RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PALEXIA 50 mg comprimés pelliculés
PALEXIA 75 mg comprimés pelliculés
PALEXIA 100 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 58,24 mg de chlorhydrate de tapentadol équivalent à 50 mg de tapentadol.
Chaque comprimé pelliculé contient 87,36 mg de chlorhydrate de tapentadol équivalent à 75 mg de tapentadol.
Chaque comprimé pelliculé contient 116,48 mg de chlorhydrate de tapentadol équivalent à 100 mg de tapentadol.

Excipients avec effet notoire:
PALEXIA 50 mg contient 24,74 mg de lactose.
PALEXIA 75 mg contient 37,1 mg de lactose.
PALEXIA 100 mg contient 49,5 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

[50 mg] : Comprimés pelliculés ronds et blancs avec un diamètre de 7 mm, marqué du logo Grünenthal d'un côté et de « H6 » de l'autre.

[75 mg] : Comprimés pelliculés ronds et jaune pâle avec un diamètre de 8 mm, marqué du logo Grünenthal d'un côté et de « H7 » de l'autre.

[100 mg] : Comprimés pelliculés ronds et rose pâle avec un diamètre de 9 mm, marqué du logo Grünenthal d'un côté et de « H8 » de l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

PALEXIA est indiqué pour le traitement des douleurs aiguës modérées à sévères chez l'adulte qui ne peuvent être contrôlées adéquatement qu'avec des analgésiques de type opioïde.

4.2 Posologie et mode d'administration

Objectifs et arrêt du traitement
Avant l'instauration du traitement par PALEXIA, une stratégie thérapeutique comprenant la durée du traitement et les objectifs du traitement ainsi qu'un plan de fin du traitement, doivent être convenus avec le/la patient(e), conformément aux lignes directrices relatives à la prise en charge de la douleur. Pendant le traitement, des contacts fréquents doivent être établis entre le médecin et le/la patient(e) pour évaluer la nécessité de poursuivre le traitement, d'envisager son arrêt et ajuster les posologies si nécessaires. Lorsqu'un(e) patient(e) n'a plus besoin d'un traitement par PALEXIA, il peut être conseillé de réduire progressivement la dose pour prévenir les symptômes de sevrage. En l'absence d'un contrôle adéquat de la douleur, la possibilité d'une hyperalgie, d'une tolérance et d'une progression de la maladie sous-jacente doit être envisagée (voir rubrique 4.4).
Le schéma d'administration doit être ajusté à chaque patient en fonction de la gravité des douleurs à traiter, des traitements précédents et des possibilités de surveillance du patient.

Les patients doivent commencer le traitement avec un seul comprimé pelliculé de tapentadol à 50 mg administré toutes les 4 à 6 heures. Une dose de départ plus élevée peut s'avérer nécessaire selon l'intensité de la douleur et des besoins antérieurs en analgésiques du patient.
Le premier jour du traitement, une dose supplémentaire peut être prise au plus tôt une heure après la dose initiale, si le contrôle de la douleur n'est pas atteint. La dose devra alors être titrée de façon individuelle sous la surveillance étroite du médecin prescripteur jusqu'à atteindre un palier induisant une analgésie adéquate et limitant au minimum les effets indésirables.
L'administration de doses quotidiennes totales de tapentadol supérieures à 700 mg le premier jour du traitement et de doses quotidiennes d'entretien supérieures à 600 mg de tapentadol n'a pas été étudiée et n'est dès lors pas recommandée.

Durée du traitement :
Les comprimés pelliculés sont destinés au traitement de douleurs aigues. Si une prolongation du traitement est envisagée ou devient nécessaire et que PALEXIA a permis le soulagement efficace de la douleur sans survenue d'effet indésirable intolérable, la possibilité de remplacer le traitement par PALEXIA Retard, comprimés à libération prolongée doit être considérée.
Comme c'est le cas pour tous les traitements symptomatiques, l'utilisation prolongée de tapentadol doit être réévaluée régulièrement.

