositifs transdermiques déjà utilisés.

N'oubliez pas que, par sa présentation, ce médicament pourrait tenter des enfants.

*Fentanyl-ratiopharm* peut avoir des effets indésirables fatals chez les personnes qui n'utilisent pas régulièrement des opioïdes sur prescription médicale.

Avant de commencer à utiliser *Fentanyl-ratiopharm*, vous devez avertir votre médecin si vous souffrez de l'un des troubles énumérés ci-dessous, parce que dans ces cas le risque d'effets indésirables est plus élevé et/ou parce que votre médecin peut devoir vous prescrire une dose plus faible de fentanyl.

- asthme, dépression respiratoire ou toute autre maladie respiratoire
- pression artérielle basse
- altération des fonctions du foie
- altération des fonctions rénales
- antécédents de traumatisme crânien, de tumeur cérébrale, de signes d'augmentation de la pression intracrânienne (par exemple maux de tête, troubles visuels), de modifications de votre état de conscience ou de perte de conscience ou coma
- rythme cardiaque lent (brady-arythmies)
- myasthénie (une maladie qui provoque une fatigue et une faiblesse musculaire)

S'il apparaît une fièvre pendant le traitement, parlez-en à votre médecin car l'augmentation de la température du corps peut provoquer un passage excessif du médicament à travers la peau. Pour la même raison, vous devez éviter d'exposer le dispositif collé sur la peau à de la chaleur directe comme des couvertures électriques, bouillottes, sauna, solarium ou bains chauds). Vous pouvez vous exposer au soleil en plein air mais vous devez protéger le dispositif par un vêtement pendant les journées d'été chaudes.

Une accoutumance et une dépendance physique ou psychique peuvent apparaître si vous utilisez *Fentanyl-ratiopharm* pendant longtemps. Toutefois, ces phénomènes sont rares pendant le traitement des douleurs cancéreuses.

Si vous êtes âgé(e) ou en très mauvais état général (cachectique), votre médecin vous surveillera encore plus soigneusement car il peut être nécessaire de réduire la dose.

Il ne faut pas découper les dispositifs en petits fragments car ni la qualité, ni l'efficacité, ni la tolérance de ces fragments de dispositif ne sont démontrées.

#### Enfants

Il ne faut pas utiliser *Fentanyl-ratiopharm* chez les enfants de moins de 12 ans car l'expérience acquise avec ce médicament chez l'enfant est limitée. Une exception peut toutefois être faite si le médecin a expressément prescrit *Fentanyl-ratiopharm*.

#### Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez des barbituriques (utilisés pour le traitement des troubles du sommeil), de la buprénorphine, de la nalbuphine ou de la pentazocine (autres analgésiques forts), signalez-le à votre médecin. Il n'est pas recommandé de les utiliser avec *Fentanyl-ratiopharm*.

Si vous utilisez en même temps des médicaments qui agissent sur la fonction cérébrale, la probabilité d'effets indésirables, en particulier difficultés respiratoires, est augmentée. Cela vaut par exemple pour

- les médicaments utilisés pour traiter l'anxiété (tranquillisants)
- les médicaments utilisés pour traiter la dépression (antidépresseurs)
- les médicaments utilisés pour traiter les troubles psychiques (neuroleptiques)
- les anesthésiques ; si vous pensez que vous allez avoir une anesthésie, prévenez le médecin ou le dentiste du fait que vous utilisez *Fentanyl-ratiopharm*
- les médicaments utilisés pour traiter les troubles du sommeil (hypnotiques, sédatifs)
- les médicaments utilisés pour traiter les allergies ou le mal des transports (antihistaminiques / antiémétiques)
- les autres analgésiques forts (opioïdes)
- l'alcool

Vous ne devez pas utiliser les médicaments énumérés ci-dessous en même temps que *Fentanyl-ratiopharm*, sauf si vous êtes étroitement surveillé(e) par votre médecin.

Ces médicaments peuvent accentuer les effets favorables et indésirables de *Fentanyl-ratiopharm*. Cela vaut par exemple pour

- le ritonavir (utilisé dans le traitement du SIDA)
- le kétoconazole, l'itraconazole (utilisés pour traiter les infections dues à des champignons)
- le diltiazem (utilisé dans le traitement de maladies cardiaques)
- la cimétidine (utilisée dans le traitement de maladies gastro-intestinales)
- les antibiotiques macrolides (utilisés dans le traitement des infections)

Si vous prenez des inhibiteurs de la MAO (par exemple moclobémide dans le traitement de la dépression ou sélégiline pour le traitement de la maladie de Parkinson) ou en avez pris au cours des 14 derniers jours, signalez-le à votre médecin. La prise concomitante de ces médicaments peut aggraver leur toxicité.

Si vous utilisez actuellement ou avez utilisé récemment d'autres médicaments, y compris des médicaments vendus sans ordonnance, signalez-le à votre médecin ou à votre pharmacien.

### **Utilisation de *Fentanyl-ratiopharm* avec les aliments et les boissons**

La consommation de boissons alcoolisées pendant l'utilisation de *Fentanyl-ratiopharm* augmente le risque de réactions indésirables sévères et peut provoquer des difficultés respiratoires, une diminution de la pression artérielle, une profonde sédation et un coma.

### **Grossesse et allaitement**

Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser tout médicament.

Il est déconseillé d'utiliser *Fentanyl-ratiopharm* pendant le travail et l'accouchement (y compris par césarienne) car le fentanyl peut provoquer des troubles respiratoires chez le nouveau-né. Si vous débutez une grossesse pendant le traitement par *Fentanyl-ratiopharm*, consultez votre médecin. Il ne faut pas utiliser *Fentanyl-ratiopharm* pendant la grossesse et l'allaitement, sauf nécessité impérieuse. Il n'est pas démontré que son emploi soit sûr pendant la grossesse. Le fentanyl passe dans le lait maternel et peut provoquer des effets indésirables tels que sédation et dépression respiratoire chez le nourrisson allaité. Il faut jeter le lait maternel produit sous traitement ou dans les 72 heures suivant le retrait du dernier dispositif.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

*Fentanyl-ratiopharm* a une influence considérable sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Ce risque est particulièrement élevé au début du traitement, lors des changements de doses et en cas de consommation concomitante d'alcool ou de tranquillisants. Si vous avez utilisé la même dose de *Fentanyl-ratiopharm* pendant longtemps, votre médecin pourra décider de vous autoriser à conduire et à utiliser des machines dangereuses. Pendant l'utilisation de *Fentanyl-ratiopharm*, vous ne devez pas conduire ou utiliser des machines dangereuses, sauf autorisation de votre médecin.

## **3. COMMENT UTILISER FENTANYL-RATIOPHARM**

Utilisez toujours *Fentanyl-ratiopharm* exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Votre médecin déterminera quel dosage de *Fentanyl-ratiopharm* vous convient. Votre médecin basera son jugement sur : l'intensité de votre douleur, votre état général et le type de traitement analgésique que vous avez reçu jusque là.

Suivant votre réaction, il peut être nécessaire d'ajuster le dosage du dispositif ou le nombre de dispositifs. L'effet est obtenu dans les 24 heures suivant l'application du premier dispositif et il

s'atténue progressivement après le retrait du dispositif. N'arrêtez pas le traitement sans consulter votre médecin.

