

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^NNUCYNTA® IR

Tapentadol

Comprimés à libération immédiate
50 mg, 75 mg et 100 mg
Tapentadol (sous forme de chlorhydrate de tapentadol)

Analgésique opioïde

Endo Ventures Ltd
First Floor, Minerva House,
Simmonscourt Road, Ballsbridge,
Dublin 4, Irlande

Date de préparation :
13 janvier 2012

Date de révision :
13 février 2017

Version 1.0

Importateur/Distributeur :
Laboratoires Paladin inc.
100 Boul. Alexis Nihon, Suite 600
Montréal, H4M 2P2
Québec, Canada

Numéro de contrôle de la présentation : 200680

Marques de commerce utilisées sous licence.

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES	16
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	24
SURDOSAGE	27
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	28
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	32
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	32
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	33
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	33
ESSAIS CLINIQUES	34
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	38
TOXICOLOGIE	38
RÉFÉRENCES	42
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	44

^NNUCYNTA[®] IR

Tapentadol

Comprimés à libération immédiate

50 mg, 75 mg et 100 mg

Tapentadol (sous forme de chlorhydrate de tapentadol)

Analgésique opioïde

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé de 50 mg, 75 mg et 100 mg de tapentadol, sous forme de chlorhydrate de tapentadol	Cellulose microcristalline, monohydrate de lactose, croscarmellose sodique, povidone, stéarate de magnésium, alcool polyvinylique, dioxyde de titane, propylèneglycol, talc, laque d'aluminium FD&C jaune n° 6, laque d'aluminium D&C jaune n° 10

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

NUCYNTA[®] IR (tapentadol à libération immédiate) est indiqué pour le soulagement de la douleur aiguë d'intensité modérée à sévère chez les adultes.

Gériatrie (≥ 65 ans)

En général, la dose pour une personne âgée doit être établie avec prudence. La dose initiale se situe normalement dans la partie inférieure de l'intervalle de doses, compte tenu de la fréquence accrue d'une réduction de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, des maladies concomitantes ou des autres pharmacothérapies (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Gériatrie**).

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de NUCYNTA[®] IR n'ont pas été étudiées dans la population pédiatrique. Par conséquent, NUCYNTA[®] IR n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients présentant une hypersensibilité (p. ex. une anaphylaxie, un œdème de Quincke ou un choc anaphylactique) au tapentadol, aux opioïdes, à l'un des ingrédients de la formulation ou à un composant du contenant (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypersensibilité** et **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation**). Pour obtenir une liste complète des ingrédients, voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.
- Patients atteints d'une occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou soupçonnée (p. ex., occlusion intestinale ou sténose) ou toute maladie ou affection ayant des répercussions sur le transit intestinal (p. ex., iléus de tout type).
- Patients chez qui un abdomen aigu est soupçonné (p. ex., appendicite ou pancréatite aiguë).
- Patients souffrant de douleurs légères qui peuvent être soulagées par d'autres analgésiques.
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min et/ou Child-Pugh de classe C).
- Patients souffrant d'asthme aigu ou d'asthme bronchique grave, d'une maladie pulmonaire obstructive chronique ou d'un état de mal asthmatique.
- Patients présentant une dépression respiratoire aiguë, des taux sanguins élevés de dioxyde de carbone et un cœur pulmonaire.
- Patients présentant un alcoolisme aigu, un delirium tremens ou des troubles convulsifs.
- Patients présentant une grave dépression du SNC, une augmentation de la pression céphalo-rachidienne ou intracrânienne et un traumatisme crânien.
- Patients prenant des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (ou qui en ont pris dans les 14 derniers jours).
- Femmes qui allaitent ou qui sont enceintes ou pendant le travail et l'accouchement.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Limites d'utilisation

En raison des risques de toxicomanie, d'abus et de mésusage des opioïdes, même aux doses recommandées, et en raison des risques de surdose et de décès associés aux préparations d'opioïdes à libération immédiate, les comprimés NUCYNTA[®] IR (tapentadol à libération immédiate) ne doivent être administrés qu'aux patients chez lesquels les autres options thérapeutiques (p. ex., analgésiques non opioïdes) sont inefficaces, non tolérées ou qui sont autrement inadéquates pour effectuer une gestion efficace de la douleur (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Toxicomanie, abus et mésusage

NUCYNTA[®] IR pose un risque de toxicomanie, d'abus et de mésusage des opioïdes, qui peut entraîner une surdose et la mort. Avant de prescrire NUCYNTA[®] IR, il faut évaluer le risque individuel de chacun des patients, et l'apparition de ces comportements et de ces affections doit être surveillée à intervalles réguliers chez tous les patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). NUCYNTA[®] IR doit être conservé dans un endroit sûr afin d'éviter le vol ou l'utilisation abusive.

Dépression respiratoire menaçant le pronostic vital

L'utilisation de NUCYNTA[®] IR peut entraîner une dépression respiratoire grave pouvant mettre la vie en danger ou être mortelle. L'apparition d'une dépression respiratoire doit être surveillée chez les patients, en particulier au moment d'initier NUCYNTA[®] IR ou à la suite d'une augmentation de la dose.

Les comprimés NUCYNTA[®] IR doivent être avalés entiers. Le fait de couper, briser, écraser, mâcher ou dissoudre les comprimés NUCYNTA[®] IR peut entraîner des événements indésirables dangereux, y compris la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Exposition accidentelle

L'ingestion accidentelle, même d'une seule dose de NUCYNTA[®] IR, en particulier chez les enfants, peut entraîner une surdose fatale de tapentadol (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Élimination pour obtenir les instructions concernant l'élimination appropriée).

Syndrome de sevrage néonatal associés aux opioïdes

Une utilisation prolongée de NUCYNTA[®] IR par la mère au cours de la grossesse peut entraîner un syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né, qui peut être potentiellement mortel (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interaction avec l'alcool

L'ingestion concomitante d'alcool et de NUCYNTA[®] IR doit être évitée, car elle peut aboutir à des effets additifs dangereux et ainsi causer des lésions graves ou la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Risques de l'utilisation concomitante avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC

L'utilisation concomitante d'opioïdes avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC), y compris l'alcool, peut entraîner une profonde sédation, une dépression respiratoire, le coma et la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets neurologiques

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

- Réservez la prescription concomitante de NUCYNTA[®] IR et de benzodiazépines ou d'autres déprimeurs du SNC aux patients pour qui les autres options de traitement ne sont pas appropriées.
- Limitez les doses et la durée de traitement au minimum nécessaire.
- Effectuez un suivi des patients afin de déceler l'apparition de signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Généralités

Les patients doivent être avisés de ne pas donner de comprimés NUCYNTA[®] IR (tapentadol) à d'autres personnes que le patient pour lequel le médicament a été prescrit, car cette utilisation inappropriée pourrait entraîner de graves conséquences médicales, y compris la mort. NUCYNTA[®] IR doit être conservé dans un lieu sûr afin d'éviter le vol ou l'utilisation abusive.

NUCYNTA[®] IR doit être prescrit uniquement par des personnes expérimentées dans l'administration d'opioïdes puissants, dans la prise en charge de patients recevant des opioïdes puissants pour le traitement de la douleur et dans la détection et le traitement de la dépression respiratoire, y compris l'administration d'antagonistes des opioïdes.

Les patients doivent être avisés de ne pas consommer d'alcool lorsqu'ils prennent NUCYNTA[®] IR, car l'alcool peut augmenter le risque d'événements indésirables graves, y compris la mort.

Une hyperalgésie qui ne répond pas à une augmentation additionnelle de la dose d'opioïdes peut survenir à des doses particulièrement élevées. Une réduction de la dose de tapentadol ou une substitution par un autre opioïde peut être nécessaire.

Abus et mésusage

Comme tous les opioïdes, NUCYNTA[®] IR est un médicament qui peut faire l'objet d'abus et de mésusage, pouvant entraîner une surdose et la mort. Par conséquent, NUCYNTA[®] IR doit être prescrit et manipulé avec prudence.

Il faut évaluer le risque clinique d'abus d'opioïdes ou de toxicomanie des patients avant de leur prescrire des opioïdes. Il faut surveiller systématiquement les signes d'abus et de mésusage chez les patients recevant des opioïdes.

Les opioïdes tels que NUCYNTA[®] IR doivent être utilisés avec une précaution particulière chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme et d'abus de substances illicites ou de médicaments d'ordonnance. Toutefois, les préoccupations suscitées par le risque d'abus, de toxicomanie ou de détournement ne doivent pas empêcher la prise en charge adéquate de la douleur.

NUCYNTA[®] IR est destiné à une utilisation par voie orale uniquement. Les comprimés doivent être avalés entiers avec une quantité suffisante de liquide, sans être mâchés ou écrasés. L'abus de formes posologiques orales peut entraîner des événements indésirables graves, y compris la mort.

Carcinogénèse et mutagénèse

Voir la section **TOXICOLOGIE**.

Effets cardiovasculaires

L'administration de tapentadol peut causer une hypotension sévère chez les patients qui ont de la difficulté à maintenir une tension artérielle adéquate en raison d'un volume sanguin réduit ou de l'administration concomitante de médicaments tels que des phénothiazines et d'autres tranquillisants, des sédatifs hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques ou des anesthésiques généraux. Chez ces patients, il faut surveiller l'apparition de signes d'hypotension après l'initiation ou de l'ajustement de la dose de NUCYNTA® IR.

L'utilisation de NUCYNTA® IR chez les patients en état de choc circulatoire doit être évitée, car ce médicament peut causer une vasodilatation qui peut réduire davantage le débit cardiaque et la tension artérielle.

Effets endocriniens

Insuffisance surrénale : Des cas d'insuffisance surrénales ont été signalés lors de l'utilisation d'opioïdes, plus fréquemment après une utilisation de plus d'un mois. L'insuffisance surrénale peut comprendre des signes et symptômes non spécifiques, tels que : nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse, étourdissements et faible tension artérielle. Si une insuffisance surrénale est suspectée, confirmer le diagnostic avec des tests diagnostiques aussitôt que possible. Si une insuffisance surrénale est diagnostiquée, traitez avec des doses physiologiques de substitution de corticostéroïdes. Sevez le patient des opioïdes pour permettre à la fonction surrénale de se restaurer et continuez le traitement aux corticostéroïdes jusqu'au rétablissement de la fonction surrénale. D'autres opioïdes peuvent être essayés car on a signalé dans certains cas que l'utilisation d'un opioïde différent n'entraînait pas la récurrence de l'insuffisance surrénale. Les données disponibles ne permettent pas d'identifier un opioïde spécifique qui serait plus susceptible d'être associé à l'insuffisance surrénale.

Hypersensibilité

Depuis la commercialisation du produit, des cas d'hypersensibilité (p. ex., anaphylaxie, œdème de Quincke, choc anaphylactique) ont été signalés de façon spontanée chez certains patients recevant un traitement par le tapentadol. Les symptômes signalés comprenaient : rougeur cutanée, phlyctènes, éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, constriction du pharynx, dyspnée, et respiration sifflante. Le traitement par le tapentadol doit être interrompu si de tels symptômes surviennent. Les patients présentant une hypersensibilité au tapentadol, à l'un des ingrédients de la formulation ou à un composant du contenant ne doivent pas prendre le tapentadol (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation**). La prudence est de mise chez les patients ayant déjà présenté une réaction allergique grave à d'autres médicaments. Consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie pour obtenir la liste complète des ingrédients.

Risque de crises convulsives

Les études cliniques sur le tapentadol ont exclu les patients présentant des antécédents de crises convulsives ou d'épilepsie et ceux atteints d'un trouble neurologique pouvant augmenter le risque de crises convulsives, comme ceux nommés ci-après dans la dernière année : traumatisme cérébral léger/modéré, accident

vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, néoplasme cérébral et traumatisme cérébral grave dans les 15 dernières années (comprenant au moins une des affections suivantes : contusion cérébrale, hématome intracrânien, perte de connaissance ou amnésie post-traumatique durant plus de 24 heures ou séquelles résiduelles qui semblent indiquer un changement passager de l'état de conscience). Au cours des études cliniques sur le tapentadol, un patient qui avait des antécédents de crises convulsives a présenté des convulsions.

Des cas spontanés de crises convulsives chez des patients recevant le tapentadol ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance. Bien que le tapentadol ait été administré en concomitance avec des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et d'autres médicaments dans le cadre d'essais cliniques, la prudence est de mise lorsqu'on administre en concomitance du tapentadol et d'autres médicaments pouvant provoquer des crises convulsives. En cas de survenue de crises convulsives, l'administration du tapentadol doit être arrêtée.

Le risque de convulsions peut aussi augmenter chez les personnes atteintes d'épilepsie ou ayant des antécédents de crises convulsives ou en présence d'un risque connu de crises convulsives (tel que traumatisme crânien, troubles métaboliques, sevrage d'alcool et de drogues, infections du SNC).

