



le courrier du spécialiste

# lettre

## DU PHARMACOLOGUE®

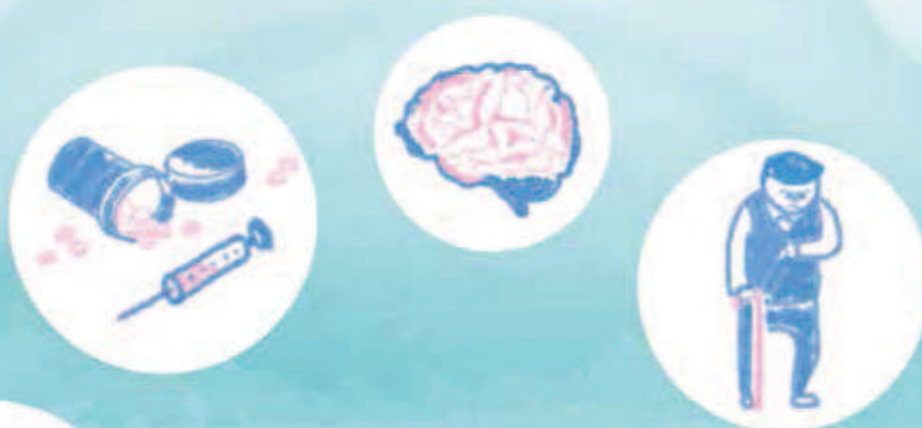
Ce numéro est publié en partenariat avec :



### MISE AU POINT

Big data : jouer au jeu de go pourrait-il donner du temps au médecin ?

**H. Servy (Gardanne)**



## DOSSIER

# Antalgiques

Coordonné  
par le Pr Nicolas Authier (Clermont-Ferrand)



Société éditrice: **EDIMARK SAS**  
CPPAP: 0918 T 81492 - ISSN: 0984-452X

PÉRIODIQUE DE FORMATION  
EN LANGUE FRANÇAISE

Trimestriel  
Prix du numéro: 53 €

Vol. 31 - n° 4  
Oct.-nov.-déc. 2017

Toute l'actualité  
de votre spécialité sur  
[www.edimark.tv](http://www.edimark.tv)


edimark




L'abonnement,  
un engagement fort  
dans la vie de votre discipline  
page 147

→ [www.edimark.fr](http://www.edimark.fr)