PALEXIA ne doit pas être utilisé plus longtemps que nécessaire.
Insuffisance rénale
Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire chez les patients en insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2).
PALEXIA n'a pas été étudié dans le cadre d'essais d'efficacité contrôlés chez des patients en insuffisance rénale sévère ; son utilisation n'est dès lors pas recommandée dans cette population (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique
Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère (voir rubrique 5.2).
PALEXIA devra être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique modérée. Chez ces patients, le traitement devra débuter avec le dosage le plus faible, c'est-à-dire un comprimé pelliculé de tapentadol à 50 mg, qui sera administré au maximum une fois toutes les 8 heures. Au début du traitement, une dose quotidienne supérieure à 150 mg de tapentadol sous forme de comprimé pelliculé n'est pas recommandée. La poursuite du traitement devra veiller au maintien de l'analgésie, avec une tolérance acceptable, ce qui peut être atteint en raccourcissant ou en allongeant les intervalles d'administration (voir rubriques 4.4 et 5.2).
PALEXIA n'a pas été étudié chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère. Son utilisation n'est dès lors pas recommandée dans cette population (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Patients âgés (personnes âgées d'au moins 65 ans)
En général, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés. Toutefois, la dose sera déterminée avec prudence, selon les recommandations, étant donné que les patients âgés ont plus de chances de présenter une diminution de la fonction rénale ou hépatique (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Patients pédiatriques
La sécurité et l'efficacité de PALEXIA chez les enfants et les adolescents en dessous de 18 ans n'est pas établie. L'utilisation de PALEXIA n'est dès lors pas recommandée dans cette population.

Mode d'administration
PALEXIA est destiné à un usage oral.
Le comprimé doit être administré avec sufisamment de liquide. PALEXIA peut être pris avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

PALEXIA est contre-indiqué.

- chez les patients présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.
- dans les cas où des principes actifs possédant une activité agoniste sur les récepteurs morphiniques μ sont contre-indiqués, c'est-à-dire les patients souffrant d'une dépression respiratoire importante (dans un contexte sans monitoring ou en l'absence d'équipement de réanimation) et les patients souffrant d'asthme bronchique aigu ou sévère ou en hypercapnie.
- chez les patients qui présentent ou chez qui on suspecte un iléus paralytique
- chez les patients en intoxication aiguë par l'alcool, les hypnotiques, les analgésiques à action centrale ou par des substances psychotropes (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tolérance et Troubles liés à l'usage des opioïdes (abus et dépendance)
Une tolérance, une dépendance physique et psychologique, et un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes peuvent se développer lors de l'administration répétée d'opioïdes tel que PALEXIA. Une dose plus élevée et une durée plus longue de traitement aux opioïdes peuvent augmenter le risque de développer un trouble lié à l'usage d'opioïdes. L'abus ou le mésusage intentionnel d'opioïdes peut entraîner un surdosage et/ou le décès. Le risque de développer un trouble lié à l'usage d'opioïdes est accru chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux (parents ou fratrie) de troubles liés à l'usage de substances(y compris de troubles liés à la consommation d'alcool), chez les fumeurs ou chez les patients ayant des antécédents personnels d'autres troubles de la santé mentale (par ex., dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).
Avant l'instauration du traitement par PALEXIA et pendant le traitement, les objectifs du traitement et un plan d'arrêt doivent être convenus avec le/la patient(e) (voir section 4.2). Avant et pendant le traitement, le/la patient(e) doit également être informé(e) des risques et des signes de trouble lié à l'usage d'opioïdes. Si ces signes apparaissent, il convient de conseiller aux patients de contacter leur médecin.
Les patients devront être surveillés pour détecter tout signe de comportement de recherche de médicaments (par exemple, demandes de renouvellement trop précoces). Cela comprend la surveillance de la prise d'opioïdes et de médicaments pyschoactifs concomitants (comme Benzodiazépines). Pour les patients présentant des signes et symptômes du trouble lié à l'usage des opioïdes, une consultation avec un spécialiste en addictologie doit être envisagée.

Risques liés à l'utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines et médicaments apparentés
L'utilisation concomitante de PALEXIA et de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines et médicaments apparentés, peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. Compte-tenu de ces risques, la prescription concomitante avec ces médicaments sédatifs doit être réservée aux patients pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique.
Si la décision est prise de prescrire PALEXIA de façon concomitante avec des médicaments sédatifs, une réduction de la posologie de l'un voire des deux agents thérapeutiques devra être envisagée et la durée du traitement doit être aussi courte que possible.
Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter des signes et symptômes éventuels de dépression respiratoire et de sédation.
A cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs soignants de faire attention à ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Dépression respiratoire
A doses élevées ou chez les patients sensibles aux agonistes des récepteurs morphiniques μ, PALEXIA peut induire une dépression respiratoire liée à la dose. PALEXIA doit dès lors être administré avec prudence aux patients présentant une altération de la fonction respiratoire. D'autres analgésiques sans activité agoniste sur les récepteurs morphiniques μ doivent être envisagés et chez ce type de patients PALEXIA ne sera utilisé que sous surveillance médicale stricte et à la plus faible dose efficace sur le plan analgésique. En cas de survenue d'une dépression respiratoire, celle-ci devra être traitée comme une dépression respiratoire induite par un agoniste des récepteurs morphiniques μ (voir rubrique 4.9).