Dépendance/tolérance

Comme avec les autres opioïdes, une tolérance et une dépendance physique peuvent apparaître à la suite d'une administration répétée de NUCYNTA[®] IR, et il existe un risque de dépendance psychologique.

La dépendance physique et la tolérance sont le résultat d'une neuroadaptation des récepteurs opioïdes à une exposition chronique à un opioïde et sont séparées et distinctes de l'abus et de la toxicomanie. La tolérance et la dépendance physique, qui peuvent se manifester à la suite de l'administration répétée d'opioïdes, ne constituent pas en soi une preuve de toxicomanie ou d'abus.

Les patients recevant un traitement prolongé doivent graduellement arrêter le médicament si ce dernier n'est plus nécessaire pour atténuer la douleur. Des symptômes de sevrage peuvent apparaître après l'interruption soudaine du traitement ou à la suite de l'administration d'un antagoniste des opioïdes. Certains des symptômes, qui peuvent être associés au sevrage soudain des analgésiques opioïdes, comprennent des courbatures, une diarrhée, de la chair de poule, une perte d'appétit, des nausées, une nervosité ou de l'agitation, de l'anxiété, un écoulement nasal, des éternuements, des tremblements ou des frissons, des crampes abdominales, une tachycardie, des troubles du sommeil, une augmentation inhabituelle de la transpiration, des palpitations, une fièvre inexplicquée, une faiblesse et des bâillements (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique**).

Utilisation en cas de toxicomanie et d'alcoolisme

NUCYNTA[®] IR est un opioïde dont l'utilisation n'est pas approuvée pour la gestion des troubles de toxicomanies. Son utilisation est appropriée chez les personnes ayant une dépendance à une drogue ou à l'alcool, active ou en rémission, est pour la prise en charge de la douleur nécessitant un analgésique opioïde.

Symptômes de sevrage

Le syndrome de sevrage des opioïdes pourrait survenir après l'arrêt brusque du traitement et se manifeste par tous les symptômes suivants ou certains d'entre eux : fièvre, larmoiements, rhinorrhée, bâillements, sudation, frissons, myalgie et mydriase. D'autres symptômes peuvent aussi apparaître, dont : irritabilité, anxiété, dorsalgie, arthralgie, faiblesse, crampes abdominales, insomnie, nausées, anorexie, vomissements, diarrhée ou augmentation de la tension artérielle, de la fréquence respiratoire ou de la fréquence cardiaque.

En général, la probabilité de présenter une tolérance ou un syndrome de sevrage augmente avec la durée du traitement opioïde continu. Dans le cadre d'une étude portant sur l'innocuité, des symptômes de sevrage modérés ont été observés chez 0,3 % des patients qui ont brusquement arrêté de prendre NUCYNTA[®] IR, alors que 17 % des patients ont présenté des symptômes de sevrage légers. Il y a lieu d'aviser les patients de la possibilité de survenue de symptômes de sevrage et de les conseiller en conséquence.

Chez les patients qui suivent un traitement prolongé, il faut réduire progressivement la prise du médicament, si ce dernier n'est plus nécessaire pour contrôler la douleur. L'expérience clinique suggère qu'il est possible de pallier les symptômes de sevrage en réinstaurant le traitement opioïde que l'on arrêtera ensuite graduellement en réduisant les doses et en instituant un traitement symptomatique.

Risque de surdosage

Les conséquences potentiellement graves du surdosage par NUCYNTA[®] IR sont la dépression du système nerveux central, la dépression respiratoire et la mort. En traitant un surdosage, il faut surtout veiller à maintenir une ventilation suffisante tout en appliquant un traitement de soutien général (voir **SURDOSAGE**).

Ne pas prescrire NUCYNTA[®] IR aux patients ayant des tendances suicidaires ou prédisposés à l'accoutumance.

Effets neurologiques

Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central (y compris les benzodiazépines et l'alcool) : Le tapentadol doit être utilisé avec prudence et à une dose réduite lorsqu'il est administré en concomitance avec d'autres analgésiques opioïdes, des anesthésiques généraux, des phénothiazines et d'autres tranquillisants, des sédatifs hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques, des antihistaminiques, des benzodiazépines, des anti-émétiques à action centrale et d'autres dépresseurs du SNC. Une dépression respiratoire, une hypotension et une profonde sédation, le coma ou la mort pourraient en résulter.

Des études observationnelles ont démontré que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente le risque de mortalité lié au médicament en comparaison à l'usage seul d'analgésiques opioïdes. En raison de propriétés pharmacologiques similaires, il est raisonnable de s'attendre à un risque similaire lors de l'utilisation concomitante d'autres dépresseurs du SNC avec les analgésiques opioïdes (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Si la décision est prise de prescrire une benzodiazépine ou d'autres dépresseurs du SNC en concomitance avec un analgésique opioïde, prescrivez les plus faibles doses efficaces possibles et la durée minimales d'utilisation en concomitance. Chez les patients recevant déjà un analgésique opioïde, prescrivez une dose initiale de benzodiazépine ou d'un autre dépresseur du SNC plus faible que celle indiquée en l'absence d'opioïde et ajustez en fonction de la réponse

clinique. Si on débute un traitement par un analgésique opioïde chez un patient prenant déjà une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC, prescrivez une dose plus faible de l'analgésique opioïde et ajustez en fonction de la réponse clinique. Suivez étroitement les patients pour déceler l'apparition de signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Informez à la fois les patients et les aidants des risques de dépression respiratoire et de sédation liés à la prise de NUCYNTA[®] IR avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool et les drogues illicites). Conseillez aux patients de ne pas conduire de véhicule ni d'utiliser de la machinerie lourde jusqu'à ce que les effets de l'utilisation concomitante des benzodiazépines ou des autres dépresseurs du SNC n'aient été déterminés. Examinez les patients afin de dépister tout risque de troubles liés à l'utilisation de substances, incluant l'abus et la mauvaise utilisation d'opioïdes, et avertissez les patients du risque de surdosage et de décès associé à l'utilisation de dépresseurs du SNC additionnels, y compris l'alcool et les drogues illicites (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

NUCYNTA[®] IR ne doit pas être pris avec de l'alcool, car il peut accroître le risque d'effets indésirables dangereux, y compris la mort (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES, Sédation, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

La douleur intense antagonise la dépression respiratoire et les effets subjectifs induits par les analgésiques opioïdes. Lorsque la douleur s'atténue soudainement, ces effets peuvent rapidement se manifester.

Syndrome sérotoninergique

NUCYNTA[®] IR pourrait entraîner une affection rare mais pouvant menacer le pronostic vital résultant de l'administration concomitante de médicaments sérotoninergiques (p. ex. antidépresseurs, médicaments contre la migraine). Le traitement par des médicaments sérotoninergiques doit être arrêté si de tels événements (caractérisés par un ensemble de symptômes tels qu'hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité du système nerveux autonome avec possibles fluctuations rapides des signes vitaux, altération de l'état mental, incluant confusion, irritabilité, agitation extrême conduisant vers le délire et un coma) se produisent et un traitement symptomatique de soutien doit être débuté. NUCYNTA[®] IR ne doit pas être utilisé en association avec des inhibiteurs de la MAO ou des précurseurs de la sérotonine (tels que le L-tryptophane, l'oxitriptan) et doit être utilisé avec précaution lors de l'association avec d'autres médicaments sérotoninergiques (triptans, certains antidépresseurs tricycliques, lithium, tramadol, millepertuis commun) en raison du risque de syndrome sérotoninergique (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Traumatisme crânien

Les effets dépresseurs sur la fonction respiratoire du tapentadol et la capacité d'augmenter la pression du liquide céphalorachidien peuvent être considérablement augmentés en présence d'une pression intracrânienne déjà élevée causé par un traumatisme. Par ailleurs, le tapentadol peut induire une confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets indésirables qui masquent l'évolution clinique des patients présentant un traumatisme crânien. Chez ces patients, le tapentadol doit être utilisé avec la plus grande précaution et uniquement s'il est jugé essentiel (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Effets respiratoires

Dépression respiratoire : Des cas de dépression respiratoire graves, potentiellement mortels ou fatals ont été signalés avec l'utilisation d'opioïdes, même lorsque pris conformément aux recommandations. La dépression respiratoire causée par la prise d'opioïdes, lorsqu'elle n'est pas immédiatement décelée et prise en charge, peut causer un arrêt respiratoire et la mort. La prise en charge de la dépression respiratoire peut inclure les éléments suivants : surveillance étroite, mesures de soutien et recours à des antagonistes des opioïdes, selon l'état clinique du patient. Le tapentadol doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients dont la réserve respiratoire est considérablement réduite, ayant une dépression respiratoire préexistante, une hypoxie ou une hypercapnie ou présentant une réserve respiratoire diminuée comme l'asthme, la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), le cœur pulmonaire, l'obésité sévère, l'apnée du sommeil, le myxœdème, la cypho-scoliose, la dépression du SNC ou le coma. Chez ces patients, même des doses thérapeutiques habituelles peuvent entraîner une baisse de la fréquence respiratoire tout en augmentant la résistance des voies aériennes, jusqu'à entraîner un état d'apnée. Il y a lieu d'envisager d'autres analgésiques non opioïdes et d'administrer NUCYNTA[®] IR uniquement sous supervision médicale étroite et à la dose efficace la plus faible (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Une dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle ou fatale, peut survenir à n'importe quel moment au cours de l'utilisation de NUCYNTA[®] IR, mais le risque est le plus élevé au moment de l'instauration du traitement ou à la suite d'une augmentation de la dose. Il faut donc surveiller étroitement tout signe de dépression respiratoire chez les patients lorsqu'on initie le traitement par NUCYNTA[®] IR et à la suite d'une augmentation de la dose.

Une dépression respiratoire potentiellement mortelle est plus susceptible de se produire chez les personnes âgées, les patients cachectiques ou affaiblis, en raison des changements possibles des paramètres pharmacocinétiques ou de la clairance par rapport aux patients plus jeunes et en bonne santé.

La douleur intense antagonise les effets dépresseurs respiratoires des opioïdes. Toutefois, si la douleur diminue brusquement, ces effets pourraient alors se manifester rapidement. Les patients qui doivent subir des interventions sous anesthésie locale ou d'autres blocages des voies de transmission de la douleur ne doivent pas recevoir NUCYNTA[®] IR dans les 24 heures précédant ou suivant l'intervention. L'administration concomitante de tapentadol et d'autres analgésiques opioïdes est associée à un risque accru d'insuffisance respiratoire. Par conséquent, il est important de réduire la dose de tapentadol lorsque d'autres analgésiques opioïdes sont administrés en concomitance.

Une posologie et un ajustement posologique appropriés de NUCYNTA[®] IR sont nécessaires afin de réduire le risque de dépression respiratoire (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Le fait de surestimer la dose de NUCYNTA[®] IR lorsque le patient passe d'un opioïde à un autre peut induire une surdose fatale lors de l'administration de la première dose. Chez ces patients, le recours à un analgésique non opioïde doit être envisagé, dans la mesure du possible (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Groupes à risques particuliers et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Des cas de dépression respiratoire ont aussi été signalés à la suite de l'utilisation d'opioïdes même lorsque ces produits étaient utilisés de la manière recommandée, sans mésusage ni abus.

En cas de dépression respiratoire, celle-ci doit être traitée comme un surdosage. Si l'administration de naloxone est prévue, la prudence est de rigueur, car le naloxone peut déclencher des crises convulsives (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de crises convulsives et SURDOSAGE**).

Utilisation chez les patients atteints de maladie pulmonaire chronique : Il faut surveiller les patients atteints d'un cœur pulmonaire ou de maladie pulmonaire obstructive chronique d'importance et chez les patients présentant une réserve respiratoire considérablement réduite, une hypoxie, une hypercapnie ou une dépression respiratoire préexistante, surtout au moment de l'instauration du traitement et lors de l'ajustement de la dose de NUCYNTA[®] IR. Chez ces patients, même les doses thérapeutiques habituelles de NUCYNTA[®] IR peuvent réduire la fréquence respiratoire jusqu'à provoquer une apnée. Chez ces patients, le recours à un autre analgésique non opioïde doit être envisagé, dans la mesure du possible. L'utilisation de NUCYNTA[®] IR est contre-indiquée chez les patients présentant un asthme bronchique aigu ou grave, une obstruction chronique des voies respiratoires ou un état de mal asthmatique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Interactions avec l'alcool et les drogues illicites

En raison de son activité agoniste au niveau des récepteurs mu-opioïdes, NUCYNTA[®] IR pourrait avoir des effets additifs lorsqu'il est administré en concomitance avec des boissons alcoolisées, des opioïdes ou des drogues illicites qui entraînent une dépression du SNC, une dépression respiratoire, une hypotension et une sédation profonde, un coma ou le décès. Si un tel traitement d'association est nécessaire, il faut envisager de réduire la dose d'un de ces agents ou des deux. L'utilisation de NUCYNTA[®] IR en concomitance avec des boissons alcoolisées ou des produits sur ordonnance ou en vente libre contenant de l'alcool est à éviter (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Déficit psychomoteur

Il y a lieu d'aviser les patients que NUCYNTA[®] IR peut altérer les capacités mentales ou physiques requises pour effectuer des tâches pouvant être dangereuses, comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines. Cet effet risque tout particulièrement de survenir au début du traitement, lors de tout changement de posologie, ainsi que lors d'une prise en concomitance avec d'autres déprimeurs du SNC, y compris d'autres opioïdes, la phénothiazine, les sédatifs hypnotiques et l'alcool (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Considérations périopératoires

NUCYNTA[®] IR n'est pas indiqué pour obtenir une analgésie préventive (administration avant l'opération dans le but d'atténuer la douleur postopératoire).

