

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

PALEXIA retard 25 mg comprimés à libération prolongée  
PALEXIA retard 50 mg comprimés à libération prolongée  
PALEXIA retard 100 mg comprimés à libération prolongée  
PALEXIA retard 150 mg comprimés à libération prolongée  
PALEXIA retard 200 mg comprimés à libération prolongée  
PALEXIA retard 250 mg comprimés à libération prolongée

**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé à libération prolongée contient 29,12 mg de chlorhydrate de tapentadol équivalent à 25 mg de tapentadol.  
Chaque comprimé à libération prolongée contient 58,24 mg de chlorhydrate de tapentadol équivalent à 50 mg de tapentadol.  
Chaque comprimé à libération prolongée contient 116,48 mg de chlorhydrate de tapentadol équivalent à 100 mg de tapentadol.  
Chaque comprimé à libération prolongée contient 174,72 mg de chlorhydrate de tapentadol équivalent à 150 mg de tapentadol.  
Chaque comprimé à libération prolongée contient 232,96 mg de chlorhydrate de tapentadol équivalent à 200 mg de tapentadol.  
Chaque comprimé à libération prolongée contient 291,20 mg de chlorhydrate de tapentadol équivalent à 250 mg de tapentadol.

Excipients avec effet notoire :

PALEXIA retard 25 mg contient 1,3 mg de lactose.  
PALEXIA retard 50 mg contient 3,0 mg de lactose.  
PALEXIA retard 100 mg contient 3,0 mg de lactose.  
PALEXIA retard 150 mg contient 3,0 mg de lactose.  
PALEXIA retard 200 mg contient 3,0 mg de lactose.  
PALEXIA retard 250 mg contient 3,0 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée

[25 mg]: comprimés pelliculés légèrement brun-orangés et oblongs (5,5 mm x 10 mm) marqués du logo Grünenthal d'un côté et de "H9" de l'autre côté.

[50 mg]: comprimés pelliculés blancs et oblongs (6,5 mm x 15 mm) marqués du logo Grünenthal d'un côté et de "H1" de l'autre côté.

[100 mg]: comprimés pelliculés jaune pâle et oblongs (6,5 mm x 15 mm) marqués du logo Grünenthal d'un côté et de "H2" de l'autre côté.

[150 mg]: comprimés pelliculés rose pâle et oblongs (6,5 mm x 15 mm) marqués du logo Grünenthal d'un côté et de "H3" de l'autre côté.

[200 mg]: comprimés pelliculés orange pâle et oblongs (7 mm x 17 mm) marqués du logo Grünenthal d'un côté et de "H4" de l'autre côté.

[250 mg]: comprimés pelliculés brun-rouge et oblongs (7 mm x 17 mm) marqués du logo Grünenthal d'un côté et de "H5" de l'autre côté.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

PALEXIA retard est indiqué pour le traitement :

- des douleurs sévères et chroniques chez l'adulte qui ne peuvent être contrôlées adéquatement qu'avec des analgésiques de type opioïde.
- des douleurs sévères et chroniques chez enfants de plus de 6 ans et les adolescents, 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 retard, 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 retard, 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).

##### *Posologie :*

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.

PALEXIA retard doit être pris 2 fois par jour, approximativement toutes les 12 heures.

##### *Durée du traitement*

PALEXIA retard ne doit pas être utilisé plus longtemps que nécessaire.

##### **Adultes**

###### *Instauration du traitement*

Instauration du traitement chez des patients ne prenant pas d'analgésiques morphiniques.

Les patients doivent débiter le traitement avec la prise deux fois par jour d'un comprimé à libération prolongée de tapentadol à 50 mg.