Votre premier dispositif commencera à agir lentement, cela peut prendre une journée, en conséquence, votre médecin vous donnera peut-être des analgésiques supplémentaires, jusqu'à ce que votre dispositif transdermique de fentanyl agisse pleinement. Ensuite, *Fentanyl-ratiopharm* devrait soulager votre douleur en permanence et vous devriez pouvoir arrêter d'utiliser ces analgésiques supplémentaires. Toutefois, dans certains cas, il se peut que vous ayez tout de même besoin d'autres analgésiques.

### **Comment appliquer *Fentanyl-ratiopharm***

- Choisissez une région plane du haut du corps (tronc) ou de la partie haute du bras, où la peau est glabre, sans coupures, sans taches, sans autres imperfections. Il faut que cette région du corps n'ait pas été irradiée lors d'une radiothérapie.
- Si la peau est poilue, coupez les poils avec des ciseaux. Ne rasez pas car le rasage irrite la peau. Si la peau a besoin d'être lavée, lavez-la à l'eau. N'utilisez ni savon, ni huile, ni lotions, ni alcool ou tout autre détergent qui risquerait d'irriter la peau. La peau doit être parfaitement sèche avant l'application du dispositif.
- Il faut coller le dispositif immédiatement après l'ouverture de l'emballage. Après avoir retiré le film antiadhésif, appliquez le dispositif en le comprimant sur la peau avec la paume de la main pendant environ 30 secondes, de façon à ce que le dispositif colle bien sur la peau. Vérifiez soigneusement que le dispositif colle bien sur les bords.
- Le dispositif transdermique de fentanyl se porte généralement pendant 72 heures (3 jours). Vous pouvez inscrire sur l'emballage extérieur la date et l'heure à laquelle vous avez appliqué le dispositif. Cela vous aidera à vous souvenir du moment où vous devez le renouveler.
- Il ne faut pas exposer le site d'application du dispositif à de la chaleur provenant de sources externes (voir «Faites attention avec *Fentanyl-ratiopharm*»).
- Comme le dispositif transdermique est protégé par un film externe imperméable, il peut être porté même sous la douche.
- Chez l'enfant, il est conseillé d'appliquer le dispositif sur le haut du dos afin de réduire le risque que l'enfant décolle le dispositif.

### **Comment changer le dispositif transdermique ?**

- Retirez le dispositif après le délai qui vous a été prescrit par votre médecin. Dans la majorité des cas, ce délai est de 72 heures (3 jours), mais chez certains patients il est de 48 heures (2 jours). En général, le dispositif ne se décolle pas spontanément. S'il reste des traces du dispositif transdermique sur la peau après le retrait, vous pouvez les éliminer en utilisant une grande quantité de savon et d'eau.
- Pliez le dispositif utilisé en deux, de façon à faire adhérer les bords adhésifs l'un sur l'autre. Remplacez les dispositifs utilisés dans leur emballage d'origine et jetez-les ou, de préférence, rapportez-les à votre pharmacien.
- Appliquez un nouveau dispositif selon les modalités décrites plus haut, mais sur une autre région de la peau. Il faut respecter un intervalle d'au moins 7 jours avant d'utiliser à nouveau le même site d'application.

### **Si vous avez utilisé plus de *Fentanyl-ratiopharm* que vous n'auriez dû**

Si vous avez collé plus de dispositifs que le nombre prescrit, retirez les dispositifs et consultez votre médecin ou un hôpital pour connaître l'ampleur du risque.

Le signe le plus fréquent de surdosage est une diminution de la capacité à respirer. Les symptômes se traduisent par le fait que la personne respire anormalement lentement ou faiblement. Si cela se produit - retirez les dispositifs et contactez immédiatement un médecin. En attendant le médecin, gardez la personne réveillée en lui parlant ou en la secouant de temps en temps.



Les autres signes et symptômes de surdosage sont la somnolence, la diminution de la température corporelle, un ralentissement de la fréquence cardiaque, une diminution du tonus musculaire, une sédation profonde, la perte de la coordination musculaire, une constriction des pupilles et des convulsions.

### **Si vous oubliez d'utiliser *Fentanyl-ratiopharm***

N'utilisez jamais une dose double.

Vous devez renouveler votre dispositif tous les 3 jours (toutes les 72 heures) à la même heure de la journée, sauf prescription contraire de votre médecin. Si vous avez oublié, renouvelez le dispositif dès que vous constatez l'oubli. Si vous avez beaucoup de retard pour le remplacement de votre dispositif, consultez votre médecin car vous pourriez avoir besoin d'analgésiques supplémentaires.

### **Si vous arrêtez d'utiliser *Fentanyl-ratiopharm***

Si vous souhaitez interrompre ou arrêter le traitement, vous devez toujours discuter avec votre médecin des motifs de votre abandon et du traitement ultérieur.

L'utilisation prolongée de *Fentanyl-ratiopharm* peut provoquer une dépendance physique. Si vous cessez d'utiliser les dispositifs, vous risquez de vous sentir mal.

Comme le risque de syndrome de sevrage est plus élevé en cas d'arrêt brutal du traitement, vous ne devez jamais arrêter votre traitement par *Fentanyl-ratiopharm* de votre propre initiative, mais toujours d'abord consulter votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS**

Comme tous les médicaments, *Fentanyl-ratiopharm* est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

La fréquence des effets indésirables est évaluée comme suit :

<b><i>Très fréquent</i></b>	<i>Plus d'un patient sur 10</i>
<b><i>Fréquent</i></b>	<i>Moins d'un patient sur 10, mais plus d'un patient sur 100</i>
<b><i>Peu fréquent</i></b>	<i>Moins d'un patient sur 100, mais plus d'un patient sur 1000</i>
<b><i>Rare</i></b>	<i>Moins d'un 1 patient sur 1000, mais plus d'un patient sur 10.000</i>
<b><i>Très rare</i></b>	<i>Moins d'un patient sur 10.000, y compris cas isolés</i>

Vous devez immédiatement arrêter le traitement et consulter votre médecin ou aller à l'hôpital s'il apparaît l'un quelconque des effets indésirables graves et très rares suivants : dépression respiratoire sévère (essoufflement intense, respiration bruyante) ou arrêt complet du fonctionnement du tube digestif (douleur spasmodique, vomissements, flatulences).

Autres effets indésirables

Très fréquents : Somnolence, maux de tête, sensations vertigineuses, nausées, vomissements, constipation, sueurs, démangeaisons. Les démangeaisons disparaissent généralement en l'espace d'une journée après le retrait du dispositif.