Dans le cas d'une cordotomie planifiée ou d'une autre intervention chirurgicale visant à atténuer la douleur, NUCYNTA[®] IR ne doit pas être administré aux patients dans les 24 heures qui précèdent l'intervention et au cours de la période postopératoire immédiate.

Les médecins doivent personnaliser le traitement et passer de l'analgésie parentérale à une analgésie orale, s'il y a lieu. Ainsi, si le traitement par NUCYNTA[®] IR doit se poursuivre après la période de rétablissement postopératoire, une nouvelle posologie doit être utilisée en fonction des nouveaux besoins en matière de soulagement de la douleur. Le risque de sevrage chez les patients ayant développé une tolérance aux opioïdes doit être pris en compte selon les recommandations cliniquement indiquées.

L'administration d'analgésiques en période périopératoire doit être effectuée par un professionnel de la santé ayant reçu une formation et ayant l'expérience nécessaire (p. ex., un anesthésiste).

Il a été établi que le tapentadol et d'autres opioïdes morphinomimétiques ralentissent le transit intestinal.

L'iléus est une complication postopératoire fréquente, surtout après une chirurgie intra-abdominale pour laquelle on a administré des analgésiques opioïdes. Il faut surveiller étroitement le ralentissement du transit intestinal chez les patients recevant des opioïdes en période postopératoire. Un traitement de soutien standard doit être mis en place.

NUCYNTA[®] IR ne doit pas être utilisé au cours des premières heures de la période postopératoire (dans les 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale), à moins que le patient puisse se déplacer et que sa fonction gastro-intestinale soit normale.

Effets gastro-intestinaux Il a été établi que le tapentadol et d'autres opioïdes morphinomimétiques réduisent le transit intestinal. Le tapentadol peut compromettre le diagnostic ou masquer l'évolution clinique des patients présentant des problèmes abdominaux aigus (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Syndrome de sevrage néonatal (SSN) associé aux opioïdes

L'utilisation prolongée d'opioïdes par la mère au cours de la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Contrairement au syndrome de sevrage aux opioïdes chez l'adulte, le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes peut menacer le pronostic vital.

Le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes se manifeste par une irritabilité, une hyperactivité et un cycle de sommeil anormal, des pleurs aigus, des tremblements, des vomissements, une diarrhée et une absence de prise de poids. L'apparition, la durée et la gravité du syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes varient selon l'opioïde particulier utilisé, la durée de l'utilisation, le moment et la quantité de la dernière dose utilisée par la mère, et la capacité d'élimination de l'opioïde par le nouveau-né.

L'utilisation de NUCYNTA[®] IR est contre-indiquée chez les femmes enceintes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Fonction sexuelle/Reproduction

L'utilisation à long terme d'opioïdes pourrait être associée à une diminution des taux d'hormones sexuelles et à des symptômes tels que baisse de la libido, dysfonction érectile ou infertilité (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation**).

Renseignements à donner aux patients

Un feuillet de renseignements est inséré dans l'emballage des comprimés NUCYNTA[®] IR délivrés aux patients.

Le médecin doit donner les consignes suivantes aux patients recevant NUCYNTA[®] IR :

1. Le patient doit être informé que l'ingestion accidentelle ou l'utilisation par des personnes (y compris les enfants) autres que le patient auquel ce médicament a été prescrit à l'origine pourrait entraîner des conséquences graves, voire fatales.
2. Le patient doit être informé que NUCYNTA[®] IR renferme du tapentadol, un analgésique opioïde.
3. Le patient doit être informé que NUCYNTA[®] IR doit être pris uniquement selon les directives du

médecin. La dose de NUCYNTA[®] IR ne doit pas être ajustée sans consulter un médecin.

4. Le patient doit être informé que les comprimés NUCYNTA[®] IR (tapentadol) doivent être avalés entiers avec une quantité suffisante de liquide.
5. Il faut conseiller au patient de signaler les épisodes d'accès de douleur et de manifestations indésirables survenant en cours de traitement. L'individualisation posologique est essentielle à l'utilisation optimale de ce médicament.
6. Le patient doit être informé que NUCYNTA[®] IR ne doit pas être utilisé en même temps que l'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC (somnifères, tranquillisants), car des effets additifs dangereux peuvent survenir, entraînant des atteintes graves ou la mort.
7. Le patient doit être informé que, rarement, des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes graves lors d'un traitement par tapentadol ont été signalées. Les symptômes de ces réactions comprennent : rougeur cutanée, phlyctènes, éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, constriction du pharynx, dyspnée, et respiration sifflante. Le traitement par le tapentadol doit être interrompu si de tels symptômes surviennent. Les patients ayant des antécédents de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes à tout autre médicament peuvent être exposés à un risque accru de telles réactions et doivent être surveillés de près.
8. Le patient doit être informé que NUCYNTA[®] IR peut augmenter le risque de crises convulsives, particulièrement lorsqu'il est pris à une dose supérieure à l'intervalle thérapeutique recommandé ou en association avec des ISRS, des antidépresseurs tricycliques ou d'autres composés tricycliques ou avec d'autres opioïdes.
9. Le patient doit être informé de la nécessité de consulter son médecin ou son pharmacien en cas d'utilisation actuelle ou prévue d'autres médicaments en concomitance avec NUCYNTA[®] IR.
10. Le patient doit être informé des effets indésirables les plus fréquents qui peuvent se produire lors de la prise de NUCYNTA[®] IR : nausées, étourdissements, vomissements, somnolence et maux de tête.
11. Le patient doit être informé que NUCYNTA[®] IR peut provoquer une somnolence, des étourdissements ou une sensation de tête légère, et qu'il pourrait porter atteinte aux facultés mentales ou physiques qui sont nécessaires à l'accomplissement de certaines tâches pouvant être dangereuses (p. ex., la conduite automobile, l'utilisation de machines). Les patients qui commencent à prendre NUCYNTA[®] IR ou ceux dont la dose a été ajustée doivent être avisés de ne pas conduire un véhicule et de ne pas utiliser de machines à moins qu'ils ne tolèrent les effets de NUCYNTA[®] IR.
12. Le patient doit être informé que NUCYNTA[®] IR présente un risque d'abus. Ce médicament doit être protégé contre le vol ou le mésusage.
13. Les patients doivent être avertis qu'il ne faut pas donner NUCYNTA[®] IR à une personne autre que celle pour qui il a été prescrit.
14. Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer de consulter leur médecin avant de commencer ou de poursuivre le traitement par NUCYNTA[®] IR si elles deviennent enceintes ou comptent le devenir. Les femmes qui allaitent ou qui sont enceintes ne doivent pas prendre NUCYNTA[®] IR.

15. Les patients doivent être informés que NUCYNTA[®] IR pourrait provoquer des crises convulsives chez les personnes épileptiques ou à risque de crises convulsives. Il faut conseiller à ces patients de faire preuve de prudence lors de la prise de NUCYNTA[®] IR. Ils doivent arrêter de prendre NUCYNTA[®] IR en cas de crise convulsive pendant le traitement par NUCYNTA[®] IR et obtenir immédiatement des soins médicaux.

Populations particulières

Groupes vulnérables : Le tapentadol doit être administré avec prudence aux patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou d'abus de drogues et à une dose réduite aux patients affaiblis et aux patients ayant une atteinte grave de la fonction pulmonaire, la maladie d'Addison, une hypothyroïdie, un myxœdème, une psychose toxique, une hypertrophie de la prostate ou un rétrécissement de l'urètre.

Femmes enceintes : Aucune étude n'a été menée chez l'humain. Bien que les études sur la reproduction animale n'aient révélé aucun signe d'effet nuisible pour le fœtus attribuable au tapentadol (voir **TOXICOLOGIE, Études sur le développement**), NUCYNTA[®] IR traverse la barrière placentaire. De ce fait, NUCYNTA[®] IR ne doit pas être administré chez les femmes enceintes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

L'utilisation prolongée d'opioïdes par la mère au cours de la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Contrairement au syndrome de sevrage aux opioïdes chez l'adulte, le syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes peut menacer le pronostic vital (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes, EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation**).

Travail, accouchement et allaitement : Étant donné que les opioïdes risquent de traverser la barrière placentaire et d'être excrétés dans le lait maternel, NUCYNTA[®] IR est contre-indiqué chez les femmes en travail et qui allaitent. Le nourrisson pourrait présenter une dépression respiratoire si des opioïdes sont administrés au cours du travail.

Emploi en cas de maladie pancréatique ou des voies biliaires

Les médicaments ayant une action agoniste sur les récepteurs mu-opioïdes peuvent provoquer un spasme du sphincter d'Oddi. NUCYNTA[®] IR doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une maladie des voies biliaires, y compris la pancréatite aiguë.

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de NUCYNTA[®] IR n'ont pas été évaluées dans la population pédiatrique. Par conséquent, l'utilisation de NUCYNTA[®] IR n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

Gériatrie (≥ 65 ans)

Les patients âgés étant plus sensibles aux effets des opioïdes et plus susceptibles de présenter une baisse des fonctions rénale et hépatique, il y a lieu d'envisager des doses initiales situées vers le bas de l'intervalle recommandé. Ces patients doivent faire l'objet d'un suivi étroit, surtout lors de l'instauration d'un traitement par NUCYNTA[®] IR ou de l'ajustement de la dose et lorsque ce médicament est administré en concomitance avec d'autres opioïdes ou médicaments qui causent une dépression respiratoire. Sur l'ensemble des patients ayant participé aux études cliniques de phases II et III à double insu et à doses multiples portant sur NUCYNTA[®] IR, 16 % étaient âgés de 65 ans et plus, et 4 % étaient âgés de 75 ans et plus. On n'a observé aucune différence globale relative à l'efficacité entre ces patients et les patients plus jeunes (voir **MODE**

D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

Patients atteints d’insuffisance hépatique

Une étude sur le tapentadol menée auprès de sujets atteints d’insuffisance hépatique a montré des concentrations sériques supérieures à celles que l’on observe chez les patients dont la fonction hépatique est normale. Il faut faire preuve de prudence lors de l’administration de NUCYNTA[®] IR aux patients atteints d’insuffisance hépatique modérée (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance hépatique** et **MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique**).

NUCYNTA[®] IR n’a pas été étudié chez les patients atteints d’insuffisance hépatique sévère. Par conséquent, son utilisation dans cette population est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance hépatique** et **MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique**).

Patients atteint d’insuffisance rénale

NUCYNTA[®] IR n’a pas fait l’objet d’études contrôlées sur l’efficacité chez les patients atteints d’insuffisance rénale sévère. Par conséquent, son utilisation dans cette population est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale** et **MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables des comprimés NUCYNTA[®] IR (tapentadol à libération immédiate) sont semblables à ceux d’autres analgésiques opioïdes, et représentent le prolongement des effets pharmacologiques de cette classe de médicaments. Les principaux dangers liés aux opioïdes comprennent : dépression respiratoire et dépression du système nerveux central et à un degré moindre, dépression circulatoire, arrêt respiratoire, état de choc et arrêt cardiaque.

NUCYNTA[®] IR (tapentadol à libération immédiate) a été étudié dans le cadre de 10 études de phases II et III à doses multiples et contrôlées soit par placebo soit par comparateur actif. Un total de 2 694 sujets souffrant de douleur d’intensité modérée à sévère ont été traités par NUCYNTA[®] IR toutes les 4 à 6 heures. Les sujets étaient âgés de 18 à 78 ans (âge médian : 50 ans). Sur les 2 694 sujets, 2 212 (82,1 %) n’avaient jamais utilisé d’opioïdes auparavant. Sept cent soixante dix-huit (778) (28,9 %) patients ont reçu une dose quotidienne totale moyenne allant jusqu’à 200 mg, 1 443 (53,6 %) > 200 mg à 400 mg, 456 (17,3 %) > 400 mg à 600 mg et 6 (0,6 %) > 600 mg à 700 mg.