###### *Instauration du traitement chez des patients prenant déjà des analgésiques morphiniques.*

Lors d'un transfert d'un morphinique à PALEXIA retard et du choix de la dose de départ, il faudra tenir compte de la nature, de l'administration et de la dose quotidienne moyenne du médicament précédent. Il se peut que des doses initiales plus élevées de PALEXIA retard soient nécessaires pour les patients qui prennent déjà des morphiniques, par rapport à ceux n'en n'ayant pas pris avant l'instauration du traitement par PALEXIA retard.

###### *Titration de la dose et dose d'entretien*

Après l'instauration du traitement, la dose sera titrée de façon individuelle sous la supervision étroite du médecin prescripteur pour atteindre un niveau d'analgésie adéquat et limiter au minimum les effets indésirables. L'expérience provenant des essais cliniques a montré qu'un schéma de titration par paliers de 50 mg de tapentadol, sous la forme d'un comprimé à libération prolongée administré deux fois par jour tous les 3 jours permet

d'atteindre un contrôle adéquat de la douleur chez la majorité des patients. Pour un ajustement individuel de la dose adapté aux besoins du patient, les comprimés à libération prolongée de 25 mg de tapentadol peuvent être utilisés.

Des doses quotidiennes totales de PALEXIA retard supérieures à 500 mg de tapentadol n'ont pas encore été étudiées et ne sont dès lors pas recommandées.

### **Populations particulières**

#### *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 retard 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 retard 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 à libération prolongée de tapentadol à 25mg, qui sera administré au maximum une fois toutes les 24 heures. Au début du traitement, une dose quotidienne supérieure à 50 mg de tapentadol sous forme de comprimé à libération prolongée n'est pas recommandée. La poursuite du traitement devra veiller au maintien de l'analgésie, avec une tolérance acceptable (voir rubriques 4.4 et 5.2).

PALEXIA retard 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).

### **Population pédiatrique**

La dose recommandée pour les enfants dépend de l'âge et du poids corporel.

#### *Initiation du traitement*

##### *Initiation du traitement chez les patients ne prenant pas actuellement d'analgésiques opioïdes*

Pour les enfants et les adolescents âgés de 6 à moins de 18 ans, la dose initiale recommandée est de 1,5 mg par kg de poids corporel toutes les 12 heures. Néanmoins, une dose initiale de 50 mg ne doit pas être dépassée. Parmi les comprimés disponibles, 25 mg ou 50 mg peuvent être considérés comme des doses initiales.

##### *Initiation du traitement chez les patients prenant actuellement des analgésiques opioïdes*

Lors du passage des opioïdes à PALEXIA retard et du choix de la dose initiale, la nature du médicament précédent, l'administration et la dose journalière moyenne doivent être prises en compte. Cela peut nécessiter des doses initiales plus élevées de PALEXIA retard pour les patients qui prennent actuellement des opioïdes par rapport à ceux qui n'en ont pas pris avant d'entamer un traitement par PALEXIA retard.

#### *Titration et entretien*

Après l'instauration du traitement, la dose doit être augmentée individuellement jusqu'à ce qu'elle procure une analgésie adéquate et minimise les effets secondaires, sous la surveillance étroite du médecin prescripteur, par paliers de 25 mg pour les patients dont le poids corporel est inférieur à 40 kg ou par paliers de 25 mg ou 50 mg pour les patients dont le poids corporel est supérieur à 40 kg, après un minimum de 2 jours depuis la dernière augmentation de la dose.

La dose maximale recommandée est de 3,5 mg par kg de poids corporel toutes les 12 heures. Les dosages des comprimés disponibles doivent être pris en compte pour obtenir la dose optimale dans l'intervalle général des doses recommandées (1,5 mg/kg à 3,5 mg/kg), selon l'avis du médecin prescripteur. Une dose totale de 500 mg par jour, soit 250 mg toutes les 12 heures, ne doit pas être dépassée. Certains patients ont bénéficié de doses inférieures à 1,0 mg/kg.

