

Fentanyl

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient 50 µg de fentanyl (sous forme de citrate de fentanyl).

FORME PHARMACEUTIQUE

Fentanyl est une solution aqueuse isotonique stérile, sans agent de conservation, pour utilisation intraveineuse.

DONNÉES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

Fentanyl est indiqué :

- comme complément narco-analgésique dans l'anesthésie générale ou régionale.
- comme prémédication anesthésique, en association avec un neuroleptique; comme inducteur d'anesthésie et comme anesthésique d'appoint lors de l'entretien d'une anesthésie générale ou régionale.
- comme agent anesthésique associé à l'oxygène chez des patients sélectionnés à haut risque qui doivent subir une intervention de chirurgie lourde.

Posologie et mode d'administration

La posologie de Fentanyl sera individualisée en fonction de l'âge, du poids corporel, de la condition physique, d'un état pathologique sous-jacent, de l'utilisation d'autres médicaments et du type d'intervention chirurgicale et d'anesthésie.

La dose initiale doit être réduite chez les personnes âgées et chez les patients affaiblis. On tiendra compte de l'effet de la dose initiale pour déterminer les doses supplémentaires.

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

Un neuroleptique peut être administré pour prévenir nausées et vomissements.

- Utilisation comme supplément analgésique lors d'une anesthésie générale

Dose faible: 2 µg/kg.

Fentanyl à faibles doses est surtout utile dans les interventions chirurgicales mineures, mais douloureuses.

Dose modérée: 2-20 µg/kg.

Une dose supérieure sera requise en cas de chirurgie plus complexe. La durée d'activité dépend de la dose.

Dose élevée: 20-50 µg/kg.

En chirurgie lourde, lors d'interventions plus longues et durant lesquelles la réaction au stress serait préjudiciable au bien-être du patient, il s'est avéré que l'administration de doses de 20-50 µg/kg de Fentanyl avec le mélange protoxyde d'azote/oxygène produisait un effet atténuant. Lorsque des doses de cet ordre sont utilisées en chirurgie, la ventilation et la surveillance postopératoire sont essentielles, en raison de la possibilité d'une dépression respiratoire postopératoire prolongée.

Des doses supplémentaires de 25-250 µg (0,5-5 ml) seront administrées en fonction des besoins du patient et de la durée présumée de l'opération.

- Utilisation comme agent anesthésique

Lorsqu'il est particulièrement important de réduire la réaction au stress opératoire, des doses de 50-100 µg/kg peuvent être administrées avec de l'oxygène et un myorelaxant. Cette technique induit une anesthésie sans nécessiter l'adjonction d'autres agents anesthésiques. Dans certains cas, des doses allant jusqu'à 150 µg/kg peuvent être requises pour produire cet effet anesthésique. Fentanyl a été utilisé de cette manière en chirurgie à cœur ouvert et dans certaines autres interventions chirurgicales majeures chez des patients dont le myocarde devait être protégé contre un besoin excessif d'oxygène.

- Utilisation chez les personnes âgées

Comme c'est le cas pour d'autres opioïdes, il convient de réduire la dose chez les patients âgés ou affaiblis.

- Utilisation chez les enfants

Pour l'induction et l'entretien chez les enfants de 2 à 12 ans, il est recommandé d'administrer une dose de 2-3 µg/kg.

Contre-indications

Intolérance connue à l'un de ses composants ou à d'autres morphinomimétiques.

Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Comme avec tous les opioïdes puissants:

La dépression respiratoire est proportionnelle à la dose et peut être neutralisée par des antagonistes spécifiques des opiacés comme la naloxone, mais des doses répétées de ces antagonistes peuvent s'avérer nécessaires, car la dépression respiratoire peut durer plus longtemps que l'action de l'antagoniste des opiacés.

Une analgésie profonde va de pair avec une dépression respiratoire marquée, laquelle peut persister et même réapparaître en phase postopératoire.

Par conséquent, les patients doivent rester sous surveillance adéquate.