Revue indexée dans la base internationale ICMJE



**1 ADULTE SUR 5 SOUFFRE DE DOULEUR CHRONIQUE = + DE 10 MILLIONS DE FRANÇAIS**



**2 PATIENTS SUR 3 ESTIMENT QUE LEUR DOULEUR EST INSUFFISAMMENT CONTRÔLÉE**



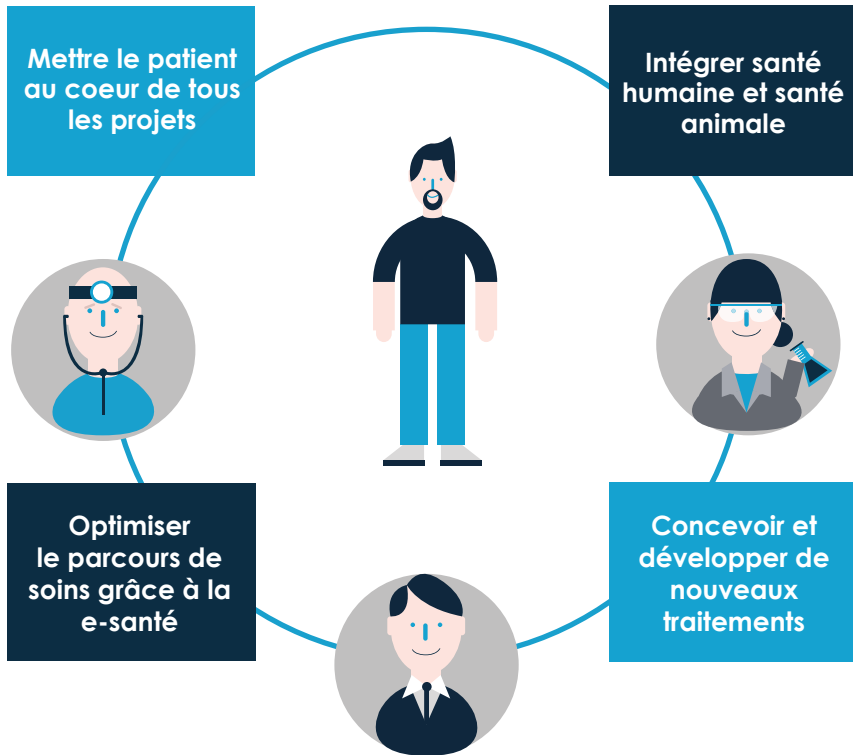
**1 PATIENT SUR 2 A UNE QUALITÉ DE VIE TRÈS ALTÉRÉE**

**MAL DE DOS**  
1<sup>ÈRE</sup> CAUSE D'INCAPACITÉ DANS LE MONDE



**1 PATIENT SUR 2 EN ARRÊT DE TRAVAIL + DE 4 MOIS PAR AN**

**88 MILLIONS DE JOURNÉES DE TRAVAIL PAR AN IMPACTÉES PAR LA DOULEUR EN FRANCE**



**UNE FONDATION POUR INITIER, ACCÉLÉRER, DES PROJETS DE RECHERCHE ET RELANCER L'INNOVATION !**

**LES MULTIPLES VISAGES DE LA DOULEUR**

ENFANTS	ADULTES	PERSONNES ÂGÉES
MAL DE TÊTE	CANCER	DOULEUR VISCÉRALE
MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES	ARTHROSE	
TRoubles MUSCULO-SQUELETTIQUES	NEUROPATHIE	MAL DE DOS
MIGRAINE		
DOULEURS OSTÉO-ARTICULAIRES	FIBROMYALGIE	RHUMATISMES
HANDICAP		

l'Institut ANALGESIA organise le 1<sup>er</sup> **e-congrès francophone sur la douleur en soins primaires**

**JUIN 2018**

..... en partenariat avec



Directeur de la publication : Claudie Damour-Terrasson

Rédacteur en chef : P. Jolliet

Comité de rédaction : E. Bellissant - R. Bordet - É. Chatelut  
P. Gillet - C. Le Guellec - S. Laporte - M. Molimard

Fondateur scientifique : P. Jaillon

Comité de lecture : E. Abadie - J.C. Alvarez - M. Andrejak  
E. Autret - L. Becquemont - B. Bégaud - J.F. Bergmann - O. Blin  
P. Boutouyrie - F. Calvo - A. Coquerel - J.L. Cracowski - E. Dailly  
D. Debruynne - H. Decousus - J.P. Demarez - D. Deplanque  
M.D. Drici - C. Dubray - A. Eschalier - A. Fourrier  
C. Funck-Brentano - S. Gautier - B. Ghaleh - J.M. Goehrs  
F. Gueyffier - G. Lagier - S. Laurent - B. Lebrun-Vignes - P. Lechat  
C. Libersa - I. Macquin-Mavier - P. Marquet - J. Micallef  
L. Monassier - J.L. Montastruc - N. Moore - E. Oger - G. Paintaud  
A. Pathak - P. Petit - G. Pickering - G. Pons - A. Puech - M. Senard  
T. Simon - C. Thuillez - D. Vasmant - C. Vigneau - F. Zannad

Fondateur : Alexandre Blondeau

Société éditrice : EDIMARK SAS

Président : Claudie Damour-Terrasson  
Tél. : 01 46 67 63 00 – Fax : 01 46 67 63 10