#### *Arrêt du traitement*

Des symptômes de sevrage peuvent survenir après un arrêt brutal du traitement par tapentadol (voir rubriques 4.4 et 4.8). Lorsqu'un patient n'a plus besoin d'un traitement par tapentadol, il est conseillé de diminuer progressivement la dose afin de prévenir les symptômes de sevrage.

#### *Insuffisance rénale*

PALEXIA retard n'a pas été étudié chez les enfants et les adolescents souffrant d'insuffisance rénale, l'utilisation dans cette population n'est donc pas recommandée (voir les sections 4.4 et 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

PALEXIA retard n'a pas été étudié chez les enfants et les adolescents atteints d'insuffisance hépatique, l'utilisation dans cette population n'est donc pas recommandée (voir les sections 4.4 et 5.2).

La sécurité et l'efficacité de PALEXIA retard chez les enfants en dessous de 6 ans n'est pas établie. L'utilisation de PALEXIA retard n'est dès lors pas recommandée dans cette population.

### **Mode d'administration**

PALEXIA retard est à usage oral.

Le comprimé doit être pris en entier. Il ne faut pas briser ou mâcher les comprimés afin d'assurer que le mécanisme de libération prolongée soit maintenu. PALEXIA retard doit être administré avec suffisamment de liquide. PALEXIA retard peut être pris avec ou sans nourriture.

Il se peut que la matrice du comprimé ne soit pas digérée complètement et soit donc éliminée et retrouvée dans les selles du patient. Toutefois, cette observation n'a aucune pertinence clinique, étant donné que la substance active du comprimé aura déjà été absorbée.

### 4.3 Contre-indications

PALEXIA retard 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  $\mu$  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 Trouble liés à l'usage des opioïdes (abus et dépendance)*

Une accoutumance (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 retard. 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 développement d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes est accru chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux (parents ou fratrie) de troubles d'utilisation d'opioïde (y compris de troubles liés à l'utilisation d'alcool), en cas de tabagisme actif ou chez les patients ayant des antécédents personnels d'autres troubles de la santé mentale (par exemple, dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).

Avant l'instauration du traitement par PALEXIA retard et pendant le traitement, les objectifs de traitement et un plan d'arrêt du traitement 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 afin de détecter tout signe de comportements de recherche compulsive du produit (par exemple, demande de renouvellement trop précoce de la prescription). Dans ce cadre, les opioïdes et les médicaments psychoactifs (tels que les benzodiazépines) utilisés en concomitance devront être passés en revue. Pour les patients présentant des signes et symptômes du trouble lié à l'usage, une consultation avec un spécialiste en addictologie doit être envisagée.

Les médecins doivent être attentifs aux symptômes de sevrage après une administration répétée de tapentadol et éviter un arrêt brutal (voir rubriques 4.2 et 4.8).

#### *Risques liés à l'utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines et médicaments apparentés*

L'utilisation concomitante de PALEXIA retard 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 retard 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  $\mu$ , PALEXIA retard peut induire une dépression respiratoire liée à la dose. PALEXIA retard 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  $\mu$  doivent être envisagés et chez ce type de patients PALEXIA retard 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  $\mu$  (voir rubrique 4.9).

#### *Traumatisme crânien et hypertension intracrânienne*

PALEXIA retard ne sera pas utilisé chez des patients susceptibles d'être particulièrement sensibles aux effets intracrâniens d'une rétention de CO<sub>2</sub>, 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  $\mu$  peuvent masquer l'évolution clinique de patients présentant un traumatisme crânien. PALEXIA retard doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un traumatisme crânien ou une tumeur cérébrale.

#### *Convulsions*

PALEXIA retard 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  $\mu$ , PALEXIA retard 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).

#### *Insuffisance rénale*

PALEXIA retard 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 retard 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 retard 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  $\mu$  peuvent provoquer un spasme du sphincter d'Oddi. PALEXIA retard 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 retard 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, par exemple, 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 aiguës. 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 à libération prolongée de PALEXIA retard contiennent du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, le déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

#### *Population pédiatrique*

Les mêmes mises en garde et précautions d'emploi de PALEXIA retard s'appliquent aux enfants, avec les considérations supplémentaires suivantes :

PALEXIA retard n'a pas été étudié chez les enfants âgés de moins de 6 ans (voir sections 4.1 et 4.2) et son utilisation dans cette population n'est donc pas recommandée.