D’après les données des études contrôlées par placebo ou comparateur actif au cours desquelles des doses multiples de NUCYNTA[®] IR étaient administrées, environ 70 % des patients ayant reçu NUCYNTA[®] IR ont présenté des effets indésirables. Ceux-ci étaient principalement de sévérité légère ou modérée. Les événements indésirables les plus fréquents (signalés par ≥ 10 % des patients dans les différents groupes posologiques de NUCYNTA[®] IR) ont été : nausées, étourdissements, vomissements, somnolence et maux de tête.

Aucun décès n'a été signalé pendant la phase de traitement ou dans les 30 jours suivant l'interruption du traitement dans les groupes traités par NUCYNTA® IR. Environ 0,7 % des patients traités par NUCYNTA® IR ont présenté un événement indésirable grave au cours des études de phases II et III à doses multiples par rapport à 0,4 % des patients ayant reçu le placebo. Les événements indésirables graves signalés correspondaient aux profils d'innocuité de NUCYNTA® IR et aux populations de patients étudiées.

Environ 10 % des patients traités par NUCYNTA® IR qui ont présenté des événements indésirables ont abandonné les études de phases II et III à doses multiples et 0,4 % (2/483) ont abandonné au cours de la phase de traitement ouverte. Les raisons le plus fréquemment invoquées pour l'abandon en raison d'effets indésirables dans ces études chez les patients recevant NUCYNTA® IR et ceux recevant le placebo étaient les nausées (2,0 % p/r à 0,5 %), les étourdissements (2,3 % p/r à 0,6 %), les vomissements (1,3 % p/r à 0,1 %), la somnolence (1,2 % p/r à 0,3 %), les céphalées (0,9 % p/r à 0,4 %), la constipation (0,5 % p/r à 0 %) et la fatigue (0,5 % p/r à 0,1 %), respectivement.

Effets indésirables du médicament signalés dans le cadre des essais cliniques

Puisque que les essais cliniques sont menés selon des conditions très particulière, il se peut que les taux des effets indésirables observés dans le cadre de ces essais cliniques ne reflètent pas les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements issus des études cliniques concernant les effets indésirables du médicament sont utiles quant à l'identification des événements indésirables découlant du médicament ainsi que pour la détermination de taux approximatifs.

Études à double insu

Les événements indésirables liés au traitement (EILT) signalés par ≥ 1 % des patients traités par NUCYNTA® IR souffrant de douleur d'intensité modérée à sévère provenant de 10 études à double insu, contrôlées par comparateur actif ou par placebo sont indiqués au Tableau 1, s'ils se sont produits aussi souvent ou plus souvent avec NUCYNTA® IR qu'avec le placebo. Ces événements indésirables ont été inclus, que l'effet ait été lié ou non à NUCYNTA® IR.

Tableau 1 : Événements indésirables liés au traitement signalés par ≥ 1 % des patients traités par NUCYNTA® IR au cours d'études cliniques de phase II et III à doses multiples, à double insu et contrôlées par comparateur actif ou par placebo		
Classe de systèmes-organes Terme préférentiel MedDRA	NUCYNTA® IR (n = 2 694) %	Placebo (n = 788) %
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	27,8	12,8
Vomissements	16,4	3,8
Constipation	7,8	3,2
Bouche sèche	3,5	0,3
Diarrhée	2,5	2,2
Dyspepsie	1,6	0,6
Troubles du système nerveux		

Tableau 1 : Événements indésirables liés au traitement signalés par ≥ 1 % des patients traités par NUCYNTA[®] IR au cours d'études cliniques de phase II et III à doses multiples, à double insu et contrôlées par comparateur actif ou par placebo

Classe de systèmes-organes Terme préférentiel MedDRA	NUCYNTA [®] IR (n = 2 694) %	Placebo (n = 788) %
Étourdissements	20,5	7,1
Somnolence	12,9	2,8
Céphalées	9,8	9,8
Tremblements	1,1	0,3
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Prurit	4,4	0,9
Hyperhidrose	2,3	0,9
Prurit généralisé	2,0	0,6
Troubles psychiatriques		
Insomnie	1,4	1,0
Anxiété	1,3	0,9
État confusionnel	1,2	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fièvre	3,4	3,4
Fatigue	2,7	0,5
Sensation de chaleur	1,0	0,5
Infections et infestations		
Nasopharyngite	1,1	0,1
Infection des voies respiratoires supérieures	1,0	0,1
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Appétit diminué	1,3	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Spasmes musculaires	1,0	0,9

Sédation : La sédation est un effet indésirable commun des analgésiques opioïdes, en particulier chez les personnes n'ayant jamais reçu d'opioïdes. La sédation peut notamment s'expliquer par le fait que les patients ont souvent besoin de récupérer d'une fatigue prolongée après le soulagement d'une douleur persistante. La plupart des patients développent une tolérance aux effets sédatifs des opioïdes en trois à cinq jours et, si la sédation n'est pas sévère, ils n'auront besoin d'aucun traitement, sauf d'être rassurés. Si une sédation excessive persiste au-delà de quelques jours, la dose d'opioïdes doit être réduite et d'autres causes doivent être examinées. Certaines des causes possibles sont: médicament ayant un effet déprimeur sur le SNC administré en concomitance, dysfonctionnement hépatique ou rénal, métastases au cerveau, hypercalcémie et insuffisance respiratoire. S'il est nécessaire de réduire la dose, celle-ci pourra de nouveau être augmentée, avec précaution, après trois ou quatre jours, s'il est évident que la douleur n'est pas bien maîtrisée. Les étourdissements et le manque d'équilibre peuvent être attribuables à une hypotension orthostatique, surtout chez les personnes âgées ou les patients affaiblis, et peuvent s'atténuer lorsque le patient s'allonge.

Nausées et vomissements : La nausée est un effet indésirable commun en début de traitement par des analgésiques opioïdes, et on présume qu'elle est induite par l'activation de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs, par la stimulation de l'appareil vestibulaire et par une vidange gastrique plus lente. La prévalence des nausées diminue lors d'un traitement continu par les analgésiques opioïdes. Lorsqu'on entame un traitement par un opioïde dans le but de soulager la douleur chronique, il faut envisager systématiquement de prescrire un antiémétique. Chez le patient atteint de cancer, il faut étudier d'autres causes possibles de la nausée, y compris la constipation, l'occlusion intestinale, l'urémie, l'hypercalcémie, l'hépatomégalie, l'invasion tumorale du plexus cœliaque et l'utilisation concomitante de médicaments aux propriétés émétisantes. Les nausées qui persistent malgré une réduction de la dose peuvent être attribuables à une stase gastrique induite par les opioïdes et peuvent être accompagnées d'autres symptômes comme l'anorexie, une satiété précoce, des vomissements et une lourdeur abdominale. Ces symptômes répondent à un traitement à long terme par des agents procinétiques gastro-intestinaux.

Constipation : Pratiquement tous les patients souffrent de constipation suite à la prise d'opioïdes de façon continue. Chez certains patients, en particulier chez les personnes âgées ou les personnes alitées, un fécalome peut apparaître. Il est essentiel d'en aviser les patients et d'instituer un régime approprié de la fonction intestinale dès le début d'un traitement prolongé aux opioïdes. Il convient d'utiliser des laxatifs stimulants, des émoullients fécaux et d'autres mesures appropriées, le cas échéant. Puisque le fécalome peut se manifester comme une fausse diarrhée, la présence de constipation doit être écartée chez les patients prenant des opioïdes, avant d'initier un traitement contre la diarrhée.

Les effets indésirables ci-dessous se produisent moins fréquemment avec les analgésiques opioïdes et comprennent ceux signalés dans les essais cliniques portant sur NUCYNTA[®] IR, qu'ils soient liés ou non au tapentadol.

Effets indésirables moins fréquents déterminés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Les événements indésirables liés au traitement (EILT) suivants, qui ont été inclus qu'ils soient liés ou non au tapentadol, se sont produits chez moins de 1 % des patients traités par NUCYNTA[®] IR au cours des études cliniques à double insu contrôlées par comparateur actif ou par placebo et ont été observés à une incidence plus élevée avec NUCYNTA[®] IR qu'avec le placebo :

- **Troubles hématologiques et du système lymphatique** : leucocytose
- **Troubles cardiaques** : palpitations, angine de poitrine
- **Affections de l'oreille et du labyrinthe** : vertiges
- **Troubles oculaires** : vision trouble, troubles visuels, diplopie
- **Troubles gastro-intestinaux** : douleur abdominale, gêne de l'estomac, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, hémorragie rectale, mal de dents
- **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : asthénie, irritabilité, œdème périphérique, douleur thoracique, douleur au point de perfusion, sensation de décontraction, douleur, frissons, syndrome de sevrage médicamenteux, sensation d'état anormal, sensation d'ébriété, sensation d'agitation, réaction locale, trouble de la démarche, affection pseudo-grippale, soif
- **Infections et infestations** : infection urinaire, grippe, sinusite, bronchite, gastro-entérite, gastro-entérite virale, sinusite aiguë, cystite, rhinite, laryngite, infection des voies respiratoires inférieures, infection virale
- **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** : contusion, chute, exsudation de la plaie, entorse musculaire, blessure articulaire, lacération cutanée

- **Investigations** : diminution de la saturation en oxygène, augmentation de la tension artérielle, augmentation du taux sanguin de phosphatase alcaline, élévation du taux de lipase, augmentation du taux sanguin de créatinine, augmentation du taux sanguin de triglycérides, allongement de l'intervalle QT, onde T anormale à l'électrocardiogramme, résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique
- **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : anorexie, goutte, déshydratation, hyperglycémie, hypercholestérolémie
- **Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif** : arthralgie, secousses musculaires, dorsalgie, myalgie, enflure des articulations, tension musculaire, faiblesse musculaire, raideur musculosquelettique, douleur osseuse, sensation de lourdeur
- **Troubles du système nerveux** : léthargie, perturbation de l'attention, hypoesthésie, paresthésie, sédation, dysarthrie, migraine, sensation de brûlure, dyskinésie, céphalées d'origine sinusienne, amnésie, dysgueusie, présyncope, trouble de la mémoire
- **Troubles psychiatriques** : rêves anormaux, humeur euphorique, hallucinations visuelles, désorientation, fiébrilité, agitation, cauchemars, hallucinations, humeur dépressive, symptôme dépressif, trouble du sommeil, dépression, illusion, baisse de la libido, nervosité, labilité affective, dysphorie, hallucination auditive, crise de panique
- **Affections du rein et des voies urinaires** : dysurie, rétention urinaire, hématurie, pollakiurie, nycturie
- **Troubles du système reproducteur et du sein** : dysfonction érectile
- **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinales** : toux, dyspnée, congestion nasale, hypoxie, gêne nasale, congestion sinusale, hoquet, gorge sèche
- **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : urticaire, ampoule, sueurs froides, acné, éruption cutanée prurigineuse
- **Troubles vasculaires** : bouffées de chaleur, hypertension, bouffées congestives, phlébite

Intervalle QT_c chez des volontaires sains : Au cours d'une étude approfondie portant sur l'intervalle QT menée dans des conditions rigoureuses auprès de volontaires sains, il a été démontré que le tapentadol n'a aucun effet cliniquement significatif sur l'intervalle QT_c (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, Innocuité cardiaque).

Une crise convulsive s'est produite chez un volontaire ayant des antécédents convulsifs au cours d'une étude de phase I.

Effets indésirables signalés après la commercialisation

Les effets indésirables signalés dans le cadre du programme de pharmacovigilance sur le tapentadol sont indiqués au tableau 2. Comme ces effets ont été signalés spontanément, dans une population dont la taille est incertaine, il n'est pas toujours possible de procéder à une estimation fiable de leur fréquence ou d'établir une relation de causalité avec la prise du médicament.

Les fréquences indiquées au tableau 2 et déterminées d'après les années-patients de traitement, sont définies en fonction de la convention suivante :

Très fréquents	≥ 1/10
Fréquents	≥ 1/100 et < 1/10
Peu fréquents	≥ 1/1000 et < 1/100
Rares	≥ 1/10 000 et < 1/1000
Très rares	< 1/10 000
Fréquence inconnue	(dont la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles)

Tableau 2: Effets indésirables signalés après la commercialisation du tapentadol

Troubles gastro-intestinaux*Rares*

Diarrhée

Troubles du système immunitaire*Peu fréquents*

Hypersensibilité (y compris les rares cas d'œdème de Quincke, d'anaphylaxie et de choc anaphylactique)

Troubles psychiatriques*Rares*

Hallucinations

Très rares

Crise de panique

Troubles du système nerveux*Peu fréquents*

Céphalées

Troubles cardiaques*Rares*Palpitations

Déficit androgénique

L'utilisation chronique d'opioïdes pourrait exercer une influence sur l'axe hypothalamo-hypophysogonadique, menant à un déficit androgénique qui peut se manifester par une baisse de la libido, une impuissance, une dysfonction érectile, une aménorrhée ou une infertilité. Le lien causal des opioïdes dans le syndrome clinique d'hypogonadisme est inconnu car les divers facteurs de stress médicaux, physiques, psychologiques et de même que ceux liés au style de vie pouvant influencer les taux d'hormones sexuelles n'ont pas été adéquatement contrôlés dans les études menées jusqu'à présent. Les patients ayant des symptômes de déficit androgénique doivent être évalués par des épreuves de laboratoire.