Un équipement de réanimation et des antagonistes des opiacés doivent être disponibles. Une hyperventilation en cours d'anesthésie peut atténuer les réactions du patient au CO₂, affectant ainsi la respiration en phase postopératoire.

Une induction de rigidité musculaire, qui peut également concerner les muscles thoraciques, peut se produire mais peut être évitée par les mesures suivantes: injection I.V. lente (habituellement suffisante pour des doses peu élevées), prémédication par des benzodiazépines et utilisation de relaxants musculaires.

Des mouvements myocloniques non épileptiques peuvent apparaître.

Une bradycardie et éventuellement une asystolie peuvent se produire si le patient a reçu une quantité insuffisante d'anticholinergique, ou lorsque Fentanyl est associé à des relaxants musculaires non vagolytiques. La bradycardie peut être traitée par l'atropine.

Les opioïdes peuvent induire une hypotension, surtout chez des patients hypovolémiques. Des mesures appropriées pour maintenir une tension artérielle stable doivent être prises.

L'utilisation d'injections bolus rapides d'opioïdes doit être évitée chez les patients dont la compliance intracérébrale est compromise; chez de tels patients, la diminution passagère de la tension artérielle moyenne a été occasionnellement associée à une réduction de courte durée de la pression d'irrigation cérébrale.

Les patients traités chroniquement par des opioïdes ou ayant des antécédents d'abus d'opioïdes peuvent nécessiter des doses plus élevées.

Il est recommandé de réduire la posologie chez les personnes âgées et chez les patients affaiblis. Les doses d'opioïdes doivent être ajustées avec prudence chez les patients atteints d'une des affections suivantes: hypothyroïdisme non traité, maladie pulmonaire, réserve respiratoire diminuée, alcoolisme, ou fonction hépatique ou rénale altérée. Ces patients exigent également un monitoring postopératoire prolongé.

Si Fentanyl est administré avec un neuroleptique, l'utilisateur doit bien connaître les propriétés spécifiques de chaque médicament, en particulier la différence de durée d'action. Lorsqu'une telle association est utilisée, on observe une plus forte incidence d'hypotension. Les neuroleptiques peuvent induire des symptômes extrapyramidaux, qui peuvent être maîtrisés par des antiparkinsoniens.

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

Des médicaments tels que les barbituriques, les benzodiazépines, les neuroleptiques, les gaz halogénés et les autres agents déresseurs non sélectifs du SNC (p. ex. l'alcool) peuvent potentialiser la dépression respiratoire induite par les narcotiques.

En pareil cas, la dose de fentanyl nécessaire sera plus faible que d'habitude. De même, après administration de Fentanyl, on réduira la dose d'autres substances déprimant le SNC.

Le Fentanyl a une clairance élevée et subit une métabolisation rapide et extensive, principalement par le CYP3A4. L'itraconazole (un puissant inhibiteur du CYP3A4), administré par voie orale à raison de 200 mg/jour pendant 4 jours, n'a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique du Fentanyl IV.

Le ritonavir oral (l'un des plus puissants inhibiteurs du CYP3A4) a réduit la clairance du Fentanyl IV de deux tiers; cependant, les concentrations plasmatiques maximales après une dose unique de Fentanyl IV n'ont pas été affectées.

Lorsque le Fentanyl est utilisé à raison d'une dose unique, l'utilisation concomitante de puissants inhibiteurs du CYP3A4 tels que le ritonavir requiert des soins et un suivi particulièrement attentifs du patient. En cas de traitement continu, une réduction de la dose de fentanyl peut être requise pour éviter l'accumulation de Fentanyl, ce qui peut augmenter le risque de dépression respiratoire prolongée ou différée.

Il est généralement recommandé d'arrêter la prise d'inhibiteurs de la MAO au moins 2 semaines avant toute intervention chirurgicale ou anesthésique. Cependant, plusieurs rapports décrivent l'utilisation sans incident de Fentanyl au cours d'interventions chirurgicales et anesthésiques chez des patients traités par des inhibiteurs de la MAO.