PALEXIA retard n'a pas été systématiquement évalué chez les enfants et les adolescents souffrant d'obésité ; par conséquent, les patients pédiatriques souffrant d'obésité doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et la dose maximale recommandée ne doit pas être dépassée.

PALEXIA retard n'a pas été étudié chez les enfants et les adolescents souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, l'utilisation dans cette population n'est donc pas recommandée (voir sections 4.2 et 5.2).

## 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 Retard 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 Retard 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 retard 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 retard peut provoquer des convulsions et accroître le potentiel épiléptogène 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 épiléptogène.

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 retard 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 retard 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 retard 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 retard 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  $\mu$ , 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 rats 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 retard 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 retard peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines compte tenu du fait que PALEXIA retard 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 retard 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 placebo et pratiqués avec PALEXIA retard étaient principalement légers et modérés. Les effets indésirables les plus fréquents se rapportaient au système gastro-intestinal et au système nerveux central (nausées, vertiges, constipation, céphalées et somnolence).

Le tableau ci-dessous reprend les effets indésirables qui ont été identifiés dans des études cliniques avec PALEXIA retard et après sa mise sur le marché. Ils sont listés par classe et par fréquence. Les fréquences sont définies par très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1.000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10.000$  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				Fréquence indéterminée
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	
<b>Affections du système immunitaire</b>			Hypersensibilité Médicamenteuse*		
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		Perte d'appétit	Perte de poids		
<b>Affections psychiatriques</b>		Anxiété, Humeur dépressive, Troubles du sommeil, Nervosité, Agitation	Désorientation, Etat confusionnel, Agitation, Troubles de la perception, Rêves étranges, Euphorie	Pharmacodépendance, Pensées anormales	Délire**
<b>Affections du système nerveux</b>	Vertiges, Somnolence, Céphalées	Troubles de l'attention, Tremblements, Contractions musculaires involontaires	Diminution de l'état de conscience, Troubles de la mémoire, Déficience mentale, Syncope, Sédation, Troubles de l'équilibre, Dysarthrie, hypoesthésie, Paresthésie	Convulsions, Présyncope, Coordination anormale	
<b>Affections oculaires</b>			Troubles visuels		
<b>Affections cardiaques</b>			Augmentation du rythme cardiaque, Diminution du rythme cardiaque, palpitations		
<b>Affections vasculaires</b>		Rougissemets	Diminution de la pression artérielle		
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		Dyspnée		Dépression respiratoire	
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Nausées, Constipation	Vomissements, Diarrhée, Dyspepsie	Gêne abdominale	Troubles de la vidange gastrique	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Prurit, Hyperhidrose, Eruption cutanée	Urticaire		
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>			Hésitation urinaire, Pollakiurie		
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>			Dysfonction sexuelle		
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		Asthénie, Fatigue, Sensation de changement de température corporelle, Sécheresse muqueuses, Œdème	Syndrome de sevrage de médicaments, Sensation étrange, Irritabilité	Sensation d'ivresse, Sensation de détente	
<p>* Après commercialisation, des événements rares d'angioœdème, 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.</p>					

Des études cliniques pratiquées avec PALEXIA retard pendant lesquelles les patients ont été exposés pendant 1 an 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 retard 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, Division Vigilance. Site internet: [www.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be)  
e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be).

Pour le Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy  
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](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

#### *Population pédiatrique*

La fréquence, le type et la gravité des effets indésirables chez les enfants et les adolescents traités par PALEXIA retard devraient être les mêmes que chez les adultes traités par PALEXIA retard. Aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié lors de l'essai pédiatrique achevé pour l'un des sous-groupes d'âge étudiés. Les données d'essais cliniques sur les symptômes de sevrage chez les enfants utilisant la formulation PR du tapentadol sont limitées.