- Fréquents : Sensation inhabituelle de somnolence ou de fatigue (effet dépresseur sur la fonction cérébrale), nervosité, perte d'appétit, sécheresse de la bouche, douleur à l'estomac, réactions cutanées au site d'application du dispositif.
- Peu fréquents : Sensation anormale d'euphorie, perte de mémoire, troubles du sommeil, hallucinations, agitation, tremblement, troubles de sensibilité, anomalies du langage, diminution ou augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, difficultés respiratoires, diarrhée, difficultés pour uriner, éruption cutanée, rougeur de la peau (érythème).  
Les éruptions et la rougeur de la peau disparaissent généralement en l'espace d'une journée après le retrait du dispositif.
- Rares : Irrégularité des battements cardiaques, dilatation des vaisseaux sanguins, hoquet, rétention d'eau dans les tissus, sensation de froid.
- Très rares : Réactions allergiques aiguës généralisées avec diminution de la pression artérielle et/ou difficultés respiratoires (réactions anaphylactiques), idées délirantes, états d'excitation, perte de la force physique, dépression, anxiété, confusion, troubles sexuels, symptômes de sevrage, perturbations de la coordination, crises convulsives (y compris crises cloniques et crises de grand mal), diminution de l'acuité visuelle, perturbation de la respiration (dépression respiratoire), arrêt respiratoire (apnée), ballonnements douloureux, blocage du tube digestif, douleur dans la vessie, diminution de l'émission d'urines (réduction de l'excrétion d'urines).

Après l'utilisation de *Fentanyl-ratiopharm* pendant quelque temps, il peut arriver que *Fentanyl-ratiopharm* devienne moins efficace, ce qui exige un ajustement de la dose (développement d'une accoutumance).

Une dépendance physique peut également se développer et vous pouvez présenter un syndrome de sevrage si vous arrêtez brutalement d'utiliser les dispositifs. Les symptômes du syndrome de sevrage peuvent être des nausées, des vomissements, une diarrhée, une anxiété et des frissons.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

## 5. COMMENT CONSERVER *FENTANYL-RATIOPHARM*

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants, même après l'emploi. De fortes quantités de principe actif restent dans les dispositifs transdermiques même après l'emploi.

Ne pas utiliser *Fentanyl-ratiopharm* après la date de péremption mentionnée sur l'emballage. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Dans l'intérêt de l'environnement et de la sécurité, il faut jeter les dispositifs utilisés, inutilisés et périmés ou les rapporter à la pharmacie, en vue de leur destruction. Il faut plier les dispositifs utilisés en deux, en faisant coller entre eux les bords adhésifs. Remettez les dispositifs utilisés dans le sachet et jetez-les ou, de préférence, rappez-les à votre pharmacien.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

### Que contient *Fentanyl-ratiopharm* ?

- La substance active est le fentanyl.

Chaque dispositif libère 50 microgrammes de fentanyl par heure. Chaque dispositif de 15 cm<sup>2</sup> contient 8,25 mg de fentanyl.

- Les autres composants sont :
  - Couche adhésive : couche adhésive en polyacrylate
  - Film postérieur : feuille de polypropylène, encre d'impression bleue
  - Couche antiadhésive : téréphtalate de polyéthylène (siliconé)

### **Qu'est-ce que *Fentanyl-ratiopharm* et contenu de l'emballage extérieur**

*Fentanyl-ratiopharm* est un dispositif transdermique transparent dont la face postérieure est adhésive, ce qui permet de le coller sur la peau. Les dispositifs transdermiques portent une mention imprimée en bleu, qui indique le dosage.

*Fentanyl-ratiopharm* est disponible en boîtes de 3, 5, 10 ou 20 dispositifs transdermiques. Il se peut que toutes les présentations ne soient pas commercialisées.

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}  
{tel}  
{fax}  
{e-mail}

### **Fabricant**

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Str. 3  
89143 Blaubeuren  
Allemagne

**Ce médicament est autorisé dans les états membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :**

#### **DE/H/0740/02/MR**

Autriche	Fenturogenox 50 µg/h - transdermales Matrixpflaster
Allemagne	Fentanyl-ratiopharm 50 µg/h TTS
Espagne	Fentanilo Matrix ratiomed 50 microgramos/h parches transdérmicos EFG
France	Fentanyl-ratio 50 µg/h, dispositif transdermique
Pays-Bas	Fentanyl ratiopharm 50, pleister voor transdermaal gebruik 50 µg/uur
Royaume-Uni	Ribofen 50 microgram/hr Transdermal patch

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}**

[A compléter au niveau national]

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

*Fentanyl-ratiopharm 75 µg/h TTS* et autres noms (voir Annexe I)

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

fentanyl

### **Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

### **Dans cette notice :**

1. Qu'est-ce que *Fentanyl-ratiopharm* et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser *Fentanyl-ratiopharm*
3. Comment utiliser *Fentanyl-ratiopharm*
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver *Fentanyl-ratiopharm*
6. Informations supplémentaires

## **1. QU'EST-CE QUE FENTANYL-RATIOPHARM ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ**

Le fentanyl appartient à la classe des opioïdes, de puissants antidouleurs.

Le fentanyl, un antidouleur, quitte lentement le dispositif pour passer dans le corps en traversant la peau.

*Fentanyl-ratiopharm* est utilisé pour le traitement des douleurs intenses et prolongées qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques forts.

## **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER FENTANYL-RATIOPHARM**

### **N'utilisez jamais *Fentanyl-ratiopharm***

- si vous êtes hypersensible (allergique) au fentanyl ou à l'un des autres composants contenus dans le produit.
- si vous souffrez d'une douleur de courte durée, par exemple après une opération chirurgicale.
- si vous avez des perturbations graves du système nerveux central, par exemple un traumatisme crânien.

### **Faites attention avec *Fentanyl-ratiopharm***

#### **MISE EN GARDE :**

*Fentanyl-ratiopharm* est un médicament qui pourrait être fatal pour les enfants.

Cela vaut même pour les dispositifs transdermiques déjà utilisés.

N'oubliez pas que, par sa présentation, ce médicament pourrait tenter des enfants.

*Fentanyl-ratiopharm* peut avoir des effets indésirables fatals chez les personnes qui n'utilisent pas régulièrement des opioïdes sur prescription médicale.

Avant de commencer à utiliser *Fentanyl-ratiopharm*, vous devez avertir votre médecin si vous souffrez de l'un des troubles énumérés ci-dessous, parce que dans ces cas le risque d'effets indésirables est plus élevé et/ou parce que votre médecin peut devoir vous prescrire une dose plus faible de fentanyl.

- asthme, dépression respiratoire ou toute autre maladie respiratoire
- pression artérielle basse
- altération des fonctions du foie
- altération des fonctions rénales
- antécédents de traumatisme crânien, de tumeur cérébrale, de signes d'augmentation de la pression intracrânienne (par exemple maux de tête, troubles visuels), de modifications de votre état de conscience ou de perte de conscience ou coma
- rythme cardiaque lent (brady-arythmies)
- myasthénie (une maladie qui provoque une fatigue et une faiblesse musculaire)

S'il apparaît une fièvre pendant le traitement, parlez-en à votre médecin car l'augmentation de la température du corps peut provoquer un passage excessif du médicament à travers la peau. Pour la même raison, vous devez éviter d'exposer le dispositif collé sur la peau à de la chaleur directe comme des couvertures électriques, bouillottes, sauna, solarium ou bains chauds). Vous pouvez vous exposer au soleil en plein air mais vous devez protéger le dispositif par un vêtement pendant les journées d'été chaudes.

Une accoutumance et une dépendance physique ou psychique peuvent apparaître si vous utilisez *Fentanyl-ratiopharm* pendant longtemps. Toutefois, ces phénomènes sont rares pendant le traitement des douleurs cancéreuses.