Grossesse et allaitement

On ne dispose pas de données adéquates provenant de l'utilisation chez les femmes enceintes. Des études chez l'animal ont montré une certaine toxicité pour la reproduction (voir Données d'innocuité précliniques). Le risque potentiel chez l'être humain n'est pas connu.

L'administration au cours de l'accouchement (y compris en cas de césarienne) n'est pas recommandée, car Fentanyl traverse le placenta et parce que le centre respiratoire du fœtus est particulièrement sensible aux opiacés. Si Fentanyl est néanmoins administré, un antidote pour l'enfant doit toujours être à portée de la main.

Fentanyl est excrété dans le lait maternel humain. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé dans les 24 heures suivant l'administration de Fentanyl. Le rapport risque/bénéfice de l'allaitement suite à une administration de Fentanyl doit être pris en considération.

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

Les patients ne peuvent conduire un véhicule ou manipuler une machine que si un délai suffisant s'est écoulé après l'administration de Fentanyl.

Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés en association avec le fentanyl intraveineux lors d'essais cliniques sont mentionnés ci-dessous :

Troubles du système nerveux central & périphérique

Courants : Rigidité musculaire (qui peut aussi inclure les muscles thoraciques), mouvements myocloniques, vertige

Troubles cardio-vasculaires généraux

Courants : hypotension

Troubles de la fréquence et du rythme cardiaque

Courants : bradycardie

Troubles de l'appareil respiratoire

Inhabituel : léthargie, dépression respiratoire

Troubles du tractus gastro-intestinal

Très courants : nausée, vomissements

Corps dans son ensemble - Troubles généraux

Inhabituels : réactions allergiques (telles qu'anaphylaxie, bronchospasme, prurit, urticaire)

Outre les réactions indésirables rapportées dans les essais cliniques, les réactions indésirables suivantes ont également été signalées après la commercialisation : asystolie

Une dépression respiratoire secondaire de rebond après l'opération a été observée dans de rares cas.

Lorsqu'un neuroleptique est associé à Fentanyl, les réactions indésirables suivantes peuvent être observées: trépidations et/ou tremblements, hyperkinésie, hallucinations postopératoires et symptômes extrapyramidaux.

Surdosage

Symptômes

Les manifestations d'un surdosage par Fentanyl sont une extension des effets pharmacologiques du médicament. Selon la sensibilité individuelle du patient, le tableau clinique sera principalement déterminé par le degré de dépression respiratoire, qui varie de la bradypnée à l'apnée.

Traitement

En cas d'hypovoventilation ou d'apnée, l'administration d'oxygène s'impose et la respiration doit être convenablement assistée ou surveillée. Un antagoniste spécifique des opiacés tel que la naloxone doit être utilisé comme indicateur pour juguler la dépression respiratoire. Cela n'exclut pas l'application de contre-mesures immédiates. La dépression respiratoire peut durer plus longtemps que l'effet de l'antagoniste; des doses additionnelles de ce dernier peuvent par conséquent être requises.

Si la dépression respiratoire est associée à une rigidité musculaire, l'administration intraveineuse d'un inhibiteur neuromusculaire peut s'avérer nécessaire pour faciliter la respiration assistée ou contrôlée.

Le patient doit faire l'objet d'une surveillance rigoureuse; la chaleur corporelle doit être préservée et une absorption appropriée de liquide assurée. Si l'hypotension est grave ou persistante, une hypovolémie doit être envisagée et, le cas échéant, compensée par l'administration parentérale de liquide.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Fentanyl est un analgésique narcotique puissant. Il peut être utilisé comme analgésique d'appoint à l'anesthésie générale ou comme seul anesthésique. Fentanyl préserve la stabilité cardiaque; administré à des doses plus élevées, il réduit les changements hormonaux liés au stress. Une dose de 100 µg (2,0 ml) équivaut approximativement, en activité analgésique, à 10 mg de morphine. Le déclenchement de l'action est rapide. Toutefois, l'effet analgésique maximum et exprimant aussi au maximum la respiration peut ne pas apparaître avant plusieurs minutes. La durée d'action habituelle de l'effet analgésique est de 30 minutes environ après l'administration d'une dose I.V. unique allant jusqu'à 100 µg. La profondeur de l'analgésie est proportionnelle à la dose et peut être adaptée au niveau de douleur de l'intervention chirurgicale. Fentanyl possède une large marge de sécurité. Chez le rat, le ratio DL₅₀/ED₅₀ pour le plus faible niveau d'analgésie est de 277, comparé à 69,5 et 4,6 respectivement pour la morphine et la péthidine.