Hypersensibilité

Des cas d'hypersensibilité (p. ex. anaphylaxie, œdème de Quincke, choc anaphylactique), y compris des décès, ont été signalés chez certains patients recevant un traitement par le tapentadol. Les symptômes signalés comprenaient : rougeur cutanée, phlyctènes, éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, constriction du pharynx, dyspnée et respiration sifflante. Le traitement par le tapentadol doit être interrompu si de tels symptômes surviennent. Les patients présentant une hypersensibilité au tapentadol, à l'un des ingrédients de la formulation ou à un composant du contenant ne doivent pas prendre NUCYNTA[®] IR (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypersensibilité**). Consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie pour obtenir la liste complète des ingrédients.

Suicidabilité

Des idées suicidaires ont été signalées après la commercialisation du tapentadol. On n'a pas établi de lien de causalité entre les idées suicidaires et l'exposition au tapentadol d'après les données tirées des essais cliniques et des rapports de pharmacovigilance.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

- La prudence s'impose lors de l'utilisation de NUCYNTA[®] IR (tapentadol à libération immédiate) chez les patients qui prennent en concomitance des médicaments à action centrale précisés ou de l'alcool.
- Il ne faut pas utiliser NUCYNTA[®] IR chez des patients qui prennent en concomitance un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) ou qui ont pris un tel médicament dans les 14 derniers jours.

Aperçu

Le tapentadol est principalement métabolisé par glucuronidation, un système à très grande capacité qui n'est pas facilement saturé, même en cas de maladie. Les concentrations thérapeutiques des médicaments sujets à la glucuronidation étant généralement bien inférieures aux concentrations nécessaires pour une inhibition potentielle de la glucuronidation, le risque d'interactions cliniquement pertinentes entre ces médicaments est généralement faible. Les substances suivantes ont été utilisées dans une série d'études sur les interactions, sans résultat significatif sur le plan clinique : acétaminophène, acide acétylsalicylique, naproxène et probénécide. La pharmacocinétique du tapentadol n'était pas affectée par l'augmentation du pH gastrique ou de la motilité gastro-intestinale sous l'influence respective de l'oméprazole et de la métoclopramide.

La liaison du tapentadol aux protéines plasmatiques est faible (environ 20 %). Par conséquent, la probabilité d'interactions pharmacocinétiques entre les médicaments par déplacement à partir du site de liaison protéique est faible.

Interactions médicament-médicament

Médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450

Les évaluations *in vitro* indiquent que le tapentadol n'inhibe pas et n'induit pas les enzymes du cytochrome P450. Ainsi, il est peu probable qu'il se produise des interactions cliniquement pertinentes médiées par le système du cytochrome P450.

Médicaments qui inhibent ou induisent les enzymes du cytochrome P450

La principale voie du métabolisme du tapentadol est la conjugaison avec l'acide glucuronique pour produire des glucuronides, une voie métabolique à grande capacité. Dans une moindre mesure, le tapentadol est aussi métabolisé en N-desméthyl-tapentadol (13 %) par le CYP2C9 et le CYP2C19, et en hydroxy-tapentadol (2 %) par le CYP2D6, lesquels sont ensuite métabolisés par conjugaison. Étant donné que seule une quantité minimale de tapentadol est métabolisée par la voie oxydative, il est peu probable qu'il y ait des interactions cliniquement pertinentes médiées par le système du cytochrome P450.

Interaction avec les benzodiazépines et les autres dépresseurs du système nerveux central (SNC)

En raison d'effets pharmacologiques additifs, l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (p. ex. autres opioïdes, sédatifs hypnotiques, antidépresseurs, anxiolytiques, tranquillisants, relaxants musculaires, anesthésiques généraux, antipsychotiques, phénothiazines, neuroleptiques, antihistaminiques, antiémétiques et alcool) et de bêtabloquants augmente le risque de dépression respiratoire, de profonde sédation, de coma et de décès. Réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients chez qui les autres options de traitement ne sont pas appropriées. Limiter les doses et les durées de traitement au minimum nécessaire. Suivre étroitement les patients pour déceler

l'apparition de signes de dépression respiratoire et de sédation (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Effets neurologiques**, **Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central (y compris les benzodiazépines et l'alcool)** et **Déficit psychomoteur**). NUCYNTA[®] IR ne doit pas être consommé avec de l'alcool car cette association peut augmenter le risque d'effets secondaires dangereux.

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)

NUCYNTA[®] IR est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent des IMAO ou qui en ont pris au cours des 14 derniers jours en raison du risque d'effets additifs sur les taux de noradrénaline qui pourraient entraîner des événements cardiovasculaires indésirables (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Médicaments associés à un risque de syndrome sérotoninergique

La coadministration de tapentadol avec un agent sérotoninergique, comme un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline, pourrait augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, une affection pouvant menacer le pronostic vital (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Depuis la commercialisation du produit, des cas de syndrome sérotoninergique ont été signalés à la suite de l'utilisation concomitante de tapentadol et de médicaments sérotoninergiques (p. ex. des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine [ISRS] ou de tapentadol avec des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN]). NUCYNTA[®] IR peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique lorsqu'il est utilisé en concomitance avec des médicaments sérotoninergiques tels que les ISRS, les IRSN, et d'autres médicaments sérotoninergiques comme les antidépresseurs tricycliques, les IMAO (y compris le linézolide, le bleu de méthylène et les triptans) et des médicaments qui altèrent le métabolisme de la sérotonine. Le syndrome sérotoninergique peut se produire à des doses comprises dans l'intervalle posologique recommandé (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Utilisation avec des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine**).

Médicaments anticholinergiques

L'utilisation de NUCYNTA[®] IR en concomitance avec des produits anticholinergiques (p. ex. oxybutynine, bromure d'ipratropium, tiotropium, carbamazépine, etc.) peut augmenter le risque de rétention urinaire ou de constipation grave, ce qui peut entraîner un iléus paralytique.

Interactions médicament-aliment

Aucun effet sur la pharmacocinétique de NUCYNTA[®] IR n'a été observé lors de la prise avec un repas riche en matières grasses. Les comprimés NUCYNTA[®] IR peuvent être pris avec ou sans aliments (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, **Pharmacocinétique**, **Effet de la nourriture**).

Interactions médicament-plante médicinale

On n'a pas établi d'interaction entre le médicament et les plantes médicinales.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Aucun effet sur les résultats d'essais de laboratoire n'a été mis en évidence.

Effets du médicament sur le style de vie

La consommation concomitante de boissons alcoolisées est à éviter. En raison de son action agoniste sur les récepteurs mu-opioïdes, NUCYNTA[®] IR pourrait augmenter l'effet sédatif de l'alcool.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

NUCYNTA[®] IR (tapentadol à libération immédiate) ne doit être utilisé que chez les patients pour lesquels les autres options thérapeutiques sont inefficaces ou non tolérées (p. ex., analgésiques non opioïdes).

À avaler entier. Ne pas couper, briser, écraser, mâcher ou dissoudre le comprimé. Ceci peut être dangereux et aboutir à la mort ou vous nuire gravement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Considérations posologiques

NUCYNTA[®] IR (comprimés de tapentadol) doit être utilisé avec prudence dans les 12 heures précédant une intervention chirurgicale et dans les premières 12 à 24 heures post-opératoires (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations périopératoires**). L'efficacité et l'innocuité de NUCYNTA[®] IR ont été étudiées à l'aide de modèles de douleur postopératoire sous contrôle rigoureux. NUCYNTA[®] IR ne doit être administré aux patients opérés qu'une fois que les signes vitaux et la fonction gastro-intestinale sont bien rétablis après l'opération.

NUCYNTA[®] IR n'est pas indiqué pour une administration rectale.

À l'instar de nombreux analgésiques à action centrale, le schéma posologique doit être personnalisé en fonction de la sévérité de la douleur à traiter, des antécédents médicaux du patient, des traitements analgésiques antérieurs et de la capacité à suivre et surveiller le traitement.

Les comprimés NUCYNTA[®] IR doivent être avalés entiers avec suffisamment de liquide.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes :

Les comprimés NUCYNTA[®] IR peuvent être pris avec ou sans aliments (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Effet de la nourriture**).

Patients ne recevant pas d'analgésiques opioïdes au moment de l'instauration du traitement : La posologie orale initiale recommandée de NUCYNTA[®] IR est de 50 mg, 75 mg ou 100 mg toutes les 4 à 6 heures selon l'intensité de la douleur. Le premier jour du traitement, la deuxième dose peut être administrée à compter d'une heure après la première dose, si un soulagement adéquat de la douleur n'est pas obtenu avec la première dose. La dose suivante est de 50 mg, 75 mg ou 100 mg toutes les 4 à 6 heures et doit être ajustée pour obtenir une analgésie optimale avec une tolérabilité acceptable.

Des doses quotidiennes supérieures à 700 mg le premier jour de traitement et à 600 mg les jours suivants n'ont pas été étudiées et ne sont pas recommandées.

Patients recevant des opioïdes au moment de l'instauration du traitement : Lors du passage d'un autre opioïde à NUCYNTA[®] IR et de la détermination de la dose initiale, la nature de la médication antérieure, de son mode d'administration et de la dose quotidienne moyenne doivent être prises en considération.

Passage entre NUCYNTA[®] IR et NUCYNTA[®] CR

Les données cliniques indiquent que la dose de NUCYNTA[®] IR peut être ajustée pour obtenir une analgésie optimale avec une tolérabilité acceptable. Une fois que la posologie quotidienne est stable, les patients recevant NUCYNTA[®] IR peuvent passer directement à une dose quotidienne totale approximativement équivalente de NUCYNTA[®] CR, et vice-versa, si nécessaire, avec une efficacité équivalente.

Arrêt du traitement

Un sevrage graduel de toute préparation de tapentadol peut être effectué chez les patients sous traitement prolongé si ce dernier n'est plus nécessaire pour le soulagement de la douleur. Des symptômes de sevrage légers à modérés pourraient survenir après l'arrêt brusque du traitement par le tapentadol. L'expérience clinique laisse penser qu'il est possible de pallier aux symptômes de sevrage en réinstaurant un traitement opioïde que l'on arrêtera en réduisant graduellement les doses et en instituant un traitement symptomatique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Symptômes de sevrage** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Patients atteints d'insuffisance hépatique :

Aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique**).

Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de NUCYNTA[®] IR aux patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. Chez ces patients, le traitement par NUCYNTA[®] IR doit être instauré à raison de 50 mg et ne doit pas être administré plus d'une fois toutes les 8 heures (maximum de trois doses en 24 heures). La poursuite du traitement, qui peut comprendre un ajustement de la dose, doit refléter le maintien de l'analgésie avec une tolérabilité acceptable (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique**).

NUCYNTA[®] IR n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Par conséquent, son emploi dans cette population est contre-indiqué.

Patients atteints d'insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale**).

NUCYNTA[®] IR n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère dans le cadre d'études contrôlées sur l'efficacité. L'emploi de ce médicament dans cette population est contre-indiqué.

Gériatrie :

En général, les recommandations posologiques pour les patients âgés dont les fonctions rénale et hépatique sont normales sont les mêmes que pour les adultes plus jeunes dont les fonctions rénale et hépatique sont normales. Pour les patients âgés plus sensibles aux effets des opioïdes et plus susceptibles de présenter une baisse des fonctions rénale et hépatique, il faut envisager d'instaurer le traitement aux doses recommandées

les plus faibles.

Des cas de dépression respiratoire sont survenus chez des personnes âgées ayant reçu de fortes doses initiales d'opioïdes alors qu'elles n'étaient pas tolérantes aux opioïdes ou lorsque les opioïdes ont été administrés en concomitance avec d'autres médicaments pouvant causer une dépression respiratoire. Le traitement par NUCYNTA[®] IR doit être initié avec une faible dose, laquelle pourra être progressivement ajustée jusqu'à l'obtention de l'effet désiré (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Administration concomitante de médicaments non opioïdes :

Si un analgésique non opioïde est administré, le traitement peut se poursuivre. Si l'administration du médicament non opioïde est interrompue, il faut envisager d'augmenter la dose de l'opioïde pour compenser les effets de l'analgésique non opioïde. NUCYNTA[®] IR peut être utilisé en toute sécurité en même temps que les doses habituelles d'autres analgésiques non opioïdes.