Si vous êtes âgé(e) ou en très mauvais état général (cachectique), votre médecin vous surveillera encore plus soigneusement car il peut être nécessaire de réduire la dose.

Il ne faut pas découper les dispositifs en petits fragments car ni la qualité, ni l'efficacité, ni la tolérance de ces fragments de dispositif ne sont démontrées.

#### Enfants

Il ne faut pas utiliser *Fentanyl-ratiopharm* chez les enfants de moins de 12 ans car l'expérience acquise avec ce médicament chez l'enfant est limitée. Une exception peut toutefois être faite si le médecin a expressément prescrit *Fentanyl-ratiopharm*.

#### Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez des barbituriques (utilisés pour le traitement des troubles du sommeil), de la buprénorphine, de la nalbuphine ou de la pentazocine (autres analgésiques forts), signalez-le à votre médecin. Il n'est pas recommandé de les utiliser avec *Fentanyl-ratiopharm*.

Si vous utilisez en même temps des médicaments qui agissent sur la fonction cérébrale, la probabilité d'effets indésirables, en particulier difficultés respiratoires, est augmentée. Cela vaut par exemple pour

- les médicaments utilisés pour traiter l'anxiété (tranquillisants)
- les médicaments utilisés pour traiter la dépression (antidépresseurs)
- les médicaments utilisés pour traiter les troubles psychiques (neuroleptiques)
- les anesthésiques ; si vous pensez que vous allez avoir une anesthésie, prévenez le médecin ou le dentiste du fait que vous utilisez *Fentanyl-ratiopharm*
- les médicaments utilisés pour traiter les troubles du sommeil (hypnotiques, sédatifs)
- les médicaments utilisés pour traiter les allergies ou le mal des transports (antihistaminiques / antiémétiques)
- les autres analgésiques forts (opioïdes)
- l'alcool

Vous ne devez pas utiliser les médicaments énumérés ci-dessous en même temps que *Fentanyl-ratiopharm*, sauf si vous êtes étroitement surveillé(e) par votre médecin.

Ces médicaments peuvent accentuer les effets favorables et indésirables de *Fentanyl-ratiopharm*. Cela vaut par exemple pour

- le ritonavir (utilisé dans le traitement du SIDA)
- le kétoconazole, l'itraconazole (utilisés pour traiter les infections dues à des champignons)
- le diltiazem (utilisé dans le traitement de maladies cardiaques)
- la cimétidine (utilisée dans le traitement de maladies gastro-intestinales)
- les antibiotiques macrolides (utilisés dans le traitement des infections)

Si vous prenez des inhibiteurs de la MAO (par exemple moclobémide dans le traitement de la dépression ou sélégiline pour le traitement de la maladie de Parkinson) ou en avez pris au cours des 14 derniers jours, signalez-le à votre médecin. La prise concomitante de ces médicaments peut aggraver leur toxicité.

Si vous utilisez actuellement ou avez utilisé récemment d'autres médicaments, y compris des médicaments vendus sans ordonnance, signalez-le à votre médecin ou à votre pharmacien.

### **Utilisation de *Fentanyl-ratiopharm* avec les aliments et les boissons**

La consommation de boissons alcoolisées pendant l'utilisation de *Fentanyl-ratiopharm* augmente le risque de réactions indésirables sévères et peut provoquer des difficultés respiratoires, une diminution de la pression artérielle, une profonde sédation et un coma.

### **Grossesse et allaitement**

Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser tout médicament.

Il est déconseillé d'utiliser *Fentanyl-ratiopharm* pendant le travail et l'accouchement (y compris par césarienne) car le fentanyl peut provoquer des troubles respiratoires chez le nouveau-né. Si vous débutez une grossesse pendant le traitement par *Fentanyl-ratiopharm*, consultez votre médecin. Il ne faut pas utiliser *Fentanyl-ratiopharm* pendant la grossesse et l'allaitement, sauf nécessité impérieuse. Il n'est pas démontré que son emploi soit sûr pendant la grossesse. Le fentanyl passe dans le lait maternel et peut provoquer des effets indésirables tels que sédation et dépression respiratoire chez le nourrisson allaité. Il faut jeter le lait maternel produit sous traitement ou dans les 72 heures suivant le retrait du dernier dispositif.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

*Fentanyl-ratiopharm* a une influence considérable sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Ce risque est particulièrement élevé au début du traitement, lors des changements de doses et en cas de consommation concomitante d'alcool ou de tranquillisants. Si vous avez utilisé la même dose de *Fentanyl-ratiopharm* pendant longtemps, votre médecin pourra décider de vous autoriser à conduire et à utiliser des machines dangereuses. Pendant l'utilisation de *Fentanyl-ratiopharm*, vous ne devez pas conduire ou utiliser des machines dangereuses, sauf autorisation de votre médecin.

## **3. COMMENT UTILISER FENTANYL-RATIOPHARM**

Utilisez toujours *Fentanyl-ratiopharm* exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Votre médecin déterminera quel dosage de *Fentanyl-ratiopharm* vous convient. Votre médecin basera son jugement sur : l'intensité de votre douleur, votre état général et le type de traitement analgésique que vous avez reçu jusque là.

Suivant votre réaction, il peut être nécessaire d'ajuster le dosage du dispositif ou le nombre de dispositifs. L'effet est obtenu dans les 24 heures suivant l'application du premier dispositif et il

s'atténue progressivement après le retrait du dispositif. N'arrêtez pas le traitement sans consulter votre médecin.

Votre premier dispositif commencera à agir lentement, cela peut prendre une journée, en conséquence, votre médecin vous donnera peut-être des analgésiques supplémentaires, jusqu'à ce que votre dispositif transdermique de fentanyl agisse pleinement. Ensuite, *Fentanyl-ratiopharm* devrait soulager votre douleur en permanence et vous devriez pouvoir arrêter d'utiliser ces analgésiques supplémentaires. Toutefois, dans certains cas, il se peut que vous ayez tout de même besoin d'autres analgésiques.

### **Comment appliquer *Fentanyl-ratiopharm***

- Choisissez une région plane du haut du corps (tronc) ou de la partie haute du bras, où la peau est glabre, sans coupures, sans taches, sans autres imperfections. Il faut que cette région du corps n'ait pas été irradiée lors d'une radiothérapie.
- Si la peau est poilue, coupez les poils avec des ciseaux. Ne rasez pas car le rasage irrite la peau. Si la peau a besoin d'être lavée, lavez-la à l'eau. N'utilisez ni savon, ni huile, ni lotions, ni alcool ou tout autre détergent qui risquerait d'irriter la peau. La peau doit être parfaitement sèche avant l'application du dispositif.
- Il faut coller le dispositif immédiatement après l'ouverture de l'emballage. Après avoir retiré le film antiadhésif, appliquez le dispositif en le comprimant sur la peau avec la paume de la main pendant environ 30 secondes, de façon à ce que le dispositif colle bien sur la peau. Vérifiez soigneusement que le dispositif colle bien sur les bords.
- Le dispositif transdermique de fentanyl se porte généralement pendant 72 heures (3 jours). Vous pouvez inscrire sur l'emballage extérieur la date et l'heure à laquelle vous avez appliqué le dispositif. Cela vous aidera à vous souvenir du moment où vous devez le renouveler.
- Il ne faut pas exposer le site d'application du dispositif à de la chaleur provenant de sources externes (voir «Faites attention avec *Fentanyl-ratiopharm*»).
- Comme le dispositif transdermique est protégé par un film externe imperméable, il peut être porté même sous la douche.
- Chez l'enfant, il est conseillé d'appliquer le dispositif sur le haut du dos afin de réduire le risque que l'enfant décolle le dispositif.