## Rédaction

Directeur des rédactions : Magali Pelleau

Secrétaire général de rédaction : Laurence Ménardais

Premiers secrétaires de rédaction : Christelle Dédédjian,  
Doriane Munoz

Rédacteurs-réviseurs : Cécile Clerc, Sylvie Duverger,  
Philippe-André Lorin, Isabelle Mora

## Infographie et multimédia

Premier rédacteur graphiste : Didier Arnoult

Rédacteurs graphistes : Mathilde Aimée, Christine Brianchon,  
Stéphanie Dairain, Virginie Malicot, Romain Meynier, Dino Perrone

Dessinateur d'exécution : Thibault Menguy

Infographiste multimédia : Christelle Ochin

Responsable numérique : Rémi Godard

Webmaster : Mouna Issaadi-Allem

## Commercial

Directeur des opérations : Béatrice Malka-Tisserand

Directeur du développement commercial :  
Sophia Huleux-Netchevitch

Directeur des ventes : Chantal Géribi

Directeurs d'unité : Rim Boubaker, Noémie Brullard

## Régie publicitaire et annonces professionnelles

Valérie Glatin – Tél. : 01 46 67 62 77

## Abonnements

Responsable/responsable adjoint :  
Badia Mansouri/Florence Lebreton  
Tél. : 01 46 67 62 74/87 – Fax : 01 46 67 63 09



2, rue Sainte-Marie, 92418 Courbevoix Cedex  
Tél. : 01 46 67 63 00 - Fax : 01 46 67 63 10  
E-mail : [contacts@edimark.fr](mailto:contacts@edimark.fr)  
Site Internet : [www.edimark.fr](http://www.edimark.fr)

Adhérent au SPEPS  
Revue indexée dans la base ICMJ

## ÉDITORIAL 108

### Médicaments antalgiques : promouvoir leur bon usage, une recherche innovante et leur pharmacovigilance

*Analgesic drugs: encouraging efficient and secure use, innovating research and enhanced drug monitoring*

N. Authier, A. Eschalier

## DOSSIER "ANTALGIQUES" 110

### Coordonnateur : Pr Nicolas Authier (Clermont-Ferrand)

#### Pharmacopépidémiologie de l'usage des antalgiques opioïdes en France | 110

*Trends in opioid analgesic use*

M. Barreau, C. Chenaf, J.L. Kabore, C. Bertin, J. Delorme, M. Riquelme-Arbre, A. Eschalier, D. Ardid, N. Delage, N. Authier

#### Antalgiques et grossesse : attention aux anti-inflammatoires non stéroïdiens | 113

*Analgesic drugs use and pregnancy: NSAID warning*

A. Andorra, A. Cabaillet, J. Delorme, M. Zenut, N. Authier

#### Usage des antalgiques opioïdes dans la population pédiatrique : où en sommes-nous en 2017 ? | 116

*Use of opioid analgesics in pediatric population: where are we in 2017?*

S. Choufi, S. Mounier, C. Chenaf, N. Authier, E. Merlin

#### Prescription des antalgiques opioïdes forts par les rhumatologues | 120

*Trends in strong opioid analgesic prescribing by French rheumatologists*

A.P. Trouvin, S. Perrot

#### Patients dépendants aux opioïdes et douloureux chroniques : moins de prescriptions d'antalgiques opioïdes ? | 124

*Opioid-maintained chronic pain patients: less opioid analgesics prescription?*

J. Delorme, C. Bertin, M. Riquelme-Arbre, C. Chenaf, N. Delage, N. Authier

#### Risque d'abus et d'overdose lors de l'usage hors AMM du sulfate de morphine en France | 127

*Risk assessment in morphine sulfate off-label use in non-painful opioid-dependent patients in France*