Ajustement posologique :

L'ajustement posologique est la clé de la réussite d'un traitement par des analgésiques opioïdes. **Pour optimiser adéquatement la dose aboutissant à l'atténuation de la douleur du patient, il faut viser l'administration de la dose la plus faible qui permettra d'atteindre l'objectif global du traitement, soit un soulagement satisfaisant de la douleur accompagné d'effets secondaires acceptables.**

L'ajustement de la dose doit s'effectuer en fonction de la réponse clinique du patient.

Ajustement ou réduction de la dose :

La dépendance physique avec ou sans dépendance psychologique se manifeste généralement lors de l'administration chronique d'opioïdes, notamment NUCYNTA[®] IR. Des syndromes de sevrage (abstinence) peuvent survenir à la suite de l'arrêt brusque du traitement. Ces symptômes peuvent comprendre : douleurs musculaires, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, écoulement nasal, éternuements, tremblements ou frissons, crampes abdominales, tachycardie, troubles du sommeil, augmentation inhabituelle de la transpiration, palpitations, fièvre inexplicée, faiblesse et bâillements.

Chez les patients qui suivent un traitement prolongé, il faut réduire progressivement la prise du médicament, si ce dernier n'est plus nécessaire pour contrôler la douleur. Chez les patients qui suivent un traitement approprié avec des analgésiques opioïdes et chez qui on réduit progressivement l'administration du médicament, ces symptômes sont habituellement légers (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Élimination

NUCYNTA[®] IR doit être conservé en lieu sûr, hors de la vue et de la portée des enfants, avant, pendant et après son utilisation. NUCYNTA[®] IR ne doit pas être pris devant des enfants, car ils pourraient tenter de faire la même chose.

NUCYNTA[®] IR **ne doit jamais être jeté aux ordures ménagères**. Il est recommandé de se débarrasser du médicament par l'entremise des programmes de récupération offerts dans les pharmacies. Les comprimés de NUCYNTA[®] IR inutilisés ou périmés doivent être éliminés dès qu'ils ne servent plus afin de prévenir les expositions accidentelles au produit (notamment chez les enfants et les animaux de compagnie). S'il faut temporairement conserver le médicament avant de l'éliminer, on peut s'adresser à la pharmacie pour obtenir un contenant scellé à l'épreuve des enfants, par exemple un contenant à déchets biologiques ou une boîte à médicaments verrouillable.

Dose oubliée

Il faut aviser les patients de ne pas prendre de comprimés supplémentaires ni de doubler la dose pour compenser une dose oubliée. NUCYNTA[®] IR doit être pris environ toutes les 4 à 6 heures.

Administration

Les comprimés NUCYNTA[®] IR doivent être avalés entiers avec suffisamment de liquide.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Expérience chez l'être humain

Les cas de surdosage avec NUCYNTA[®] IR (tapentadol à libération immédiate) sont très limités. Les données précliniques laissent entendre que des symptômes semblables à ceux observés avec d'autres analgésiques à action centrale ayant un effet agoniste au niveau des récepteurs mu-opioïdes sont à prévoir en cas d'intoxication par le tapentadol. En principe, les manifestations cliniques d'un surdosage d'opioïdes sont le myosis, les vomissements, le collapsus cardiovasculaire, les troubles de l'état de conscience allant jusqu'au coma, les convulsions et la dépression respiratoire allant jusqu'à l'arrêt respiratoire.

Prise en charge du surdosage

La prise en charge d'un surdosage doit se focaliser sur le traitement des symptômes d'agonisme des récepteurs mu-opioïdes. Si un surdosage avec NUCYNTA[®] IR est soupçonné, il est primordial de dégager les voies aériennes et d'instaurer une ventilation assistée ou contrôlée.

Les antagonistes opioïdes purs, comme la naloxone, sont des antidotes spécifiques à la dépression respiratoire résultant d'un surdosage d'opioïdes. La dépression respiratoire résultant d'un surdosage peut durer plus longtemps que l'action de l'antagoniste opioïde. L'administration d'un antagoniste opioïde ne vient pas se substituer à la surveillance continue des voies respiratoires, de la respiration et de la circulation après un surdosage d'opioïdes. Si la réponse à l'antagoniste opioïde est sous-optimale ou qu'elle est de courte durée, il faut administrer un autre antagoniste conformément aux directives du fabricant de celui-ci. Le surdosage par la naloxone a été associé à des crises convulsives.

Une décontamination gastro-intestinale peut être envisagée pour éliminer le médicament non absorbé. La décontamination gastro-intestinale par du charbon actif ou par lavage gastrique peut être envisagée dans les deux heures qui suivent la prise. Avant de tenter une décontamination gastro-intestinale, il faut dégager les voies aériennes.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Le tapentadol est un analgésique à action centrale synthétique. Bien que son mécanisme d'action exact ne soit pas connu, son efficacité analgésique serait due à son action agoniste sur les récepteurs mu-opioïdes et à l'inhibition du recaptage de la noradrénaline.

Pharmacodynamie

Le tapentadol est une molécule 3-[(1R,2R)-3-(diméthylamino)-1-éthyl-2-méthylpropyl]phénol novatrice ayant un double mécanisme d'action, soit l'agonisme des récepteurs mu-opioïdes et l'inhibition du recaptage de la noradrénaline. Il est 18 fois moins puissant que la morphine au niveau de la liaison au récepteur mu-opioïde humain et de deux à trois fois moins puissant dans la production d'une analgésie dans les modèles animaux. Il a été démontré que le tapentadol inhibait le recaptage de la noradrénaline dans le cerveau de rats, entraînant ainsi une augmentation des concentrations de noradrénaline. Dans les modèles précliniques, l'activité analgésique du tapentadol attribuable à son action agoniste sur les récepteurs mu-opioïdes peut être antagonisée par des antagonistes sélectifs des récepteurs mu-opioïdes (telle la naloxone), tandis que l'inhibition du recaptage de la noradrénaline est sensible aux modulateurs de la noradrénaline. Le tapentadol exerce ses effets analgésiques sans métabolite pharmacologiquement actif.

Système nerveux central :

NUCYNTA[®] IR produit une dépression respiratoire en agissant directement sur les centres respiratoires du tronc cérébral. La dépression respiratoire est attribuable tant à une baisse de la réponse des centres du tronc cérébral à une augmentation de la pression de CO₂ qu'à une baisse de la réponse à la stimulation électrique.

NUCYNTA[®] IR réduit le réflexe de la toux en agissant directement sur le centre de la toux situé dans la bulbe rachidien. Des effets antitussifs peuvent survenir à des doses inférieures à celles généralement nécessaires pour obtenir une analgésie.

Le tapentadol cause un myosis, même dans l'obscurité la plus complète. Les micropupilles constituent un signe de surdose aux opioïdes, mais ne sont pas pathognomoniques (p. ex., des lésions pontiques d'origine hémorragique ou ischémique peuvent produire une manifestation similaire). Il est possible d'observer une mydriase marquée, plutôt qu'un myosis, avec de l'hypoxie, dans le contexte d'une surdose de tapentadol.

Tractus gastro-intestinal et autres muscles lisses :

NUCYNTA[®] IR cause une réduction du transit intestinal associé à une augmentation du tonus des muscles lisses dans l'antre de l'estomac et du duodénum. La digestion des aliments dans l'intestin grêle est retardée, et le péristaltisme est réduit. Les ondes péristaltiques du colon sont réduites, tandis que le tonus peut augmenter jusqu'à se créer des spasmes, ce qui entraîne la constipation. Parmi les autres effets induits par les opioïdes, on compte la diminution des sécrétions gastriques, biliaires et pancréatiques, le spasme du sphincter d'Oddi et une hausse transitoire de l'amylase sérique.

Système cardiovasculaire :

NUCYNTA[®] IR peut induire une libération d'histamine avec ou sans vasodilatation périphérique. Les manifestations d'une sécrétion d'histamine et/ou d'une vasodilatation périphérique peuvent comprendre un prurit, des bouffées vasomotrices, des yeux rouges, une hyperhidrose et/ou une hypotension orthostatique.

Système endocrinien :

Les opioïdes peuvent influencer l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien ou l'axe gonadotrope. Certains changements peuvent être observés comme une augmentation de la prolactine sérique et une diminution du cortisol et de la testostérone plasmatiques. Des signes et des symptômes cliniques pourraient se manifester en raison de ces changements hormonaux.

Système immunitaire :

Les études menées sur les animaux et *in vitro* indiquent que les opioïdes exercent divers effets sur les fonctions immunitaires, selon le contexte dans lequel ils sont utilisés. Toutefois, la portée clinique de ces observations est inconnue.

Études pharmacologiques sur l'innocuité clinique

Innocuité cardiaque

Étude approfondie sur l'intervalle QT :

Dans une étude à plan croisé, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo et par comparateur actif, des sujets sains (n = 61-63) ont reçu cinq doses consécutives de 100 mg de NUCYNTA[®] IR (tapentadol à libération immédiate) toutes les 6 heures, de 150 mg de NUCYNTA[®] IR toutes les 6 heures, un placebo et une dose orale unique de moxifloxacine. Aux doses étudiées, qui ont produit des valeurs moyenne \pm ÉT de la C_{max} à l'état d'équilibre de $129 \pm 42,0$ ng/ml pour la dose de 100 mg toutes les 6 heures et de $197 \pm 89,1$ ng/ml pour la dose de 150 mg toutes les 6 heures, NUCYNTA[®] IR n'a eu aucun effet significatif sur l'intervalle QT_c, l'intervalle PR ou la durée du complexe QRS.

Évaluation dans les essais cliniques de phases II et III :

Dans les études de phases II et III à doses multiples, les valeurs moyennes de la tension artérielle étaient semblables entre le tapentadol et le placebo pendant une période allant jusqu'à trois mois, mais la fréquence des cas de variations cliniquement significatives de la tension artérielle (tension artérielle augmentée ou diminuée, hypertension ou hypotension) était plus élevée chez les patients traités avec le tapentadol. Lors d'une évaluation objective et centralisée des électrocardiogrammes (ECG) réalisés au cours d'études cliniques de phase II et III, le tapentadol n'a montré aucun effet cliniquement significatif sur l'intervalle QT_c.

Dépendance

La probabilité de présenter une tolérance ou un syndrome de sevrage augmente avec la durée du traitement opioïde continu. Les symptômes de sevrage comprenaient : nausées, diarrhée, insomnie, transpiration, anxiété, arthralgie et frissons. Les symptômes de sevrage peuvent être réduits en diminuant progressivement la dose.

Dans une étude randomisée, ouverte, à groupes parallèles sur l'innocuité, NUCYNTA[®] CR a permis de maintenir des scores d'analgésie stables durant les 12 mois de l'étude avec une dose quotidienne totale moyenne stable, ce qui indique une absence de tolérance acquise dans l'intervalle thérapeutique de 50 à 250 mg deux fois par jour. Dans une autre étude clinique menée auprès de patients souffrant de douleur neuropathique (données sur l'innocuité seulement), les patients sont passés par une période de trois semaines d'ajustement posologique permettant d'atteindre la dose thérapeutique optimale, puis ont été randomisés pour recevoir le placebo ou continuer de prendre la même dose fixe de NUCYNTA[®] CR (100 à 250 mg) durant 12 semaines pendant la période d'entretien. Une analgésie stable a été maintenue; aucun signe de tolérance à NUCYNTA[®] CR n'a été relevé, ni sur une période de 15 semaines à dose fixe, ni sur une période d'un an à posologie souple.

Au cours d'une étude randomisée contrôlée par comparateur actif, NUCYNTA[®] IR a été administré toutes les 4 à 6 heures à des sujets souffrant de lombalgie ou de douleur au genou ou à la hanche liée à l'arthrose (présente depuis au moins trois mois). L'objectif principal de cette étude était d'évaluer le profil d'innocuité de NUCYNTA[®] IR à des doses flexibles de 50 mg ou 100 mg prises toutes les 4 à 6 heures au besoin (dose quotidienne totale maximale de 600 mg) pendant 90 jours en comparaison avec un puissant analgésique mu-opioïde fréquemment utilisé. Pour les patients traités par NUCYNTA[®] IR, l'incidence d'événements indésirables entraînant l'interruption du traitement était de 20,2 % chez les patients qui ne prenaient pas d'opioïdes au moment de l'instauration du traitement et de 21,3 % chez ceux qui en prenaient déjà (défini comme l'utilisation d'analgésiques opioïdes au moins 5 jours par semaine au cours des 30 jours précédents). Pour les patients traités par le puissant comparateur opioïde, l'incidence d'événements indésirables entraînant l'interruption du traitement était de 36,4 % chez les patients qui ne prenaient pas d'opioïdes au moment de l'instauration du traitement et de 24,4 % chez ceux qui en prenaient déjà. NUCYNTA[®] IR était associé à une meilleure tolérabilité gastro-intestinale (p. ex., en ce qui a trait aux nausées, aux vomissements et à la constipation) que le puissant comparateur opioïde. NUCYNTA[®] IR était généralement bien toléré avec un profil d'innocuité correspondant à ses actions moléculaires. Des symptômes de sevrage modérés ont été observés chez 0,3 % des patients qui ont brusquement arrêté de prendre NUCYNTA[®] IR, alors que 17 % ont présenté des symptômes de sevrage légers.