Traumatisme crânien et hypertension intracrânienne
PALEXIA ne sera pas utilisé chez des patients susceptibles d'être particulièrement sensibles aux effets intracrâniens d'une rétention de CO_2, tels que les patients présentant des signes d'hypertension intracrânienne, une baisse du niveau de conscience ou un coma. Les analgésiques possédant une activité agoniste sur les récepteurs morphiniques μ peuvent masquer l'évolution clinique de patients présentant un traumatisme crânien. PALEXIA doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un traumatisme crânien ou une tumeur cérébrale.

Convulsions
PALEXIA n'a pas été évalué de façon systématique chez les patients présentant un trouble convulsif et ce type de patients a été exclu des essais cliniques. Néanmoins, comme c'est le cas pour d'autres analgésiques possédant une activité agoniste sur les récepteurs morphiniques μ, PALEXIA n'est pas recommandé chez les patients présentant des antécédents de trouble convulsif ou dans toute situation augmentant le risque de convulsions pour le patient. Le tapentadol peut en outre accroître le risque de convulsions chez les patients prenant d'autres produits abaissant le seuil épileptogène (voir rubrique 4.5).

Populations particulières
Insuffisance rénale
PALEXIA n'a pas été étudié dans le cadre d'essais d'efficacité contrôlés chez des patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère ; son utilisation n'est dès lors pas recommandée dans cette population (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance hépatique
Des sujets en insuffisance hépatique légère et modérée ont présenté respectivement une multiplication par 2 et par 4,5 de l'exposition systémique

par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale.
PALEXIA doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée (voir rubriques 4.2 et 5.2), notamment au début du traitement.
PALEXIA n'a pas été étudié chez des patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère. Son utilisation n'est dès lors pas recommandée dans cette population (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Utilisation en cas de maladies du pancréas/ des voies biliaires
Les substances actives possédant une activité agoniste sur les récepteurs morphiniques μ peuvent provoquer un spasme du sphincter d'Oddi.
PALEXIA doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une maladie des voies biliaires, y compris une pancréatite aiguë.

Troubles respiratoires liés au sommeil
Les opioïdes peuvent provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil, notamment l'apnée centrale du sommeil (ACS) et l'hypoxémie liée au sommeil. L'utilisation d'opioïdes augmente le risque de ACS en fonction de la dose. Chez les patients présentant une ACS, une diminution de la dose totale d'opioïdes peut être envisagée.

Opioïdes à activité mixte agoniste/antagoniste
Une attention particulière doit être portée lors de l'administration de PALEXIA avec des agonistes / antagonistes mixtes des récepteurs mu-opioïdes (tels que la pentazocine, la nalbuphine) ou agonistes partiels mu-opioïdes (tel que la buprénorphine). Chez les patients maintenus sous buprénorphine pour le traitement de la dépendance aux opioïdes, des alternatives thérapeutiques (telles que, l'arrêt temporaire de la buprénorphine) doivent être envisagées si l'administration d'un agoniste complet mu-opioïde (tel que le tapentadol) devient nécessaire pour soulager des douleurs aigues. Lors de l'utilisation concomitante avec la buprénorphine, la nécessité d'augmenter les doses des agonistes aux récepteurs mu-opioïdes a été rapportée, et une surveillance étroite des effets indésirables comme la dépression respiratoire est nécessaire dans ces cas-là.

Les comprimés pelliculés de PALEXIA contiennent du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficience totale en lactase ou de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Les comprimés pelliculés de PALEXIA contiennent moins de 1mmol de sodium (23mg) par prise, c'est-à-dire essentiellement 'sans sodium'.

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

Médicaments à action centrale/dépresseurs du système nerveux central (SNC), y compris l'alcool et les stupéfiants dépresseurs du SNC :

L'utilisation concomitante de PALEXIA avec des médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (autres opioïdes, antitussifs ou traitements de substitution, barbituriques, antipsychotiques, anti-histamine H1, alcool) augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'effet cumulatif de dépression du SNC. Par conséquent lorsqu'une association de PALEXIA avec un dépresseur du système respiratoire ou du système nerveux central est envisagée, une diminution de la posologie de l'un ou des deux produit(s) doit être envisagée et la durée de l'utilisation concomitante doit être limitée (voir rubrique 4.4). L'utilisation concomitante d'opioïdes et de gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) augmente le risque de surdosage en opioïdes, de dépression respiratoire et de décès.