## 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  $\mu$ . 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  $\mu$ . 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  $\mu$  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 à libération prolongée de tapentadol et qui portaient sur des cas de douleur nociceptive et neuropathique chroniques non malignes ainsi que des cas de douleur chronique liée à une tumeur. Les essais menés dans les douleurs dues à l'arthrose et à des lombalgies chroniques ont montré que les effets analgésiques du tapentadol sont similaires à ceux d'un morphinique puissant utilisé comme comparateur. Dans l'étude portant sur les douleurs neuropathiques périphériques liées au diabète, le tapentadol s'est distingué du placebo qui était utilisé comme comparateur.

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'extension de l'indication aux enfants âgés de plus de 6 ans est basée sur une approche d'extrapolation de la correspondance de l'exposition étayée par des simulations de modèles popPK. Avec les doses recommandées chez l'enfant, l'exposition au tapentadol est la même que chez l'adulte.

Une étude de non-infériorité randomisée, contrôlée activement et ouverte (KF5503/66) a été réalisée chez 69 enfants âgés de 6 à moins de 18 ans souffrant d'une douleur sévère qui devait nécessiter un traitement opioïde pendant au moins 14 jours. 45 de ces enfants ont été randomisés pour recevoir le tapentadol PR. Les enfants ont été traités avec des doses ajustées au poids entre 25 mg et 250 mg de tapentadol PR deux fois par jour ou des doses équivalentes du médicament de comparaison pendant une période de traitement de 14 jours. Le profil de sécurité du tapentadol PR chez ces enfants était comparable au médicament de comparaison et similaire au profil de sécurité observé chez les adultes traités par tapentadol PR. Le profil de sécurité du tapentadol PR a été maintenu chez 9 enfants au cours d'une période d'extension ouverte allant jusqu'à un an.

### *Données post-marketing*

Deux études post-marketing ont été conduites pour évaluer l'utilisation en vie réelle du tapentadol.

L'efficacité du tapentadol en comprimés à libération prolongée a été vérifiée dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles chez des patients souffrant de lombalgie chronique avec une composante neuropathique (KF5503/58). Les réductions de l'intensité moyenne de la douleur ont été similaires dans le groupe tapentadol et dans le groupe comparateur c'est-à-dire recevant une association de tapentadol en comprimés à libération prolongée et prégabaline en comprimé à libération immédiate.

Dans une étude ouverte, multicentrique, randomisée chez des patients souffrant de lombalgies sévères chroniques avec une composante neuropathique (KF5503/60), le tapentadol en comprimés à libération prolongée a été associé à des diminutions significatives de l'intensité moyenne de la douleur.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### *Absorption*

La biodisponibilité absolue moyenne après administration d'une dose unique (à jeun) de PALEXIA retard est d'environ 32% en raison d'un effet de premier passage important. En général, les concentrations sériques maximales du tapentadol s'observent entre 3 et 6 heures environ après l'administration de comprimés à libération prolongée. Après administration de comprimés à libération prolongée correspondant à la fourchette des doses thérapeutiques, on observe une augmentation de l'ASC proportionnelle à la dose.

Un essai avec administration répétée de doses allant de 86 mg à 172 mg de tapentadol, deux fois par jour, sous la forme de comprimés à libération prolongée a mis en évidence un rapport d'accumulation d'un peu près 1,5 pour la substance mère active. Ces rapports d'accumulation sont déterminés principalement par l'intervalle d'administration et par la demi-vie apparente du tapentadol. L'état d'équilibre des concentrations sériques de tapentadol est atteint le 2<sup>e</sup> jour de traitement.