### **Comment changer le dispositif transdermique ?**

- Retirez le dispositif après le délai qui vous a été prescrit par votre médecin. Dans la majorité des cas, ce délai est de 72 heures (3 jours), mais chez certains patients il est de 48 heures (2 jours). En général, le dispositif ne se décolle pas spontanément. S'il reste des traces du dispositif transdermique sur la peau après le retrait, vous pouvez les éliminer en utilisant une grande quantité de savon et d'eau.
- Pliez le dispositif utilisé en deux, de façon à faire adhérer les bords adhésifs l'un sur l'autre. Remplacez les dispositifs utilisés dans leur emballage d'origine et jetez-les ou, de préférence, rapportez-les à votre pharmacien.
- Appliquez un nouveau dispositif selon les modalités décrites plus haut, mais sur une autre région de la peau. Il faut respecter un intervalle d'au moins 7 jours avant d'utiliser à nouveau le même site d'application.

### **Si vous avez utilisé plus de *Fentanyl-ratiopharm* que vous n'auriez dû**

Si vous avez collé plus de dispositifs que le nombre prescrit, retirez les dispositifs et consultez votre médecin ou un hôpital pour connaître l'ampleur du risque.

Le signe le plus fréquent de surdosage est une diminution de la capacité à respirer. Les symptômes se traduisent par le fait que la personne respire anormalement lentement ou faiblement. Si cela se produit - retirez les dispositifs et contactez immédiatement un médecin. En attendant le médecin, gardez la personne réveillée en lui parlant ou en la secouant de temps en temps.

Les autres signes et symptômes de surdosage sont la somnolence, la diminution de la température corporelle, un ralentissement de la fréquence cardiaque, une diminution du tonus musculaire, une sédation profonde, la perte de la coordination musculaire, une constriction des pupilles et des convulsions.

#### **Si vous oubliez d'utiliser *Fentanyl-ratiopharm***

N'utilisez jamais une dose double.

Vous devez renouveler votre dispositif tous les 3 jours (toutes les 72 heures) à la même heure de la journée, sauf prescription contraire de votre médecin. Si vous avez oublié, renouvelez le dispositif dès que vous constatez l'oubli. Si vous avez beaucoup de retard pour le remplacement de votre dispositif, consultez votre médecin car vous pourriez avoir besoin d'analgésiques supplémentaires.

#### **Si vous arrêtez d'utiliser *Fentanyl-ratiopharm***

Si vous souhaitez interrompre ou arrêter le traitement, vous devez toujours discuter avec votre médecin des motifs de votre abandon et du traitement ultérieur.

L'utilisation prolongée de *Fentanyl-ratiopharm* peut provoquer une dépendance physique. Si vous cessez d'utiliser les dispositifs, vous risquez de vous sentir mal.

Comme le risque de syndrome de sevrage est plus élevé en cas d'arrêt brutal du traitement, vous ne devez jamais arrêter votre traitement par *Fentanyl-ratiopharm* de votre propre initiative, mais toujours d'abord consulter votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS**

Comme tous les médicaments, *Fentanyl-ratiopharm* est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

La fréquence des effets indésirables est évaluée comme suit :

<b><i>Très fréquent</i></b>	<i>Plus d'un patient sur 10</i>
<b><i>Fréquent</i></b>	<i>Moins d'un patient sur 10, mais plus d'un patient sur 100</i>
<b><i>Peu fréquent</i></b>	<i>Moins d'un patient sur 100, mais plus d'un patient sur 1000</i>
<b><i>Rare</i></b>	<i>Moins d'un 1 patient sur 1000, mais plus d'un patient sur 10.000</i>
<b><i>Très rare</i></b>	<i>Moins d'un patient sur 10.000, y compris cas isolés</i>

Vous devez immédiatement arrêter le traitement et consulter votre médecin ou aller à l'hôpital s'il apparaît l'un quelconque des effets indésirables graves et très rares suivants : dépression respiratoire sévère (essoufflement intense, respiration bruyante) ou arrêt complet du fonctionnement du tube digestif (douleur spasmodique, vomissements, flatulences).

Autres effets indésirables

Très fréquents : Somnolence, maux de tête, sensations vertigineuses, nausées, vomissements, constipation, sueurs, démangeaisons. Les démangeaisons disparaissent généralement en l'espace d'une journée après le retrait du dispositif.



- Fréquents : Sensation inhabituelle de somnolence ou de fatigue (effet dépresseur sur la fonction cérébrale), nervosité, perte d'appétit, sécheresse de la bouche, douleur à l'estomac, réactions cutanées au site d'application du dispositif.
- Peu fréquents : Sensation anormale d'euphorie, perte de mémoire, troubles du sommeil, hallucinations, agitation, tremblement, troubles de sensibilité, anomalies du langage, diminution ou augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, difficultés respiratoires, diarrhée, difficultés pour uriner, éruption cutanée, rougeur de la peau (érythème).  
Les éruptions et la rougeur de la peau disparaissent généralement en l'espace d'une journée après le retrait du dispositif.
- Rares : Irrégularité des battements cardiaques, dilatation des vaisseaux sanguins, hoquet, rétention d'eau dans les tissus, sensation de froid.
- Très rares : Réactions allergiques aiguës généralisées avec diminution de la pression artérielle et/ou difficultés respiratoires (réactions anaphylactiques), idées délirantes, états d'excitation, perte de la force physique, dépression, anxiété, confusion, troubles sexuels, symptômes de sevrage, perturbations de la coordination, crises convulsives (y compris crises cloniques et crises de grand mal), diminution de l'acuité visuelle, perturbation de la respiration (dépression respiratoire), arrêt respiratoire (apnée), ballonnements douloureux, blocage du tube digestif, douleur dans la vessie, diminution de l'émission d'urines (réduction de l'excrétion d'urines).

Après l'utilisation de *Fentanyl-ratiopharm* pendant quelque temps, il peut arriver que *Fentanyl-ratiopharm* devienne moins efficace, ce qui exige un ajustement de la dose (développement d'une accoutumance).

Une dépendance physique peut également se développer et vous pouvez présenter un syndrome de sevrage si vous arrêtez brutalement d'utiliser les dispositifs. Les symptômes du syndrome de sevrage peuvent être des nausées, des vomissements, une diarrhée, une anxiété et des frissons.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

## 5. COMMENT CONSERVER *FENTANYL-RATIOPHARM*

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants, même après l'emploi. De fortes quantités de principe actif restent dans les dispositifs transdermiques même après l'emploi.

Ne pas utiliser *Fentanyl-ratiopharm* après la date de péremption mentionnée sur l'emballage. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Dans l'intérêt de l'environnement et de la sécurité, il faut jeter les dispositifs utilisés, inutilisés et périmés ou les rapporter à la pharmacie, en vue de leur destruction. Il faut plier les dispositifs utilisés en deux, en faisant coller entre eux les bords adhésifs. Remettez les dispositifs utilisés dans le sachet et jetez-les ou, de préférence, rappez-les à votre pharmacien.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

### Que contient *Fentanyl-ratiopharm* ?

- La substance active est le fentanyl.