C. Bertin, J. Delorme, M. Riquelme, G. Brousse, C. Chenaf, N. Authier

#### Impact des opioïdes sur les fonctions hypothalamohypophysaires : à propos d'un cas clinique | 130

*Impact of opioids on hypothalamic-pituitary function: a case report*

L. Carton, M. De Graaf, E. Merlen, N. Buisset, A.P. Jonville-Berrat, M. Auffret, B. Rolland

#### Activateurs TREK1 : vers une nouvelle classe pharmacologique d'antalgiques ? | 133

*TREK-1 activators: a new pharmacologic class of analgesics?*

S. Lollignier, J. Busserolles

#### E-santé : l'innovation au service du suivi des patients douloureux chroniques, et du bon usage des antalgiques | 136

*E-health: innovation at the service of chronic pain management, and proper use of analgesics*

A. Corteval, T. Martinelli

## MISE AU POINT

### Big data : jouer au jeu de go pourrait-il donner du temps au médecin ? | 140

*Big data: could playing Go give physicians more time?*

H. Servy

**Abonnement,  
engagez-vous !  
page 147**

Crédit photo : © Tous droits réservés – Illustration de couverture : © TDR

Les articles publiés dans *La Lettre du Pharmacologue* le sont sous la seule responsabilité de leurs auteurs. Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

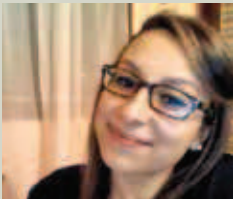
© février 1987 - EDIMARK SAS - Dépôt légal : à parution.

Imprimé en France - Axiom Graphic - 95830 Cormeilles-en-Vexin

# Usage des antalgiques opioïdes dans la population pédiatrique : où en sommes-nous en 2017 ?

*Use of opioid analgesics in pediatric population: where are we in 2017?*

S. Choufi\*, S. Mounier\*, C. Chenaf\*\*, N. Authier\*\*, \*\*\*, E. Merlin\*



S. Choufi



S. Mounier

## Retrait de l'autorisation de mise sur le marché de la codéine chez les moins de 12 ans

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) de la codéine, délivrée en 1996, répondait à la demande des professionnels de la santé de disposer d'un morphinique faible dans le traitement des douleurs de l'enfant de plus de 1 an ne répondant pas aux antalgiques de palier 1. Peu de données relatives à la sécurité d'utilisation de la codéine dans la population pédiatrique étaient alors disponibles. Des études réalisées chez l'adulte et dans d'autres pays en ont malgré tout permis l'usage chez l'enfant.

Cette utilisation a été progressivement remise en question en raison d'effets indésirables graves principalement liés au métabolisme de la codéine, dont le principal métabolite actif est la morphine. Celle-ci est produite par l'activité d'une enzyme du cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). Le polymorphisme fonctionnel du CYP2D6 est à l'origine d'une grande variabilité interindividuelle, comportant un risque de surdosage chez les patients "métaboliseurs rapides" (1).

Une étude publiée en 2009 dans le *New England Journal of Medicine* a rapporté le décès d'un enfant d'une cause respiratoire à la suite de l'administration de codéine à des doses recommandées, après une adénoïdectomie indiquée pour un syndrome d'apnées du sommeil (2). Un article de 2013 recense 10 décès et 3 dépressions respiratoires graves survenues entre 1969 et 2012 (3).

Une restriction de l'usage de la codéine a donc été préconisée dès avril 2013 pour les enfants de moins de 12 ans ou après une amygdalectomie (ou une adénoïdectomie). Malgré ces recommandations,

en 2015, selon les données du Système national interrégimes d'Assurance maladie (SNIIRAM) de la CNAM-TS (Caisse nationale de l'Assurance maladie des travailleurs salariés), plus de 15 000 ordonnances ont encore été délivrées à des enfants de moins de 12 ans (contre 30 000 en 2012).