Opioïdes à activité mixte agoniste/antagoniste :
Une attention particulière doit être portée lors de l'utilisation concomitante de PALEXIA avec des agonistes / antagonistes mixtes des récepteurs mu-opioïdes (tels que la pentazocine, la nalbuphine) ou agonistes partiels mu-opioïdes (comme la buprénorphine) (voir également rubrique 4.4).

PALEXIA peut provoquer des convulsions et accroître le potentiel épileptogène des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques et d'autres médicaments abaissant le seuil épileptogène.

Des cas de syndromes sérotoninergiques ont été rapportés lors de l'utilisation thérapeutique de tapentadol en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRSS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et les antidépresseurs tricycliques. La présence d'un syndrome sérotoninergique est probable si l'un des symptômes suivants est observé :
• Clonus spontané
• Clonus inductible ou oculaire et agitation ou diaphorèse
• Tremblement et hyperréflexie
• Hypertonie, température corporelle > 38°C et clonus oculaire inductible
L'arrêt des substances sérotoninergiques permet habituellement d'obtenir une amélioration rapide. Le traitement dépend du type et de la sévérité des symptômes.

La voie d'élimination principale du tapentadol est la conjugaison avec l'acide glucuronique par le biais de l'enzyme uridine diphosphate transférase (UGT), principalement sous ses isoformes UGT1A6, UGT1A9 et UGT2B7. L'administration simultanée de puissants inhibiteurs de ces isoenzymes (tels que le kétoconazole, le fluconazole, l'acide méclofénamique) pourrait entraîner une augmentation de l'exposition systémique au tapentadol (voir rubrique 5.2). Chez les patients sous traitement par tapentadol, la prudence est de mise en cas d'instauration ou d'arrêt d'un traitement concomitant par un inducteur enzymatique puissant (exemple : rifampicine, phénobarbital, millepertuis (hypericum perforatum)) étant donné que ceci peut entraîner respectivement une diminution de l'efficacité ou un risque d'effets indésirables.

Le traitement avec PALEXIA doit être évité chez les patients recevant des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou qui en ont pris au cours des 14 derniers jours en raison des effets additifs potentiels sur les concentrations synaptiques de noradrénaline qui peuvent provoquer des effets indésirables cardiovasculaires, comme des crises hypertensives.

L'administration concomitante de PALEXIA avec des anticholinergiques ou des médicaments ayant une activité anticholinergique (par exemple, antidépresseurs tricycliques, antihistaminiques, antipsychotiques, myorelaxants, médicaments antiparkinsoniens) peut entraîner une augmentation des effets indésirables anticholinergiques.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il existe très peu de données à propos de l'utilisation chez la femme enceinte.
Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence lors des études chez l'animal. Néanmoins, un retard de développement et une embryotoxicité ont été observés à des doses entraînant des effets pharmacologiques excessifs (effets mu-opioïdes centraux liés à des doses supérieures à la marge thérapeutique).
Des effets sur le développement postnatal ont déjà été observés à des doses sans effet nocif observé (NOAEL) chez la mère (voir rubrique 5.3).
PALEXIA ne sera utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices éventuels l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus. L'utilisation maternelle à long terme d'opioïdes pendant la grossesse coexpose le fœtus. Le nouveau-né peut par conséquent souffrir d'un syndrome de sevrage néonatal (NOWS). Le syndrome de sevrage néonatal lié aux opioïdes peut menacer le pronostic vital s'il n'est pas reconnu et traité. Un antidote pour le nouveau-né doit être directement disponible.

Travail et accouchement
On ne connaît pas l'effet du tapentadol sur le travail et l'accouchement chez la femme. PALEXIA n'est pas indiqué chez la femme pendant et juste avant le travail et l'accouchement. En raison de l'activité agoniste du tapentadol sur les récepteurs morphiniques μ, les nouveau-nés de mère ayant pris du tapentadol doivent être surveillés en portant attention à une éventuelle dépression respiratoire.

Allaitement
Il n'existe aucune information concernant l'excrétion du tapentadol dans le lait maternel humain. Il ressort d'une étude portant sur des ratons allaités par des mères ayant reçu du tapentadol, que le tapentadol est excrété par le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour le nourrisson ne peut donc être exclu. PALEXIA ne devra pas être utilisé pendant la période d'allaitement.

Fertilité
Aucune donnée humaine sur l'effet de PALEXIA sur la fertilité n'est disponible. Dans une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce, aucun effet sur les paramètres de reproduction n'a été observé chez les rats mâles ou femelles (voir rubrique 5.3).