Chaque dispositif libère 75 microgrammes de fentanyl par heure. Chaque dispositif de 22,5 cm<sup>2</sup> contient 12,375 mg de fentanyl.

- Les autres composants sont :
  - Couche adhésive : couche adhésive en polyacrylate
  - Film postérieur : feuille de polypropylène, encre d'impression bleue
  - Couche antiadhésive : téréphtalate de polyéthylène (siliconé)

### **Qu'est-ce que *Fentanyl-ratiopharm* et contenu de l'emballage extérieur**

*Fentanyl-ratiopharm* est un dispositif transdermique transparent dont la face postérieure est adhésive, ce qui permet de le coller sur la peau. Les dispositifs transdermiques portent une mention imprimée en bleu, qui indique le dosage.

*Fentanyl-ratiopharm* est disponible en boîtes de 3, 5, 10 ou 20 dispositifs transdermiques. Il se peut que toutes les présentations ne soient pas commercialisées.

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}  
{tel}  
{fax}  
{e-mail}

### **Fabricant**

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Str. 3  
89143 Blaubeuren  
Allemagne

**Ce médicament est autorisé dans les états membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :**

#### **DE/H/0740/03/MR**

Autriche	Fenturogenox 75 µg/h - transdermales Matrixpflaster
Allemagne	Fentanyl-ratiopharm 75 µg/h TTS
Espagne	Fentanilo Matrix ratiomed 75 microgramos/h parches transdérmicos EFG
France	Fentanyl-ratio 75 µg/h, dispositif transdermique
Pays-Bas	Fentanyl ratiopharm 75, pleister voor transdermaal gebruik 75 µg/uur
Royaume-Uni	Ribofen 75 microgram/hr Transdermal patch

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}**

[A compléter au niveau national]

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

*Fentanyl-ratiopharm 100 µg/h TTS* et autres noms (voir Annexe I)

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

fentanyl

### **Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

### **Dans cette notice :**

1. Qu'est-ce que *Fentanyl-ratiopharm* et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser *Fentanyl-ratiopharm*
3. Comment utiliser *Fentanyl-ratiopharm*
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver *Fentanyl-ratiopharm*
6. Informations supplémentaires

## **1. QU'EST-CE QUE *FENTANYL-RATIOPHARM* ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ**

Le fentanyl appartient à la classe des opioïdes, de puissants antidouleurs.

Le fentanyl, un antidouleur, quitte lentement le dispositif pour passer dans le corps en traversant la peau.

*Fentanyl-ratiopharm* est utilisé pour le traitement des douleurs intenses et prolongées qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques forts.

## **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER *FENTANYL-RATIOPHARM***

### **N'utilisez jamais *Fentanyl-ratiopharm***

- si vous êtes hypersensible (allergique) au fentanyl ou à l'un des autres composants contenus dans le produit.
- si vous souffrez d'une douleur de courte durée, par exemple après une opération chirurgicale.
- si vous avez des perturbations graves du système nerveux central, par exemple un traumatisme crânien.

### **Faites attention avec *Fentanyl-ratiopharm***

#### **MISE EN GARDE :**

*Fentanyl-ratiopharm* est un médicament qui pourrait être fatal pour les enfants.

Cela vaut même pour les dispositifs transdermiques déjà utilisés.

N'oubliez pas que, par sa présentation, ce médicament pourrait tenter des enfants.

*Fentanyl-ratiopharm* peut avoir des effets indésirables fatals chez les personnes qui n'utilisent pas régulièrement des opioïdes sur prescription médicale.

Avant de commencer à utiliser *Fentanyl-ratiopharm*, vous devez avertir votre médecin si vous souffrez de l'un des troubles énumérés ci-dessous, parce que dans ces cas le risque d'effets indésirables est plus élevé et/ou parce que votre médecin peut devoir vous prescrire une dose plus faible de fentanyl.

- asthme, dépression respiratoire ou toute autre maladie respiratoire
- pression artérielle basse
- altération des fonctions du foie
- altération des fonctions rénales
- antécédents de traumatisme crânien, de tumeur cérébrale, de signes d'augmentation de la pression intracrânienne (par exemple maux de tête, troubles visuels), de modifications de votre état de conscience ou de perte de conscience ou coma
- rythme cardiaque lent (brady-arythmies)
- myasthénie (une maladie qui provoque une fatigue et une faiblesse musculaire)

S'il apparaît une fièvre pendant le traitement, parlez-en à votre médecin car l'augmentation de la température du corps peut provoquer un passage excessif du médicament à travers la peau. Pour la même raison, vous devez éviter d'exposer le dispositif collé sur la peau à de la chaleur directe comme des couvertures électriques, bouillottes, sauna, solarium ou bains chauds). Vous pouvez vous exposer au soleil en plein air mais vous devez protéger le dispositif par un vêtement pendant les journées d'été chaudes.

Une accoutumance et une dépendance physique ou psychique peuvent apparaître si vous utilisez *Fentanyl-ratiopharm* pendant longtemps. Toutefois, ces phénomènes sont rares pendant le traitement des douleurs cancéreuses.

Si vous êtes âgé(e) ou en très mauvais état général (cachectique), votre médecin vous surveillera encore plus soigneusement car il peut être nécessaire de réduire la dose.

Il ne faut pas découper les dispositifs en petits fragments car ni la qualité, ni l'efficacité, ni la tolérance de ces fragments de dispositif ne sont démontrées.

#### Enfants

Il ne faut pas utiliser *Fentanyl-ratiopharm* chez les enfants de moins de 12 ans car l'expérience acquise avec ce médicament chez l'enfant est limitée. Une exception peut toutefois être faite si le médecin a expressément prescrit *Fentanyl-ratiopharm*.

#### Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez des barbituriques (utilisés pour le traitement des troubles du sommeil), de la buprénorphine, de la nalbuphine ou de la pentazocine (autres analgésiques forts), signalez-le à votre médecin. Il n'est pas recommandé de les utiliser avec *Fentanyl-ratiopharm*.

Si vous utilisez en même temps des médicaments qui agissent sur la fonction cérébrale, la probabilité d'effets indésirables, en particulier difficultés respiratoires, est augmentée. Cela vaut par exemple pour

- les médicaments utilisés pour traiter l'anxiété (tranquillisants)
- les médicaments utilisés pour traiter la dépression (antidépresseurs)
- les médicaments utilisés pour traiter les troubles psychiques (neuroleptiques)
- les anesthésiques ; si vous pensez que vous allez avoir une anesthésie, prévenez le médecin ou le dentiste du fait que vous utilisez *Fentanyl-ratiopharm*
- les médicaments utilisés pour traiter les troubles du sommeil (hypnotiques, sédatifs)
- les médicaments utilisés pour traiter les allergies ou le mal des transports (antihistaminiques / antiémétiques)
- les autres analgésiques forts (opioïdes)
- l'alcool

Vous ne devez pas utiliser les médicaments énumérés ci-dessous en même temps que *Fentanyl-ratiopharm*, sauf si vous êtes étroitement surveillé(e) par votre médecin.