Pharmacocinétique

Absorption :

La biodisponibilité absolue moyenne après l'administration à jeun d'une dose unique de tapentadol est d'environ 32 % en raison d'un métabolisme de premier passage intensif.

Les concentrations sériques maximales de tapentadol sont habituellement observées environ 1,25 heure après l'administration des comprimés NUCYNTA[®] IR. Des augmentations de la C_{max} et de l'ASC du tapentadol proportionnelles à la dose ont été observées après l'administration de comprimés NUCYNTA[®] IR à des doses se situant dans l'intervalle thérapeutique oral.

Une étude à doses multiples (toutes les 6 heures) de 75 à 175 mg de NUCYNTA[®] IR a démontré un coefficient d'accumulation entre 1,4 et 1,7 pour la molécule mère et entre 1,7 et 2,0 pour le principal métabolite tapentadol-O-glucuronide (principalement déterminé par l'intervalle posologique et la demi-vie apparente du tapentadol et de son métabolite).

Effet de la nourriture :

L'ASC et la C_{max} ont augmenté respectivement de 25 % et de 16 % lorsque les comprimés NUCYNTA[®] IR étaient administrés après un déjeuner hypercalorique riche en graisses. Les études cliniques de phase III ont été menées sans restriction quant à l'ingestion de nourriture. NUCYNTA[®] IR peut être pris avec ou sans aliments.

Distribution :

Le tapentadol est largement distribué dans tout l'organisme. Après une administration intraveineuse, le volume de distribution (V_z) du tapentadol est de 540 ± 98 litres. La liaison aux protéines plasmatiques est faible et correspond à environ 20 %.

Métabolisme et élimination :

Chez l'être humain, le métabolisme du tapentadol est élevé. Environ 97 % de la molécule mère est métabolisée. Le tapentadol passe principalement par un métabolisme de phase 2, et seule une petite partie

subit une métabolisation oxydative de phase 1. La principale voie métabolique du tapentadol est la conjugaison avec l'acide glucuronique pour produire des glucuronides. Après l'administration orale, environ 70 % de la dose (55 % d'O-glucuronide et 15 % de sulfate de tapentadol) est excrétée dans l'urine sous forme conjuguée. Un total de 3 % du médicament était excrété dans l'urine sous forme inchangée. Le tapentadol est aussi métabolisé en N-desméthyl tapentadol (13 %) par le CYP2C9 et le CYP2C19, et en hydroxy tapentadol (2 %) par le CYP2D6, lesquels subissent une métabolisation supplémentaire par conjugaison. Par conséquent, le métabolisme du médicament médié par le système du cytochrome P450 est moins important que la conjugaison de phase 2.

Aucun des métabolites ne contribue à l'activité analgésique.

Le tapentadol à LI et ses métabolites sont excrétés presque exclusivement (à 99 %) par les reins. La demi-vie terminale après administration par voie orale est en moyenne (\pm écart-type) de 4,3 (\pm 0,8) heures et la clairance apparente (CL/F) est en moyenne de 4 470 (\pm 1 519) ml/min pour toutes les doses de tapentadol à LI. La clairance sérique totale du tapentadol après administration intraveineuse est de 1 530 \pm 177 ml/min.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie (< 18 ans) : Le profil pharmacocinétique du tapentadol chez les enfants n'a pas été évalué. Aucune étude clinique n'a été menée sur NUCYNTA[®] IR chez les enfants. Les individus de moins de 18 ans ne doivent pas prendre NUCYNTA[®] IR.

Gériatrie (\geq 65 ans) : L'exposition moyenne (ASC) au tapentadol était semblable chez les sujets âgés (\geq 65 ans) et les jeunes adultes, avec une C_{\max} moyenne plus basse de 16 % dans le groupe de sujets âgés comparativement aux jeunes adultes. Les patients âgés étant plus sensibles aux effets des opioïdes et plus susceptibles de présenter une baisse des fonctions rénale et hépatique, il faut faire preuve de prudence dans le choix de la dose à administrer.

Sexe : Le sexe n'a pas été identifié comme une covariable statistiquement significative dans l'analyse pharmacocinétique de population sur le tapentadol.

Race : Aucun effet statistiquement significatif de la race sur les paramètres pharmacocinétiques n'a été identifié.

Insuffisance hépatique : L'administration du tapentadol chez les sujets dont la fonction hépatique était altérée a entraîné une augmentation de l'exposition au tapentadol et des taux sériques de tapentadol comparativement à ceux qui avaient une fonction hépatique normale. Le rapport des paramètres pharmacocinétiques du tapentadol pour les groupes ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée comparativement au groupe ayant une fonction hépatique normale était respectivement de 1,7 et de 4,2 pour l'ASC, de 1,4 et de 2,5 pour la C_{\max} et de 1,2 et 1,4 pour le $t_{1/2}$. Le taux de formation de tapentadol-O-glucuronide était inférieur chez les sujets présentant une insuffisance hépatique plus sévère (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Insuffisance rénale : L'ASC et la C_{\max} du tapentadol étaient comparables chez les sujets ayant différents degrés d'insuffisance rénale (d'une fonction rénale normale à une insuffisance rénale sévère). Par contre, une exposition accrue (ASC) au tapentadol-O-glucuronide a été observée avec des degrés croissants d'insuffisance rénale. Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère, l'ASC du

tapentadol-O-glucuronide était respectivement 1,5, 2,5 et 5,5 fois plus élevée que chez les sujets dont la fonction rénale était normale (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Polymorphisme génétique : Le tapentadol est principalement éliminé par glucuronidation par plusieurs isoenzymes uridine-diphosphate-glucuronyl transférases. Bien qu'il n'y ait pas de données directes sur l'incidence de la variation génétique d'isoenzymes seuls sur la pharmacocinétique du tapentadol ou de son métabolite glucuronide, un tel effet n'est pas attendu. En raison de la faible contribution du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP2D6 sur le métabolisme du tapentadol, une contribution d'un polymorphisme génétique de ces enzymes à la variabilité dans la pharmacocinétique du tapentadol n'est pas attendue.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les comprimés NUCYNTA[®] IR doivent être conservés à une température de 15 à 30 °C.

Gardez NUCYNTA[®] IR hors de la vue et de la portée des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés NUCYNTA[®] IR renferment du tapentadol (sous la forme de chlorhydrate de tapentadol) comme ingrédient médicamenteux et sont offerts en doses de 50 mg, 75 mg et 100 mg de tapentadol en flacons de 100 comprimés, comme suit :

Comprimé de 50 mg : Comprimé jaune, rond, biconvexe, pelliculé et portant l'inscription « O-M » d'un côté et « 50 » de l'autre côté.

Comprimé de 75 mg : Comprimé jaune-orange, rond, biconvexe, pelliculé et portant l'inscription « O-M » d'un côté et « 75 » de l'autre côté.

Comprimé de 100 mg : Comprimé orange, rond, biconvexe, pelliculé et portant l'inscription « O-M » d'un côté et « 100 » de l'autre côté.

Composition :

Noyau : Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, monohydrate de lactose, povidone (K29 à K32), stéarate de magnésium. ,

Pellicule : Alcool polyvinylique, dioxyde de titane laque d'aluminium D&C jaune n° 10 (50 et 75 mg seulement), laque d'aluminium FD&C jaune n° 6 (tous les comprimés), polyéthylène glycol, talc.

Conditionnement :

Flacons de 100 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

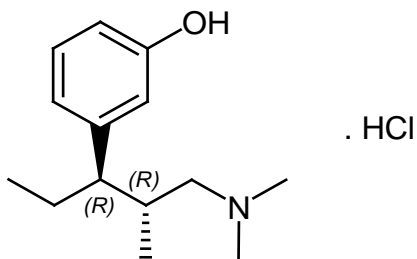
Dénomination commune : chlorhydrate de tapentadol

Nom chimique : chlorhydrate de 3-[(1*R*,2*R*)-3-(diméthylamino)-1-éthyl-2-méthylpropyl]phénol.

Formule moléculaire et poids moléculaire :

La formule moléculaire est $C_{14}H_{23}NO \cdot HCl$. Le poids moléculaire du chlorhydrate de tapentadol est de 257,80; le poids moléculaire du tapentadol base est de 221,34.

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le chlorhydrate de tapentadol est une poudre blanche à blanchâtre. Le chlorhydrate de tapentadol est très soluble dans l'eau, l'acide chlorhydrique à 0,1 N et le liquide intestinal simulé, soluble dans l'éthanol, peu soluble dans le méthanol et très peu soluble dans le 2-propanol. Son point de fusion se situe entre 204 et 210 °C. La valeur du coefficient de partage n-octanol:eau (logP) est de 2,89. Les valeurs pKa sont de 9,36 et 10,37.

ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité et l'innocuité de NUCYNTA[®] IR (tapentadol à libération immédiate) ont été établies dans le cadre de deux études menées auprès de patients souffrant de douleurs aiguës d'intensité modérée à sévère. Ces études étaient randomisées, à double insu, contrôlées par placebo et par comparateur actif et portaient sur le soulagement de la douleur postopératoire, l'une chez des patients à la suite d'une exostosectomie et l'autre chez des patientes souffrant de douleur à la suite d'une hystérectomie abdominale. Une autre étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo et par comparateur actif a été menée auprès de patients souffrant de douleur liée à une maladie articulaire dégénérative en phase terminale de la hanche ou du genou dans les 10 jours précédant une arthroplastie de remplacement planifiée. Une étude croisée à double insu a aussi été menée afin d'évaluer la possibilité de faire passer des sujets ayant une lombalgie d'intensité modérée à sévère dont la dose a été ajustée pour obtenir une efficacité et une tolérabilité stables, de NUCYNTA[®] IR (50 mg, 75 mg ou 100 mg toutes les 4 à 6 heures) à NUCYNTA[®] CR (100 mg, 150 mg, 200 mg ou 250 mg deux fois par jour), tout en maintenant une efficacité comparable.

Données démographiques et méthodologie des essais

Tableau 3 : Résumé des données démographiques des patients dans les essais cliniques portant sur des indications précises

Étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude traités (n = nombre)	Âge moyen (fourchette)	Sexe
NUCYNTA[®] IR					
PAI-3003/ KF32 Douleur postopératoire à la suite d'une exostosectomie	Étude randomisée, à double insu, à groupes parallèles; contrôlée par placebo et par comparateur actif	Dose orale fixe toutes les 4 à 6 heures durant 72 heures avec la possibilité d'une deuxième dose précoce au jour 1 Groupes de traitement : NUCYNTA [®] IR : 50 mg, 75 mg ou 100 mg; oxycodone à LI : 15 mg; placebo	n = 602	46 ans (18-77 ans)	M : 77 F : 525
PAI-3016/ KF 35 Douleur postopératoire à la suite d'une hystérectomie abdominale	Étude randomisée, à double insu, à groupes parallèles; contrôlée par placebo et par comparateur actif	Dose orale fixe toutes les 4 à 6 heures durant 72 heures avec une option pour une deuxième dose précoce au jour 1 Groupes de traitement : NUCYNTA [®] IR : 50 mg, 75 mg ou 100 mg; morphine à LI à 20 mg; placebo	n = 854	47,5 ans (28-78 ans)	M : 0 F : 854
PAI-3002/ KF33 Arthrose terminale, chirurgie dans 10 jours	Étude randomisée, à double insu, à groupes parallèles; contrôlée par placebo et par comparateur actif	Dose orale fixe toutes les 4 à 6 heures durant 10 jours Groupes de traitement : NUCYNTA [®] IR : 50 mg ou 75 mg; oxycodone à LI : 10 mg; placebo	n = 666	61,2 ans (20-79 ans)	M : 338 F : 328
NUCYNTA[®] IR et NUCYNTA[®] CR					
PAI-3019/ KF39 Lombalgie chronique	Étude randomisée, croisée à double insu, croisée de deux phases	Période d'ajustement posologique (ajustement posologique de trois semaines pour obtenir une efficacité et une tolérabilité optimale) :	n = 116 (ouverte) n = 87 (pour l'innocuité pendant le	53,6 ans (21-88 ans)	M : 51 F : 65

Étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude traités (n = nombre)	Âge moyen (fourchette)	Sexe
		<p>NUCYNTA[®] IR à 50 mg, 75 mg ou 100 mg toutes les 4 à 6 heures.</p> <p>Phase à double insu (deux phases avec permutation de 14 jours) : NUCYNTA[®] IR à 50 mg, 75 mg ou 100 mg toutes les 4 à 6 heures à la dose obtenue lors de l'ajustement posologique;</p> <p>NUCYNTA[®] CR à 100 mg, 150 mg, 200 mg ou 250 mg b.i.d. à la même dose quotidienne totale que NUCYNTA[®] IR</p>	<p>traitement à double insu) n = 60 (selon le protocole pour la non-infériorité)</p>		

Modèle de douleur liée à l'exostosectomie

PAI-3003/ KF 32

Il s'agissait d'une étude à doses multiples, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo et par comparateur actif, à groupes parallèles visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de NUCYNTA[®] IR 50 mg, 75 mg et 100 mg administré toutes les 4 à 6 heures durant 72 heures à des patients souffrant de douleur aiguë d'intensité modérée à sévère à la suite d'une exostosectomie unilatérale au premier métatarse, suivie d'une période ouverte optionnelle de 9 jours avec NUCYNTA[®] IR 50 mg ou 100 mg. Un total de 603 patients admissibles à l'étude avec un score de douleur initial ≥ 4 sur une échelle d'évaluation numérique (EEN) de 11 points allant de 0 à 10 ont été randomisés dans l'un des cinq groupes de traitement selon un rapport de 1:1:1:1:1 et 602 patients ont été traités. Les patients pouvaient prendre une deuxième dose du médicament à l'étude une heure après la première dose du jour 1 de l'étude et les doses suivantes toutes les 4 à 6 heures. Si des analgésiques de secours étaient nécessaires, les patients étaient retirés de l'étude pour manque d'efficacité.