### *Effets des aliments*

L'ASC et le  $C_{max}$  augmentaient respectivement de 8% et de 18% lorsque les comprimés à libération prolongée étaient administrés après un petit déjeuner riche en graisses et en calories. Ceci fut considéré non cliniquement significatif car tombant dans la fourchette de variabilité interindividuelle normale des paramètres pharmacocinétiques du tapentadol. PALEXIA retard peut être pris avec ou sans aliments.

### *Distribution*

Le tapentadol est largement distribué dans l'organisme. Après administration intraveineuse, le volume de distribution ( $V_z$ ) 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 glucuroconjugés. Après administration orale, environ 70% de la dose est excrété dans les urines sous forme conjuguée (55% de dérivés glucuroconjugés et 15% de sulfate de tapentadol). L'enzyme uridine diphosphate glucuronyl transférase (UGT) est la principale enzyme impliquée dans la réaction de glucuroconjugaison (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-déméthyl-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 glucuroconjugaison.

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 5-6 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<sub>max</sub> moyen observé était diminué de 16% dans le groupe des sujets âgés par rapport aux jeunes adultes.

##### *Insuffisance rénale*

L'ASC et le C<sub>max</sub> 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 C<sub>max</sub> et respectivement de 1,2 et 1,4 pour le t<sub>1/2</sub>. Plus l'insuffisance hépatique était importante, plus la formation du tapentadol-O-glucuronide était lente.

#### *Interactions pharmacocinétiques*

Le tapentadol est principalement métabolisé par glucuroconjugaison et seule une faible quantité est métabolisée par des voies oxydatives. Etant donné que la glucuroconjugaison 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 glucuroconjugaison, la survenue d'interactions cliniquement significatives provoquées par glucuroconjugaison 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 glucuroconjugaison 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.

#### *Population pédiatrique*

##### *Absorption*

En utilisant un dosage ajusté au poids, les concentrations sériques moyennes de tapentadol observées dans la population pédiatrique se situaient dans l'intervalle des concentrations observées chez les sujets adultes.

##### *Effet de l'alimentation*

Aucune étude spécifique sur l'effet alimentaire n'a été réalisée chez l'enfant et l'adolescent. Dans l'essai de phase II/III réalisé chez les enfants et les adolescents, PALEXIA retard a été administré indépendamment de la prise de nourriture.

Sur la base des données d'efficacité obtenues au cours de l'essai chez les enfants et les adolescents, l'effet alimentaire ne semble pas avoir de pertinence clinique. PALEXIA retard peut être administré avec ou sans nourriture.

##### *Distribution*

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, le volume apparent de distribution (V/F) moyen ( $\pm$  SD) du tapentadol après administration orale de tapentadol PR comprimés en pédiatrie était de 528 L ( $\pm$  227 L) pour les enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans, et de 795 L ( $\pm$  220 L) pour les enfants âgés de 12 ans à moins de 18 ans.

##### *Biotransformation*

Chez l'homme âgé de 5 mois ou plus, le tapentadol est largement métabolisé.

##### *Élimination*

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, la clairance orale apparente (CL/F) moyenne ( $\pm$  SD) du tapentadol après administration orale de tapentadol PR comprimés en pédiatrie était de 135 L/h ( $\pm$  51 L/h) pour les enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans, et de 180 L/h ( $\pm$  45 L/h) pour les enfants âgés de 12 ans à moins de 18 ans.

#### *Populations particulières*

##### *Insuffisance rénale et hépatique*

PALEXIA retard n'a pas été étudié chez les enfants et les adolescents souffrant d'insuffisance rénale et hépatique.

#### *Interactions pharmacocinétiques*

Aucune étude dédiée aux interactions médicamenteuses n'a été réalisée chez les enfants et les adolescents.

### 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<sub>1</sub> 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.