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

PALEXIA peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines compte tenu du fait que PALEXIA peut avoir un effet négatif sur les fonctions du système nerveux central (voir rubrique 4.8). Cela peut se produire en particulier au début du traitement, lors d'un changement de dosage ou lorsque PALEXIA est utilisé en combinaison avec l'alcool ou des tranquillisants (voir section 4.4). Il est nécessaire de renseigner les patients quant à la possibilité de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables qui ont été observés par les patients lors d'essais cliniques contrôlés par placébo et pratiqués avec PALEXIA étaient principalement légers et modérés. Les effets indésirables les plus fréquents se rapportaient au système gastro-intestinal et au système nerveux central (nausées, vomissements, somnolence, vertiges et céphalées).

Le tableau ci-dessous reprend les effets indésirables qui ont été identifiés dans des études cliniques avec PALEXIA et après sa mise sur le marché. Ils sont listés par classe et par fréquence. Les fréquences sont définies par très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100 à <1/10) ; peu fréquent (≥1/1.000 à <1/100) ; rare (≥1/10.000 à <1/1.000) ; très rare (<1/10.000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

REACTIONS INDESIRABLES

Classe de Systèmes d'Organes	Fréquence				
	Très fréquent	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Fréquence indéterminée**
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité médicamenteuse*	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Perte d'appétit			
Affections psychiatriques		Anxiété, États confusionnels, Hallucinations, Troubles du sommeil, Rêves étranges	Humeur dépressive, Désorientation, Agitation, Nervosité, turbulence, Euphorie, Pharmacodépendance	Pensées anormales	Délire**
Affections du système nerveux	Vertiges, Somnolence, Céphalées	Tremblements	Troubles de l'attention, Troubles de la mémoire, Présyncope, Sédation, Ataxie, Dysarthrie, hypoesthésie, Paresthésie, Contractions musculaires involontaires	Convulsions, Diminution de l'état de conscience, Coordination anormale	
Affections oculaires			Troubles visuels		
Affections cardiaques			Augmentation du rythme cardiaque, palpitations	Diminution du rythme cardiaque	
Affections vasculaires		Rougissements	Diminution de la pression artérielle		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dépression respiratoire, Diminution de la saturation en Oxygène, Dyspnée		
Affections gastro-intestinales	Nausées, Vomissements	Constipation, Diarrhée, Dyspepsie, Sécheresse buccale	Gêne abdominale	Troubles de la vidange gastrique	
Affections de la peau et du tissus sous-cutané		Prurit, Hyperhidrose, Eruption cutanée	Urticaire		
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Spasmes musculaires	Sensation de lourdeur		
Affections du rein et des voies urinaires			Hésitation urinaire, Pollakiurie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie, Fatigue, Sensation de changement de température corporelle	Syndrome de sevrage de médicaments, Œdème, Sensation étrange, Sensation d'ivresse, Irritabilité, Sentiment de détente		

* *Après commercialisation, des événements rares d'angiœdème, anaphylaxie et de choc anaphylactique ont été rapportés.*
***Des cas de délire ont été observés post-commercialisation chez des patients présentant des facteurs de risque supplémentaires tels qu'un cancer et un âge avancé.*

Des études cliniques pratiquées avec PALEXIA pendant lesquelles les patients ont été exposés pendant 90 jours ont démontré peu de signes de sevrage lors d'une interruption abrupte du traitement. Lorsqu'ils apparaissaient, ces effets étaient généralement classifiés de légers. Cependant, il est conseillé aux médecins d'être vigilants quant aux symptômes de sevrage (voir rubrique 4.2) et de traiter les patients en conséquence si ces symptômes devraient apparaître.

Le risque de commettre un suicide ou d'avoir des idées suicidaires est plus élevé chez les patients souffrant de douleurs chroniques. En outre, les substances avec une influence prononcée sur le système monoaminergique ont été associées à un risque accru de cas de suicide chez les patients souffrant de dépression, en particulier au début du traitement. Pour le tapentadol, des données provenant d'études cliniques et de rapports post-

marketing ne démontrent pas de risque accru.

Pharmacodépendance
L'utilisation répétée de PALEXIA peut entraîner une dépendance aux médicaments (pharmacodépendance), même à des doses thérapeutiques. Le risque de pharmacodépendance peut varier selon les facteurs de risque propres au/à la patient(e), de la posologie et de la durée du traitement par opioïdes (voir section 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :
Pour la Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be. Division Vigilance, Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be,
e-mail: adr@fagg-afmps.be.