Par ailleurs, de multiples accidents ont de plus été signalés à la suite d'un mésusage de la codéine à des fins récréatives. Depuis janvier 2017, 5 cas d'intoxication ont été rapportés, dont 2 décès d'adolescents. Après plusieurs mises en garde de l'ANSM, les spécialités contenant de la codéine, disponibles en automédication, sont soumises à une prescription médicale obligatoire depuis le 12 juillet 2017.

## Quels sont les antalgiques opioïdes actuellement disponibles chez l'enfant ?

À la suite du retrait de la codéine et pour répondre aux interrogations des professionnels de la santé, la HAS a publié en 2016 un rapport répertoriant les différentes stratégies antalgiques disponibles en fonction des pathologies ([tableau](#)).

### Tramadol : les yeux fermés ?

Parmi les antalgiques opiacés actuellement disponibles chez l'enfant, le tramadol, qui est un antalgique opioïde "faible", peut être prescrit dès l'âge de 3 ans, ainsi qu'en association avec le paracétamol. Sa formulation en gouttes permet une administration adaptée avec une modulation des quantités administrées.

\* Service de pédiatrie, hôpital d'Estaing, Clermont-Ferrand.

\*\* Service de pharmacologie médicale, CHU de Clermont-Ferrand; Observatoire français des médicaments antalgiques (OFMA), université Clermont Auvergne, Inserm 1107, centres Addictovigilance et pharmacovigilance, centre Évaluation et traitement de la douleur, Clermont-Ferrand.

\*\*\* Institut Analgesia, faculté de médecine, Clermont-Ferrand.

# Résumé

La consommation d'antalgiques opioïdes dans la population pédiatrique augmente : le nombre d'ordonnances d'antalgiques opioïdes délivrées chez les moins de 18 ans était d'environ 460 000 en 2015, contre environ 390 000 en 2012. Depuis le retrait de l'autorisation de mise sur le marché de la codéine chez les moins de 12 ans, les prescriptions de tramadol ont presque triplé. Son métabolisme, en partie identique à celui de la codéine, expose aux mêmes dangers. De plus, l'utilisation des antalgiques opioïdes forts, dont la morphine fait partie, rencontre une certaine appréhension. Comment les antalgiques opioïdes sont-ils utilisés dans la population pédiatrique ? L'utilisation du tramadol est-elle sûre ? Quelle est la place de la morphine et des autres antalgiques opioïdes forts dans la pratique courante ?

## Mots-clés

Antalgique  
Codéine  
Tramadol  
Enfant

Tableau. Antalgiques opioïdes disponibles dans la population pédiatrique.

	DCI	Spécialité	AMM	Galénique	Voie d'administration
Palier 2	Codéine + paracétamol 0,5 à 1 mg/kg/6-8 h	Codoliprane®	15 ans	Comprimé	Per os et intraveineuse
		Dafalgan codéine®	12 ans		
		Contramal®	3 ans	Solution buvable	
		Topalgic®			
	Tramadol 1 à 2 mg/kg/6 h dose maximale 400 mg/j	Contramal® LP	12 ans	Comprimé LP	
		Topalgic® LP			
		Zamudol®		Comprimé	
		Contramal®			
	Tramadol + paracétamol	Ixprim®	12 ans	Comprimé	
		Zaldiar®			
Nalbuphine 0,2 mg/kg/4 h	Nubain®	18 mois	Ampoule	Intraveineuse et rectale	
Palier 3	Morphine Relation dose-efficacité-tolérance variable d'un patient à l'autre	Oramorph®	6 mois	Solution buvale, dosettes	
		Actiskenan®		Gélule	
		Skenan®			
		Sevredol®		6 ans	Comprimé
		Morphine	Dès la naissance	Ampoule	Intraveineuse
	Hydromorphone	Sophidone®	7 ans	Gélule	Per os
	Buprénorphine	Subutex®	15 ans	Sublinguale	
	Fentanyl	Durogesic®	2 ans	Patch transdermique	Transdermique