Ces médicaments peuvent accentuer les effets favorables et indésirables de *Fentanyl-ratiopharm*. Cela vaut par exemple pour

- le ritonavir (utilisé dans le traitement du SIDA)
- le kétoconazole, l'itraconazole (utilisés pour traiter les infections dues à des champignons)
- le diltiazem (utilisé dans le traitement de maladies cardiaques)
- la cimétidine (utilisée dans le traitement de maladies gastro-intestinales)
- les antibiotiques macrolides (utilisés dans le traitement des infections)

Si vous prenez des inhibiteurs de la MAO (par exemple moclobémide dans le traitement de la dépression ou sélégiline pour le traitement de la maladie de Parkinson) ou en avez pris au cours des 14 derniers jours, signalez-le à votre médecin. La prise concomitante de ces médicaments peut aggraver leur toxicité.

Si vous utilisez actuellement ou avez utilisé récemment d'autres médicaments, y compris des médicaments vendus sans ordonnance, signalez-le à votre médecin ou à votre pharmacien.

### **Utilisation de *Fentanyl-ratiopharm* avec les aliments et les boissons**

La consommation de boissons alcoolisées pendant l'utilisation de *Fentanyl-ratiopharm* augmente le risque de réactions indésirables sévères et peut provoquer des difficultés respiratoires, une diminution de la pression artérielle, une profonde sédation et un coma.

### **Grossesse et allaitement**

Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser tout médicament.

Il est déconseillé d'utiliser *Fentanyl-ratiopharm* pendant le travail et l'accouchement (y compris par césarienne) car le fentanyl peut provoquer des troubles respiratoires chez le nouveau-né. Si vous débutez une grossesse pendant le traitement par *Fentanyl-ratiopharm*, consultez votre médecin. Il ne faut pas utiliser *Fentanyl-ratiopharm* pendant la grossesse et l'allaitement, sauf nécessité impérieuse. Il n'est pas démontré que son emploi soit sûr pendant la grossesse. Le fentanyl passe dans le lait maternel et peut provoquer des effets indésirables tels que sédation et dépression respiratoire chez le nourrisson allaité. Il faut jeter le lait maternel produit sous traitement ou dans les 72 heures suivant le retrait du dernier dispositif.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

*Fentanyl-ratiopharm* a une influence considérable sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Ce risque est particulièrement élevé au début du traitement, lors des changements de doses et en cas de consommation concomitante d'alcool ou de tranquillisants. Si vous avez utilisé la même dose de *Fentanyl-ratiopharm* pendant longtemps, votre médecin pourra décider de vous autoriser à conduire et à utiliser des machines dangereuses. Pendant l'utilisation de *Fentanyl-ratiopharm*, vous ne devez pas conduire ou utiliser des machines dangereuses, sauf autorisation de votre médecin.

## **3. COMMENT UTILISER FENTANYL-RATIOPHARM**

Utilisez toujours *Fentanyl-ratiopharm* exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Votre médecin déterminera quel dosage de *Fentanyl-ratiopharm* vous convient. Votre médecin basera son jugement sur : l'intensité de votre douleur, votre état général et le type de traitement analgésique que vous avez reçu jusque là.

Suivant votre réaction, il peut être nécessaire d'ajuster le dosage du dispositif ou le nombre de dispositifs. L'effet est obtenu dans les 24 heures suivant l'application du premier dispositif et il

s'atténue progressivement après le retrait du dispositif. N'arrêtez pas le traitement sans consulter votre médecin.

Votre premier dispositif commencera à agir lentement, cela peut prendre une journée, en conséquence, votre médecin vous donnera peut-être des analgésiques supplémentaires, jusqu'à ce que votre dispositif transdermique de fentanyl agisse pleinement. Ensuite, *Fentanyl-ratiopharm* devrait soulager votre douleur en permanence et vous devriez pouvoir arrêter d'utiliser ces analgésiques supplémentaires. Toutefois, dans certains cas, il se peut que vous ayez tout de même besoin d'autres analgésiques.

### **Comment appliquer *Fentanyl-ratiopharm***

- Choisissez une région plane du haut du corps (tronc) ou de la partie haute du bras, où la peau est glabre, sans coupures, sans taches, sans autres imperfections. Il faut que cette région du corps n'ait pas été irradiée lors d'une radiothérapie.
- Si la peau est poilue, coupez les poils avec des ciseaux. Ne rasez pas car le rasage irrite la peau. Si la peau a besoin d'être lavée, lavez-la à l'eau. N'utilisez ni savon, ni huile, ni lotions, ni alcool ou tout autre détergent qui risquerait d'irriter la peau. La peau doit être parfaitement sèche avant l'application du dispositif.
- Il faut coller le dispositif immédiatement après l'ouverture de l'emballage. Après avoir retiré le film antiadhésif, appliquez le dispositif en le comprimant sur la peau avec la paume de la main pendant environ 30 secondes, de façon à ce que le dispositif colle bien sur la peau. Vérifiez soigneusement que le dispositif colle bien sur les bords.
- Le dispositif transdermique de fentanyl se porte généralement pendant 72 heures (3 jours). Vous pouvez inscrire sur l'emballage extérieur la date et l'heure à laquelle vous avez appliqué le dispositif. Cela vous aidera à vous souvenir du moment où vous devez le renouveler.
- Il ne faut pas exposer le site d'application du dispositif à de la chaleur provenant de sources externes (voir «Faites attention avec *Fentanyl-ratiopharm*»).
- Comme le dispositif transdermique est protégé par un film externe imperméable, il peut être porté même sous la douche.
- Chez l'enfant, il est conseillé d'appliquer le dispositif sur le haut du dos afin de réduire le risque que l'enfant décolle le dispositif.

### **Comment changer le dispositif transdermique ?**

- Retirez le dispositif après le délai qui vous a été prescrit par votre médecin. Dans la majorité des cas, ce délai est de 72 heures (3 jours), mais chez certains patients il est de 48 heures (2 jours). En général, le dispositif ne se décolle pas spontanément. S'il reste des traces du dispositif transdermique sur la peau après le retrait, vous pouvez les éliminer en utilisant une grande quantité de savon et d'eau.
- Pliez le dispositif utilisé en deux, de façon à faire adhérer les bords adhésifs l'un sur l'autre. Remplacez les dispositifs utilisés dans leur emballage d'origine et jetez-les ou, de préférence, rapportez-les à votre pharmacien.
- Appliquez un nouveau dispositif selon les modalités décrites plus haut, mais sur une autre région de la peau. Il faut respecter un intervalle d'au moins 7 jours avant d'utiliser à nouveau le même site d'application.

### **Si vous avez utilisé plus de *Fentanyl-ratiopharm* que vous n'auriez dû**

Si vous avez collé plus de dispositifs que le nombre prescrit, retirez les dispositifs et consultez votre médecin ou un hôpital pour connaître l'ampleur du risque.

Le signe le plus fréquent de surdosage est une diminution de la capacité à respirer. Les symptômes se traduisent par le fait que la personne respire anormalement lentement ou faiblement. Si cela se produit - retirez les dispositifs et contactez immédiatement un médecin. En attendant le médecin, gardez la personne réveillée en lui parlant ou en la secouant de temps en temps.