Pour le Luxembourg:
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou
Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes
Les expériences de surdosage de tapentadol chez l'homme sont limitées. Les données précliniques indiquent qu'en cas d'intoxication par le tapentadol, il faut s'attendre à des symptômes semblables à ceux des autres analgésiques à action centrale possédant une activité agoniste sur les récepteurs morphiniques μ. En principe, en fonction du contexte clinique, les symptômes de surdosages sont les suivants : myosis, vomissements, collapsus cardiovasculaire, altération du niveau de conscience pouvant aller jusqu'au coma, convulsions et dépression respiratoire pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire potentiellement mortel.

Prise en charge
Le traitement d'un surdosage doit cibler le traitement des symptômes en relation avec les effets agonistes morphiniques μ. Si l'on suspecte un surdosage de tapentadol, on veillera d'abord à restaurer la perméabilité des voies aériennes et à instaurer une ventilation assistée ou contrôlée. Des antagonistes purs des récepteurs morphiniques, tels que la naloxone, sont des antidotes spécifiques de la dépression respiratoire suite à un surdosage en opiacés. Une dépression respiratoire après un surdosage peut dépasser la durée de l'effet de l'antagoniste des récepteurs morphiniques. L'administration d'un antagoniste des récepteurs morphiniques ne remplace pas la surveillance continue des voies aériennes, de la respiration et de la circulation après un surdosage morphinique. Si la réponse aux antagonistes des récepteurs morphiniques est insuffisante ou si elle n'est que de courte durée, une dose supplémentaire de l'antagoniste (exemple naloxone) devra être administrée, selon les instructions du fabricant du produit. Une décontamination digestive peut être envisagée afin d'éliminer la substance active non absorbée. Dans les deux heures suivant la prise, on peut envisager une décontamination digestive par du charbon activé ou par lavage gastrique. Avant d'essayer une décontamination digestive, il faudra veiller à protéger les voies respiratoires.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmaco-thérapeutique : analgésiques, opioïdes, autres opioïdes
Code ATC : N02AX06

Le tapentadol est un analgésique puissant possédant des propriétés agonistes sur les récepteurs morphiniques μ ainsi que des propriétés d'inhibition de la recapture de la noradrénaline. Le tapentadol exerce directement ses effets analgésiques, sans l'intervention d'un métabolite pharmacologique actif.

Le tapentadol a fait preuve d'efficacité dans des modèles précliniques de douleur nociceptive, neuropathique, viscérale et inflammatoire. Son efficacité a été vérifiée dans le cadre d'essais cliniques utilisant des comprimés pelliculés de tapentadol et qui portaient sur des cas de douleur nociceptive, y compris des douleurs orthopédiques et abdominales post-opératoires ainsi que des douleurs chroniques dues à une arthrose de la hanche ou du genou. En général, l'effet analgésique observé avec le tapentadol dans les essais portant sur des douleurs nociceptives était similaire à celui observé avec un opioïde puissant utilisé en tant que produit de comparaison.

Effets sur le système cardiovasculaire : lors d'un essai minutieux portant sur l'intervalle QT chez l'homme, aucun effet sur l'intervalle QT n'a été mis en évidence après administration de doses multiples, thérapeutiques ou supra-thérapeutiques, de tapentadol. De même, le tapentadol n'exerçait aucun effet significatif sur les autres paramètres électrocardiographiques (fréquence cardiaque, intervalle PR, durée du complexe QRS, morphologie de l'onde T ou de l'onde U).

Population pédiatrique
L'agence européenne des médicaments a reporté l'obligation de soumettre les résultats des études avec PALEXIA dans tous les sous-ensembles de la population pédiatrique en douleur aiguë modérée à sévère (voir rubrique 4.2 pour des informations sur l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Le tapentadol est rapidement et complètement absorbé après administration orale de PALEXIA. La biodisponibilité absolue moyenne après administration d'une dose unique (à jeun) est d'environ 32% en raison d'un effet de premier passage important. En général, les concentrations sériques maximales du tapentadol s'observent 1,25 heures environ après l'administration de comprimés pelliculés. Après administration de comprimés pelliculés correspondant à la fourchette des doses thérapeutiques orales, on observe une augmentation du pic de concentration (C_{max}) et de l'aire sous la courbe (ASC) du tapentadol proportionnelle à la dose.
Un essai avec administration répétée (toutes les 6 heures) de doses allant de 75 à 175 mg de tapentadol sous la forme de comprimés pelliculés a mis en évidence un rapport d'accumulation compris entre 1,4 et 1,7 pour la substance mère active et entre 1,7 et 2,0 pour le principal métabolite, le tapentadol-O-glucuronide. Ces rapports d'accumulation sont déterminés principalement par l'intervalle d'administration et par la demi-vie apparente du tapentadol et de son métabolite. L'état d'équilibre des concentrations sériques de tapentadol est atteint le 2e jour de traitement.