LP : libération prolongée

Depuis le retrait de la codéine, le tramadol est devenu le seul antalgique de palier 2 oral disponible avant l'âge de 12 ans en ambulatoire. Sa délivrance a presque triplé chez les moins de 12 ans entre 2012 et 2015 (représentant 84 % des prescriptions d'antalgiques opioïdes faibles chez l'enfant en 2015) selon les données du SNIIRAM. Son mécanisme d'action repose, d'une part, sur son activité morphinique agoniste des récepteurs  $\mu$ , et, d'autre part, sur son pouvoir inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Le métabolisme du tramadol en O-desméthyltramadol, qui présente une affinité environ 200 fois supérieure à celle du tramadol pour les récepteurs opioïdes  $\mu$ , passe en partie par la voie du CYP2D6, entraînant, tout comme la codéine,

une susceptibilité individuelle et exposant donc à un risque de surdosage. Les principaux risques en cas de surdosage du tramadol sont la dépression respiratoire, le collapsus cardiovasculaire, la sédation, voire le coma, le syndrome sérotoninergique et le blocage thoracique (4).

Les résultats de 2015 de l'enquête nationale "Décès toxiques par antalgiques" placent le tramadol en tête des molécules incriminées dans les décès dus aux antalgiques (5). Un rapport de l'ANSM publié en 2016 fait état de 4 décès dans la population pédiatrique en raison d'un surdosage en tramadol (6). De plus, la revue *Pediatrics* a publié en mars 2015 un cas de dépression respiratoire après la prise de tramadol à posologie usuelle chez un enfant de 5 ans, métaboliseur

## Summary

The usage of analgic opioids in the pediatric population is on the rise: 460,000 prescriptions for these were delivered in 2015, against 390,000 in 2012 in the under 18 population. Since the withdrawal of codeine on the market for the under 12 year old category, the prescriptions of tramadol have almost tripled. Its metabolism, partially similar to the codeine's, implies the same risks. Moreover, we observe a reluctance in the usage of strong opioid analgesics, like morphine. How are the opioid analgesics used in the pediatric population? Is the usage of tramadol safe? In what way and under which circumstances do morphine and other strong analgesics find their place in everyday usage?

## Keywords

Analgic drug  
Codeine  
Tramadol  
Pediatric population

ultrarapide (7). En avril 2017, la Food and Drug Administration (FDA) a renforcé les recommandations concernant l'administration de tramadol et contre-indiqué son utilisation chez les enfants âgés de moins de 12 ans et, en cas d'amygdalectomie ou d'adénoïdectomie, de moins de 18 ans. La FDA a également mis en garde contre l'utilisation non maîtrisée de tramadol chez les adolescents âgés de 12 à 18 ans obèses ou présentant un syndrome d'apnées du sommeil ou une pathologie pulmonaire grave (8). La prescription du tramadol n'est donc pas sans risque et doit faire l'objet d'une surveillance étroite. Il convient d'utiliser les posologies les plus faibles possibles, sans dépasser les doses maximales recommandées (figure).

### La morphine, trop peu utilisée ?

L'utilisation des antalgiques opioïdes "forts" est proposée en cas d'échec des autres antalgiques ou en première intention en cas de douleur d'emblée sévère, avec une AMM dès les premiers jours de vie. La morphine est disponible sous forme orale, transdermique, intraveineuse et intrarectale. Certains conditionnements (unidose, flacon) disponibles à différentes concentrations (de 10 mg/5 ml à 20 mg/1 ml) peuvent prêter à confusion et entraîner des erreurs de prescription. En 2015, la délivrance des antalgiques opioïdes forts chez les moins de 18 ans représentait seulement 1 % des prescriptions d'antalgiques opioïdes en France.