Les autres signes et symptômes de surdosage sont la somnolence, la diminution de la température corporelle, un ralentissement de la fréquence cardiaque, une diminution du tonus musculaire, une sédation profonde, la perte de la coordination musculaire, une constriction des pupilles et des convulsions.

#### **Si vous oubliez d'utiliser *Fentanyl-ratiopharm***

N'utilisez jamais une dose double.

Vous devez renouveler votre dispositif tous les 3 jours (toutes les 72 heures) à la même heure de la journée, sauf prescription contraire de votre médecin. Si vous avez oublié, renouvelez le dispositif dès que vous constatez l'oubli. Si vous avez beaucoup de retard pour le remplacement de votre dispositif, consultez votre médecin car vous pourriez avoir besoin d'analgésiques supplémentaires.

#### **Si vous arrêtez d'utiliser *Fentanyl-ratiopharm***

Si vous souhaitez interrompre ou arrêter le traitement, vous devez toujours discuter avec votre médecin des motifs de votre abandon et du traitement ultérieur.

L'utilisation prolongée de *Fentanyl-ratiopharm* peut provoquer une dépendance physique. Si vous cessez d'utiliser les dispositifs, vous risquez de vous sentir mal.

Comme le risque de syndrome de sevrage est plus élevé en cas d'arrêt brutal du traitement, vous ne devez jamais arrêter votre traitement par *Fentanyl-ratiopharm* de votre propre initiative, mais toujours d'abord consulter votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS**

Comme tous les médicaments, *Fentanyl-ratiopharm* est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

La fréquence des effets indésirables est évaluée comme suit :

<b><i>Très fréquent</i></b>	<i>Plus d'un patient sur 10</i>
<b><i>Fréquent</i></b>	<i>Moins d'un patient sur 10, mais plus d'un patient sur 100</i>
<b><i>Peu fréquent</i></b>	<i>Moins d'un patient sur 100, mais plus d'un patient sur 1000</i>
<b><i>Rare</i></b>	<i>Moins d'un 1 patient sur 1000, mais plus d'un patient sur 10.000</i>
<b><i>Très rare</i></b>	<i>Moins d'un patient sur 10.000, y compris cas isolés</i>

Vous devez immédiatement arrêter le traitement et consulter votre médecin ou aller à l'hôpital s'il apparaît l'un quelconque des effets indésirables graves et très rares suivants : dépression respiratoire sévère (essoufflement intense, respiration bruyante) ou arrêt complet du fonctionnement du tube digestif (douleur spasmodique, vomissements, flatulences).

Autres effets indésirables

Très fréquents : Somnolence, maux de tête, sensations vertigineuses, nausées, vomissements, constipation, sueurs, démangeaisons. Les démangeaisons disparaissent généralement en l'espace d'une journée après le retrait du dispositif.

- Fréquents : Sensation inhabituelle de somnolence ou de fatigue (effet dépresseur sur la fonction cérébrale), nervosité, perte d'appétit, sécheresse de la bouche, douleur à l'estomac, réactions cutanées au site d'application du dispositif.
- Peu fréquents : Sensation anormale d'euphorie, perte de mémoire, troubles du sommeil, hallucinations, agitation, tremblement, troubles de sensibilité, anomalies du langage, diminution ou augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, difficultés respiratoires, diarrhée, difficultés pour uriner, éruption cutanée, rougeur de la peau (érythème).  
Les éruptions et la rougeur de la peau disparaissent généralement en l'espace d'une journée après le retrait du dispositif.
- Rares : Irrégularité des battements cardiaques, dilatation des vaisseaux sanguins, hoquet, rétention d'eau dans les tissus, sensation de froid.
- Très rares : Réactions allergiques aiguës généralisées avec diminution de la pression artérielle et/ou difficultés respiratoires (réactions anaphylactiques), idées délirantes, états d'excitation, perte de la force physique, dépression, anxiété, confusion, troubles sexuels, symptômes de sevrage, perturbations de la coordination, crises convulsives (y compris crises cloniques et crises de grand mal), diminution de l'acuité visuelle, perturbation de la respiration (dépression respiratoire), arrêt respiratoire (apnée), ballonnements douloureux, blocage du tube digestif, douleur dans la vessie, diminution de l'émission d'urines (réduction de l'excrétion d'urines).

Après l'utilisation de *Fentanyl-ratiopharm* pendant quelque temps, il peut arriver que *Fentanyl-ratiopharm* devienne moins efficace, ce qui exige un ajustement de la dose (développement d'une accoutumance).

Une dépendance physique peut également se développer et vous pouvez présenter un syndrome de sevrage si vous arrêtez brutalement d'utiliser les dispositifs. Les symptômes du syndrome de sevrage peuvent être des nausées, des vomissements, une diarrhée, une anxiété et des frissons.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

## 5. COMMENT CONSERVER *FENTANYL-RATIOPHARM*

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants, même après l'emploi. De fortes quantités de principe actif restent dans les dispositifs transdermiques même après l'emploi.

Ne pas utiliser *Fentanyl-ratiopharm* après la date de péremption mentionnée sur l'emballage. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Dans l'intérêt de l'environnement et de la sécurité, il faut jeter les dispositifs utilisés, inutilisés et périmés ou les rapporter à la pharmacie, en vue de leur destruction. Il faut plier les dispositifs utilisés en deux, en faisant coller entre eux les bords adhésifs. Remettez les dispositifs utilisés dans le sachet et jetez-les ou, de préférence, rappez-les à votre pharmacien.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

### Que contient *Fentanyl-ratiopharm* ?

- La substance active est le fentanyl.



Chaque dispositif libère 100 microgrammes fentanyl par heure. Chaque dispositif de 30 cm<sup>2</sup> contient 16,5 mg de fentanyl.

- Les autres composants sont :  
Couche adhésive : couche adhésive en polyacrylate  
Film postérieur : feuille de polypropylène, encre d'impression bleue  
Couche antiadhésive : téréphtalate de polyéthylène (siliconé)

### **Qu'est-ce que *Fentanyl-ratiopharm* et contenu de l'emballage extérieur**

*Fentanyl-ratiopharm* est un dispositif transdermique transparent dont la face postérieure est adhésive, ce qui permet de le coller sur la peau. Les dispositifs transdermiques portent une mention imprimée en bleu, qui indique le dosage.

*Fentanyl-ratiopharm* est disponible en boîtes de 3, 5, 10 ou 20 dispositifs transdermiques. Il se peut que toutes les présentations ne soient pas commercialisées.

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}  
{tel}  
{fax}  
{e-mail}

### **Fabricant**

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Str. 3  
89143 Blaubeuren  
Allemagne

**Ce médicament est autorisé dans les états membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :**

#### **DE/H/0740/04/MR**

Autriche	Fenturogenox 100 µg/h - transdermales Matrixpflaster
Allemagne	Fentanyl-ratiopharm 100 µg/h TTS
Espagne	Fentanilo Matrix ratiomed 100 microgramos/h parches transdérmicos EFG
France	Fentanyl-ratio 100 µg/h, dispositif transdermique
Pays-Bas	Fentanyl ratiopharm 100, pleister voor transdermaal gebruik 100 µg/uur
Royaume-Uni	Ribofen 100 microgram/hr Transdermal patch

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}**

[A compléter au niveau national]