Effets des aliments
L'ASC et le C_{max} augmentaient respectivement de 25% et de 16% lorsque les comprimés pelliculés étaient administrés après un petit déjeuner riche en graisses et en calories. Dans ces conditions, le délai avant d'atteindre le pic de concentration plasmatique était retardé d'une heure et demie. Sur base des données d'efficacité obtenues lors des évaluations précoces effectuées au cours des essais de phase II/III, il semble que l'effet des aliments ne soit pas important sur le plan clinique.
PALEXIA peut être pris avec ou sans aliments.

Distribution
Le tapentadol est largement distribué dans l'organisme. Après administration intraveineuse, le volume de distribution du tapentadol est de 540 +/- 98 l. Le taux de fixation aux protéines sériques est faible et s'élève à environ 20%.

Biotransformation
Chez l'homme, le tapentadol est largement métabolisé. Environ 97% de la substance mère est métabolisé. La principale voie de métabolisation du tapentadol est la conjugaison avec l'acide glucuronique pour produire des métabolites glucuronoconjugués. Après administration orale, environ 70% de la dose est excrété dans les urines sous forme conjuguée (55% de dérivés glucuronoconjugués et 15% de sulfate de tapentadol). L'enzyme uridine diphosphate glucuronyl transférase (UGT) est la principale enzyme impliquée dans la réaction de glucuronoconjugaison (principalement les isoformes UGT1A6, UGT1A9 et UGT2B7). Au total, 3% de la substance active est excrétée dans les urines sous forme inchangée. De plus, le tapentadol est métabolisé en N-demésthyl-tapentadol (13%) par les cytochromes CYP2C9 et CYP2C19 et en hydroxy-tapentadol (2%) par le cytochrome CYP2D6, qui sont ensuite métabolisés par conjugaison. La biotransformation de la substance active par le biais du système cytochrome P450 est donc moins importante que la glucuronoconjugaison.
Aucun métabolite ne contribue aux effets analgésiques.

Elimination
Le tapentadol et ses métabolites sont excrétés quasi exclusivement (99%) par les reins. La clairance totale après administration par voie intraveineuse est de 1530 +/- 177 ml/min. Après administration orale, la demi-vie terminale est en moyenne de 4 heures.

Populations particulières
Patients âgés
Dans un essai portant sur des sujets âgés (65 à 78 ans), l'exposition moyenne (ASC) au tapentadol était similaire à celle observée chez les jeunes adultes (19 à 43 ans), mais le C_{max} moyen observé était diminué de 16% dans le groupe des sujets âgés par rapport aux jeunes adultes.

Insuffisance rénale
L'ASC et le C_{max} du tapentadol étaient comparables chez des sujets présentant divers niveaux de fonction rénale (allant d'une fonction normale à une insuffisance rénale sévère). Par contre, on a observé que l'exposition (ASC) au tapentadol-O-glucuronide augmentait avec le niveau d'insuffisance rénale. Chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, l'ASC du tapentadol-O-glucuronide était respectivement 1.5, 2.5, et 5.5 fois plus élevée que chez ceux avec une fonction rénale normale.

Insuffisance hépatique
L'administration de tapentadol a entraîné des expositions plus élevées au tapentadol ainsi que des taux sériques plus élevés chez les sujets présentant une insuffisance hépatique, par rapport à ceux avec une fonction hépatique normale. Le rapport des paramètres pharmacocinétiques du tapentadol chez les groupes en insuffisance hépatique légère et modérée par rapport au groupe avec une fonction hépatique normale était respectivement de 1,7 et 4,2 pour l'ASC, respectivement de 1,4 et 2,5 pour le Cmax et respectivement de 1,2 et 1,4 pour le t1/2. Plus l'insuffisance hépatique était importante, plus la formation du tapentadol-O-glucuronide était lente.