	2015	2012
<b>Antalgiques opioïdes</b>	<b>458 317</b>	<b>388 227</b>
<b>Opioïdes faibles</b>	<b>404 561</b>	<b>322 227</b>
Codéine + paracétamol	201 567	224 086
Tramadol	160 388	59 059
Autres opioïdes faibles	42 909	39 082
<b>Opioïdes forts</b>	<b>4 627</b>	<b>2 674</b>
Morphine	3 631	2 079
Autres opioïdes forts	996	595

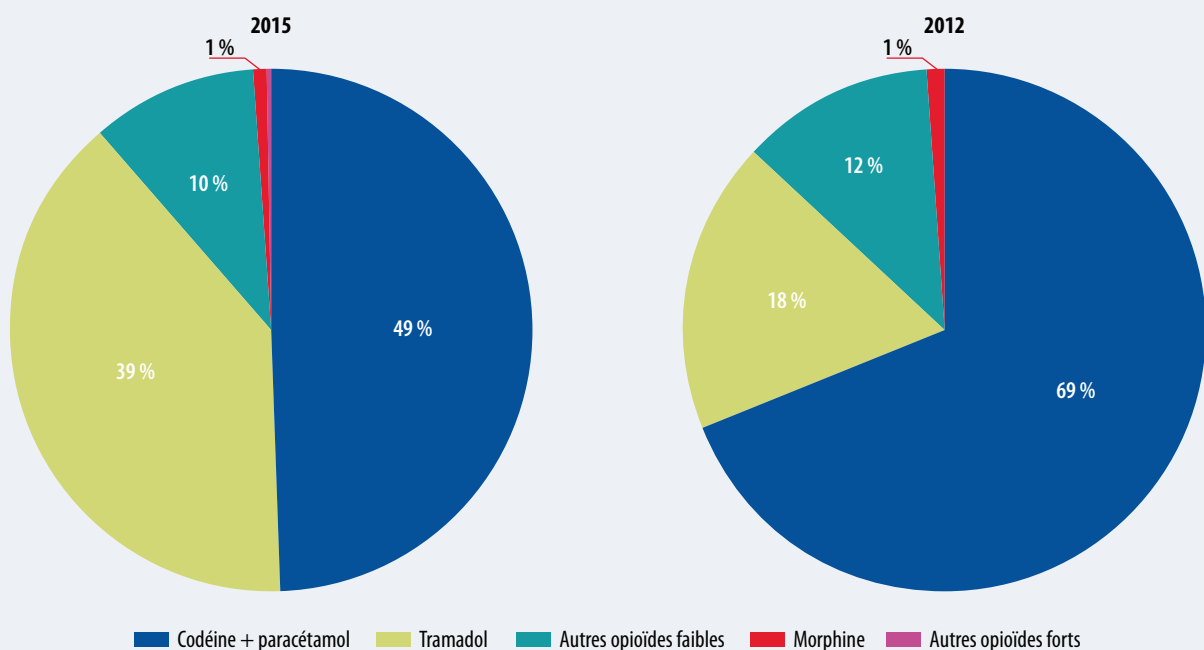


Figure. Nombre de patients ayant reçu un antalgique opioïde dans la population pédiatrique (0-18 ans) en France en 2015 et en 2012.

L'utilisation hospitalière de la morphine s'inscrit couramment dans le cadre d'un protocole comprenant une surveillance cardiorespiratoire stricte. En ambulatoire, la première prise de morphine doit être effectuée sous la surveillance d'un soignant pendant 1 heure.

L'utilisation de la morphine demeure le plus souvent le dernier recours en cas d'échec des autres antalgiques. La HAS recommande néanmoins l'utilisation de la morphine non seulement en cas d'échec d'antalgiques moins puissants mais aussi en remplacement de la codéine, y compris pour des douleurs modérées. Elle préconise en revanche la formulation de formes galéniques adaptées à l'enfant, exposant celui-ci à des quantités moins importantes de morphine. En 2012, l'Organisation mondiale de la santé a recommandé l'utilisation des seuls paliers 1 et 3 dans la prise en charge des enfants atteints de maladies chroniques.