Les rats juvéniles ont été traités du jour postnatal 6 au jour 90, ce qui couvre la période de développement correspondant à la petite enfance, à l'enfance et à l'adolescence chez l'homme. Au cours des 3 premiers jours de traitement, une incidence numériquement plus élevée de mortalité a été observée à des doses  $\geq 25$  mg/kg/jour, l'exposition plasmatique au Tapentadol à la dose minimale avec effet indésirable observé (LOAEL) étant comparable à l'exposition plasmatique clinique prévue chez les enfants. Le Tapentadol a été bien toléré chez les chiots âgés de plus de 10 jours. Il n'y a pas eu de signes cliniques liés au traitement, ni d'effets sur le poids corporel, la consommation alimentaire, le développement pré-sevrage ou reproductif, la croissance des os longs, l'activité motrice, le comportement ou l'apprentissage et la mémoire. Le poids des organes et les évaluations macroscopiques ou microscopiques n'ont révélé aucun changement lié au traitement. Le tapentadol n'a pas influencé le développement sexuel, les paramètres d'accouplement ou de gestation chez les animaux traités.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

[25 mg]:

Noyau du comprimé :  
Hypromellose  
Cellulose microcristalline  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium

Film :

Hypromellose  
Lactose monohydraté  
Talc  
Macrogol  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Oxyde de fer rouge (E172)

[50 mg]:

Noyau du comprimé:  
Hypromellose  
cellulose microcristalline  
silice colloïdale anhydre  
stéarate de magnésium.

Film:

Hypromellose  
lactose monohydraté  
talc  
macrogol  
propylène glycol  
dioxyde de titane (E171).

[100 mg]:

Noyau du comprimé:  
Hypromellose  
cellulose microcristalline  
silice colloïdale anhydre  
stéarate de magnésium.

Film: hypromellose  
lactose monohydraté  
talc  
macrogol  
propylène glycol  
dioxyde de titane (E171)  
oxyde de fer jaune (E172).

[150 mg]:  
Noyau du comprimé:  
Hypromellose  
cellulose microcristalline  
silice colloïdale anhydre  
stéarate de magnésium.

Film: hypromellose  
lactose monohydraté  
talc  
macrogol  
propylène glycol  
dioxyde de titane (E171)  
oxyde de fer jaune (E172)  
oxyde de fer rouge (E172).

[200 mg]:  
Noyau du comprimé:  
Hypromellose  
cellulose microcristalline  
silice colloïdale anhydre  
stéarate de magnésium.

Film: hypromellose  
lactose monohydraté  
talc  
macrogol  
propylène glycol  
dioxyde de titane (E171)  
oxyde de fer jaune (E172)  
oxyde de fer rouge (E172).

[250 mg]:  
Noyau du comprimé:  
hypromellose,  
cellulose microcristalline,  
silice colloïdale anhydre,  
stéarate de magnésium.

Film: hypromellose,  
lactose monohydraté  
talc  
macrogol  
propylène glycol  
dioxyde de titane (E171)  
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

[25 mg]:  
2 ans

[50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg]:  
3 ans.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précaution particulière de conservation.

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

[25 mg]:  
Plaquettes thermoformées en aluminium PVC/PVDC  
Boîtes de 7, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 comprimés à libération prolongée.

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

[50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg]:  
Plaquettes thermoformées en aluminium PVC/PVDC/papier/PET  
Boîtes de 7, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 comprimés à libération prolongée.

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### 6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

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

Pour la Belgique	Pour Luxembourg
25 mg: BE425241 50 mg: BE382837 100 mg: BE382846 150 mg: BE382855 200 mg: BE382864 250 mg: BE382873	25mg: 2012090063 50 mg: 2010110042 (0579994) 100 mg: 2010110043 (0580236) 150 mg: 2010110044 (0580527) 200 mg : 2010110045 (0580768) 250 mg: 2010110046 (0581295)

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

Date de première autorisation  
50mg – 250mg : 04 janvier 2011  
25mg : 03 aout 2012

Date de renouvellement de l'autorisation  
30 juin 2015

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/2025

1  
q-4.1