Interactions pharmacocinétiques
Le tapentadol est principalement métabolisé par glucuronoconjugaison et seule une faible quantité est métabolisée par des voies oxydatives. Etant donné que la glucuronoconjugaison est un système avec une capacité élevée et avec une faible affinité, et qui n'est pas facilement saturé, même en cas de pathologie et, étant donné que les concentrations thérapeutiques des substances actives sont généralement largement inférieures à celles nécessaires pour une inhibition potentielle de la glucuronoconjugaison, la survenue d'interactions cliniquement significatives provoquées par glucuronoconjugaison est peu probable. Une série d'essais d'interactions médicamenteuses utilisant le paracétamol, le naproxène, l'acide acétylsalicylique et le probénécide, a étudié l'influence éventuelle de ces substances actives sur la glucuronoconjugaison du tapentadol. Les essais utilisant des substances actives suivantes : naproxène (500 mg deux fois par jour pendant 2 jours) et probénécide (500 mg deux fois par jour pendant 2 jours) ont montré respectivement des augmentations de 17% et de 57% de l'ASC du tapentadol. Globalement, aucun effet cliniquement significatif sur les concentrations sériques de tapentadol n'a été observé lors de ces essais.
De plus, des essais d'interaction du tapentadol avec le métoclopramide et avec l'oméprazole ont été effectués pour étudier une éventuelle influence de ces substances actives sur l'absorption du tapentadol. Ces essais n'ont également pas montré d'effets cliniquement importants sur les concentrations sériques de tapentadol.
Des études *in vitro* n'ont pas mis en évidence de potentiel d'inhibition ou d'induction des enzymes du cytochrome P450 par le tapentadol. Il est dès lors peu probable que des interactions cliniquement significatives, médiées par le système du cytochrome P450, se produisent.
La fixation du tapentadol aux protéines plasmatiques est faible (environ 20%). Le risque d'interactions médicamenteuses sur le plan pharmacocinétique par déplacement à partir du site de fixation aux protéines est donc faible.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le tapentadol n'a pas présenté d'effets génotoxiques sur les bactéries du test Ames. Des résultats équivoques ont été observés lors d'un test *in vitro* d'aberrations chromosomiques, mais lorsque ce test fut répété, les résultats étaient clairement négatifs. *In vivo*, le tapentadol testé jusqu'à la dose maximale tolérée ne s'est pas révélé génotoxique, les aberrations chromosomiques et la synthèse non programmée d'ADN étant les deux critères d'évaluation utilisés. Des études à long terme menées chez l'animal, n'ont pas mis en évidence de potentiel carcinogène important pour l'homme.

Le tapentadol n'a aucun effet sur la fertilité mâle ou femelle des rats mais à des doses élevées, on observe une diminution de la survie *in utero*. On ignore si ceci était dû au caractère mâle ou femelle. Après une exposition intraveineuse et sous-cutanée, le tapentadol n'avait pas d'effets tératogènes chez le rat ou le lapin. Cependant, un retard de développement et une embryotoxicité ont été observés après administration de doses induisant des effets pharmacologiques excessifs (troubles du système nerveux central mu-opioïdes liés des doses supérieures à intervalle thérapeutique). Après administration intraveineuse à des rats, la survie *in utero* était diminuée. Chez le rat, des doses de tapentadol ne provoquant pas de toxicité chez la mère ont provoqué une augmentation de la mortalité de la descendance F_1 qui était directement exposée du jour 1 au jour 4 *post partum* via le lait maternel. Il n'y avait aucun effet sur les paramètres neurologiques et comportementaux.
L'excrétion dans le lait a été étudiée chez des ratons allaités par des mères ayant reçu du tapentadol. Les ratons ont été exposés de façon dose-dépendante au tapentadol et au tapentadol-O-glucuronide. On en a conclu que le tapentadol passait dans le lait.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

[50 mg]:
Noyau du comprimé:
Cellulose microcristalline
Lactose monohydraté
Croscarmellose sodique
Povidone K30
Stéarate de magnésium.
Film**:** Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350
Talc.

[75 mg]:
Noyau du comprimé:
Cellulose microcristalline
Lactose monohydraté
Croscarmellose sodique
Povidone K30
Stéarate de magnésium.
Film**:** Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350
Talc.
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172).

[100 mg]:
Noyau du comprimé:
Cellulose microcristalline
Lactose monohydraté
Croscarmellose sodique
Povidone K30
Stéarate de magnésium.
Film**:** Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350
Talc.
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172).
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précaution particulière de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en aluminium PVC/PVDC
Boîtes de 5, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 comprimés pelliculés.

Plaquette thermoformées unitaires perforées en aluminium PVC/PVDC
Boîtes de 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 100x1 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

SA Grünenthal NV
Lenneke Marelaan 8
1932 St. Stevens-Woluwe
Belgique

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

Pour Belgique	Pour Luxembourg
50 mg: BE382803	50mg: 2010110039 (n° nationale: 0579235)
75 mg: BE382812	75mg: 2010110040 (n° nationale: 0579476)
100 mg: BE382821	100mg: 2010110041

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

Date de première autorisation : 04 janvier 2011
Date de renouvellement de l'autorisation : 30/06/2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/2025

1
q-4.1