L'injection de morphine par voie intraveineuse demeure la plus couramment utilisée en milieu hospitalier. D'autres voies d'administration, non invasives, sont depuis plusieurs années en cours d'étude dans la population pédiatrique. L'efficacité du fentanyl par voie intranasale dans la douleur aiguë sévère a, par exemple, fait l'objet d'études. Les conclusions amenaient à le considérer comme un antalgique efficace dans ce cas, avec un bon rapport bénéfice/risque (9).

D'autres opioïdes forts, tels que l'oxycodone (pas d'AMM en pédiatrie), l'hydromorphone (AMM à

partir de 7 ans) ou la buprénorphine (AMM à partir de 6 ans), restent peu utilisés en pédiatrie.

### Place de la nalbuphine

En milieu hospitalier, la nalbuphine est un antalgique très utilisé par les pédiatres. Grâce à son action agoniste-antagoniste sur les récepteurs opioïdes, elle a un effet plafond avec un faible risque de dépression respiratoire. Elle a une AMM pour les nourrissons à partir de 18 mois, mais elle est souvent utilisée dès la naissance. Deux modes d'administration sont utilisés en pédiatrie, soit intraveineux, soit rectal. La pharmacocinétique de la voie rectale étant irrégulière, cette dernière est réservée aux situations urgentes avec difficulté de voie d'abord. Elle est classée entre les paliers 2 et 3.

### Conclusion

Les connaissances sur les antalgiques opioïdes évoluent mais restent malgré tout confrontées à certaines limites. Le manque de recul et de données concernant la sécurité d'emploi du tramadol chez l'enfant, la variabilité métabolique similaire à celle de la codéine et la survenue de surdosages sévères incitent à la plus grande prudence avec le tramadol. L'utilisation raisonnée de la morphine orale pourrait être une solution à l'absence d'antalgique opioïde faible oral autorisé chez les enfants de moins de 3 ans. ■

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

### Références bibliographiques

1. Haute Autorité de santé. *Prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant : alternatives à la codéine*. Février 2016, [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2010340/fr/prise-en-charge-medicamenteuse-de-la-douleur-chez-l-enfant-alternatives-a-la-codeine](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2010340/fr/prise-en-charge-medicamenteuse-de-la-douleur-chez-l-enfant-alternatives-a-la-codeine).

2. Ciszkowski C, Madadi P, Phillips MS, Lauwers AE, Koren G. Codeine, ultrarapid-metabolism genotype, and postoperative death. *N Engl J Med* 2009;361(8):827-8.

3. Racoosin JA, Roberson DW, Pacanowski MA, Nielsen DR. New evidence about an old drug risk with codeine after adenotonsillectomy. *N Engl J Med* 2013;368(23):2155-7.

4. Tanne C, Javouhey E, Millet A, Bordet F. Severe tramadol overdoses in children: a case series admitted to paediatric intensive care unit. *J Clin Toxicol* 2016;6:5.

5. ANSM. Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-addictovigilance. *Décès toxiques par antalgiques. Résultats 2015*. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/d43247c0b-57c21098ab124ea6c374341.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d43247c0b-57c21098ab124ea6c374341.pdf)

6. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. *Réunion du comité technique de pharmacovigilance - CT012016023*. 16 février 2016. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/ba63e84fef265d1eb5a6f068485ee3ec.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ba63e84fef265d1eb5a6f068485ee3ec.pdf)

7. Orliaguet G, Hamza J, Couloigner V et al. A case of respiratory depression in a child with ultrarapid CYP2D6 metabolism after tramadol. *Pediatrics* 2015;135(3):e753-5.

8. U.S. Food and Drug Administration. *FDA Drug Safety Communication: FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women*. 20 avril 2017. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm549679.htm>

9. Murphy A, O'Sullivan R, Wakai A et al. Intranasal fentanyl for the management of acute pain in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(10):CD009942.