Comme les autres analgésiques narcotiques, Fentanyl peut, en fonction de la dose et de la vitesse d'administration, causer une rigidité musculaire ainsi que de l'euphorie, un myosis et une bradycardie.

Des dosages d'histamine et des tests cutanés chez l'homme, de même que des tests *in vivo* chez le chien, ont montré qu'une libération d'histamine cliniquement significative ne s'observe que rarement avec Fentanyl.

Tous les effets de Fentanyl sont immédiatement et complètement neutralisés par l'administration d'un antagoniste spécifique des opiacés tel que la naloxone.

Propriétés pharmacocinétiques

Après une injection intraveineuse, les concentrations plasmatiques de Fentanyl diminuent rapidement, avec des demi-vies séquentielles de distribution d'environ 1 minute et 18 minutes, et une demi-vie d'élimination terminale de 475 minutes. Fentanyl a un Vc (volume de distribution du compartiment central) de 13 L, et un Vds total (volume de distribution de "steady-state") de 339 L. La liaison du Fentanyl aux protéines plasmatiques est approximativement de 84 %.

Fentanyl est rapidement métabolisé, essentiellement dans le foie.

La clairance du Fentanyl est de 574 ml/min. Environ 75 % de la dose administrée est excrétée dans les 24 heures, et seulement 10 % de la dose est éliminée sous forme de substance inchangée.

Données d'innocuité précliniques

Comme c'est le cas pour d'autres analgésiques opioïdes, le fentanyl *in vitro* a montré des effets mutagènes dans un test sur une culture de cellules de mammites, seulement à des concentrations cytotoxiques et conjointement avec une activation métabolique. Le fentanyl n'a pas montré de signes de mutagenicité lors de tests dans des études *in vivo* chez des rongeurs et lors de tests bactériens. On ne dispose pas d'études à long terme chez l'animal pour analyser le potentiel de formation tumorale du fentanyl. Certains tests effectués chez des rats ont montré une fertilité réduite ainsi qu'une mortalité chez l'embryon. Ces observations étaient liées à la toxicité maternelle et n'étaient pas un effet direct du médicament sur l'embryon en développement. Il n'y a pas de données indiquant des effets tératogènes.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

Les ingrédients inactifs de la solution injectable sont le chlorure de sodium et l'eau pour injection.

Compatibilité

La solution injectable ne doit pas être mélangée à d'autre produits.

Fentanyl peut éventuellement être mélangé à des perfusions intraveineuses de chlorure de sodium ou de glucose. Ces dilutions sont compatibles avec les sets de perfusion en plastique, et doivent être utilisées dans les 24 heures suivant la préparation.

Précautions particulières de conservation

Conserver l'ampoule dans sa boîte d'origine.

Conserver entre 15° et 30°C.

Garder hors de portée des enfants.

Nature et contenance du récipient

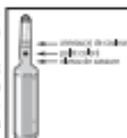
Fentanyl est présenté en ampoules de 2 ml et 10 ml.

Mode d'emploi/de manipulation

1. Maintenez l'ampoule entre le pouce et l'index, en laissant libre la tête de l'ampoule.

2. De l'autre main, prenez la tête de l'ampoule en plaçant l'index contre le col de l'ampoule, et le pouce sur le point coloré, en parallèle à l'anneau (aux anneaux) d'identification coloré(s).

3. En gardant le pouce sur le point coloré, brisez d'un coup sec la tête de l'ampoule tout en tenant fermement le corps de l'ampoule dans la main.



DATE DE RÉVISION (PARTIELLE) DU TEXTE

Avril 2006



JANSSEN-CILAG

Manufactured by: see outer pack
for Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beers, Belgium