Les sujets étaient âgés de 18 à 77 ans, inclusivement. Les sujets étaient répartis équitablement dans les groupes de traitement selon les caractéristiques démographiques et de référence. La plupart des sujets étaient de race blanche (55 %), hispanique (22 %) ou noire (20 %). La plupart des sujets dans tous les groupes de traitement étaient des femmes (87 %) âgées de moins de 65 ans (94 %). Le score médian d'intensité de la douleur au début de l'étude était de 7,0 dans tous les groupes; le score moyen de la douleur au début de l'étude allait de 6,9 pour le groupe placebo et les groupes NUCYNTA[®] IR 100 mg à 7,2 pour le groupe NUCYNTA[®] IR 50 mg.

Le critère primaire d'évaluation de l'efficacité était la somme des différences entre les scores d'intensité de la douleur au cours des 48 premières heures (SPID₄₈) par rapport au placebo. À chaque dose, NUCYNTA[®] IR procurait un plus grand soulagement de la douleur par rapport au placebo d'après les valeurs de la SPID₄₈ ajustées pour des comparaisons multiples. Les proportions de patients qui présentant une réduction de l'intensité de la douleur à 48 heures de 30 % ou plus étaient de 40,0 % pour le placebo, 64,7 % pour NUCYNTA[®] IR 50 mg, 68,3 % pour NUCYNTA[®] IR 75 mg et 78,8 % pour NUCYNTA[®] IR 100 mg.

Modèle de douleur liée à l'hystérectomie

PAI-3016/ KF35

Il s'agissait d'une étude multicentrique, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo et par comparateur actif, à groupes parallèles portant sur des patientes hospitalisées et évaluant l'efficacité, l'innocuité et la pharmacocinétique de doses multiples de 50 mg, 75 mg et 100 mg de NUCYNTA[®] IR pour le soulagement de la douleur postopératoire d'intensité modérée à sévère à la suite d'une hystérectomie abdominale. Les sujets prenaient le tapentadol à libération immédiate toutes les 4 à 6 heures pendant 3 jours (avec la possibilité de prendre une deuxième dose dès une heure mais pas plus de 6 heures après la prise de la première dose du médicament à l'étude). Pour être admissibles à l'étude, les patientes devaient présenter un score d'intensité de la douleur d'au moins 4 à l'EEN d'intensité de la douleur de 11 points (0 à 10) et au moins une douleur modérée à l'échelle d'évaluation verbale (EEV) dans les 30 minutes avant la randomisation. L'utilisation de tout autre médicament analgésique au cours de la phase de traitement à double insu entraînait le retrait des sujets de l'étude pour manque d'efficacité. La variable principale était la SPID₂₄ selon l'EEN.

Les données démographiques des groupes de traitement étaient semblables. Les sujets traités étaient âgés en moyenne de 47,5 ans, dont 98,4 % avaient moins de 65 ans; l'âge allait de 28 à 78 ans. Pour la population en intention de traiter, le score moyen d'intensité de la douleur au départ selon l'EEN de 11 points était semblable pour tous les groupes de traitement, variant entre 5,1 et 5,2.

La variable principale de l'efficacité pour cet essai était la SPID₂₄, calculée en fonction de la date et de l'heure de la première dose.

NUCYNTA[®] IR 50 mg, 75 mg et 100 mg ont montré des améliorations statistiquement significatives dans le soulagement de la douleur par rapport au placebo pour le critère principal d'évaluation, ajusté aux fins de comparaisons multiples. Le taux de répondants présentant une réduction d'au moins 30 % à 24 heures était de 53,6 % pour le placebo, de 71,2 % pour NUCYNTA[®] IR 50 mg, de 72,5 % pour NUCYNTA[®] IR 75 mg et de 73,3 % pour NUCYNTA[®] IR 100 mg.

Douleur liée à l'arthrose terminale avant une arthroplastie de remplacement

PAI-3002/KF 33

Cette étude à doses multiples, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo et par comparateur actif et à groupes parallèles a évalué l'efficacité et l'innocuité de NUCYNTA[®] IR 50 mg et 75 mg administrés toutes les 4 à 6 heures durant les heures d'éveil à des patients âgés de 20 à 79 ans, souffrant de douleur d'intensité modérée à sévère liée à l'arthrose terminale de la hanche ou du genou, en attente d'une arthroplastie de remplacement dans 10 jours. L'intensité de la douleur était définie comme un score moyen de la douleur sur 3 jours ≥ 5 sur une échelle d'intensité de la douleur de 11 points, allant de 0 à 10. Les scores de douleur étaient déterminés deux fois par jour afin d'évaluer la douleur ressentie par le patient au cours des 12 heures précédentes. Les patients étaient autorisés à poursuivre tout au long de l'étude un traitement analgésique non opioïde dont le schéma était stable avant la sélection. Dans les groupes de traitement par NUCYNTA[®] IR et le groupe placebo, 83 % des patients prenaient de tels analgésiques pendant l'étude. Le groupe de traitement à 75 mg recevait une dose de 50 mg la première journée de l'étude, suivi de 75 mg pour les neuf jours restants. Les patients ayant besoin d'analgésiques de secours autres que le médicament à l'étude étaient retirés de l'étude pour manque d'efficacité.

L'efficacité a été évaluée en comparant la somme des différences entre les scores d'intensité de la douleur (SPID) par rapport au placebo au cours des cinq premiers jours du traitement. NUCYNTA[®] IR 50 mg et 75 mg ont procuré un soulagement de la douleur par rapport au placebo d'après la SPID sur 5 jours ($p < 0,001$ pour les deux groupes de traitement par NUCYNTA[®] IR, ajustés aux fins de comparaisons multiples). Le taux de répondants présentant une réduction de la douleur d'au moins 30 % était de 30,2 % pour le placebo, 43,1 % pour NUCYNTA[®] IR 50 mg et 41,0 % pour NUCYNTA[®] IR 75 mg.

Étude sur la conversion des doses de NUCYNTA[®] IR et de NUCYNTA[®] CR dans un modèle de lombalgie

PAI-3019/KF39

L'étude PAI-3019/KF39 était une étude randomisée, multicentrique, à double insu, à plan croisé de deux périodes visant à établir l'équivalence posologique et la conversion directe entre NUCYNTA[®] IR et NUCYNTA[®] CR chez les sujets souffrant de lombalgie d'intensité modérée à sévère. Les sujets étaient soumis à un ajustement ouvert pour obtenir une dose optimale de NUCYNTA[®] IR (50 mg, 75 mg ou 100 mg toutes les 4 heures ou 6 heures, avec une dose quotidienne totale maximale de 500 mg) pendant 21 jours. Cela était suivi de deux périodes de permutation à double insu et à dose fixe (utilisant la dose quotidienne totale administrée soit de NUCYNTA[®] IR soit de NUCYNTA[®] CR au cours de la phase d'ajustement), chacune d'une durée de 14 jours. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité, déterminé au moyen d'un test de non-infériorité, était le score moyen d'intensité de la douleur au cours des 3 derniers jours de chaque phase de traitement à double insu, mesuré deux fois par jour à l'aide de l'EEN de 11 points.

Un total de 116 sujets étaient inscrits à la phase d'ajustement ouverte, 88 étaient randomisés, 87 étaient inclus dans la population de l'analyse à double insu de l'innocuité et 60 étaient inclus dans la population de l'analyse selon le protocole. Pour les patients de la population de l'analyse de l'innocuité ouverte, l'âge médian était de 53,0 ans (fourchette de 21 à 88) et la majorité des sujets étaient des femmes (56 %), de race blanche (77,6 %) et âgées de moins de 65 ans (74,1 %). L'intensité moyenne de la douleur avant le traitement, selon l'EEN de 11 points, au début de la phase d'ajustement ouverte était de 7,3. Un peu plus de la moitié des sujets (53,4 %) ne prenaient pas d'opioïdes (naïfs aux opioïdes); ils n'avaient pas pris d'opioïdes au cours des 3 mois précédant la visite de sélection.

Le score total moyen d'intensité de la douleur a diminué d'une valeur pré-traitement de 7,3 à un score moyen de 4,2 après 3 semaines de phase d'ajustement ouverte (avant le début de la phase de permutation à double insu) ($n = 60$, selon le protocole). Le score moyen estimé d'intensité de la douleur au cours des 3 derniers jours de traitement de la analyse primaire selon le protocole était de 4,0 pour la phase avec NUCYNTA[®] CR et de 3,9 pour la phase avec NUCYNTA[®] IR. La différence estimée entre les valeurs moyennes du critère principal d'évaluation (score moyen d'intensité de la douleur au cours des 3 derniers jours de traitement de NUCYNTA[®] CR à NUCYNTA[®] IR) était de 0,1 avec un IC à 95 % de (- 0,09; 0,28), ce qui se trouvait à l'intérieur de la marge prédéfinie de non-infériorité (- 2; 2). Cette étude a démontré que NUCYNTA[®] IR peut être utilisé pour un ajustement posologique afin d'obtenir un équilibre optimal entre l'efficacité et la tolérabilité. Les patients pouvaient ensuite passer directement à une dose quotidienne totale à peu près équivalente de NUCYNTA[®] CR, ou vice-versa, au besoin, avec une efficacité équivalente.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le chlorhydrate de tapentadol, analgésique à action centrale (anti-nociceptif), a un mode d'action apparemment double. Le tapentadol est un agoniste des récepteurs mu-opioïdes ayant une K_i (moyenne \pm ÉT) de $0,16 \pm 0,04 \mu\text{M}$, comparativement à la morphine, qui a une K_i moyenne de $0,009 \pm 0,0035 \mu\text{M}$, pour les récepteurs mu-opioïdes humains. Dans le test du GTP γ S utilisant des membranes de cellules exprimant des récepteurs μ -opioïdes humains recombinants, la puissance (CE_{50} moyenne \pm ÉT) du tapentadol était de $0,67 \pm 0,15 \mu\text{M}$, comparativement à $0,022 \pm 0,003 \mu\text{M}$ pour la morphine.

In vitro, le tapentadol inhibe aussi le recaptage de la noradrénaline par le biais du transporteur de la noradrénaline. Les deux mécanismes contribuent vraisemblablement aux effets analgésiques de la molécule. Dans une étude de microdialyse chez le rat, le tapentadol a entraîné une augmentation dose-dépendante des concentrations extracellulaires de noradrénaline tandis que la morphine n'a pas augmenté les concentrations extracellulaires de noradrénaline. Dans les modèles précliniques, l'activité analgésique du tapentadol attribuable à l'action agoniste du tapentadol sur les récepteurs mu-opioïdes peut être antagonisée par des antagonistes sélectifs des récepteurs mu-opioïdes (telle la naloxone), tandis que l'inhibition du recaptage de la noradrénaline est sensible aux modulateurs de la noradrénaline.

Le tapentadol-O-glucuronide, principal métabolite chez l'être humain, n'a pas d'affinité de liaison avec les récepteurs mu-opioïdes et n'a pas d'effets sur la noradrénaline et les mécanismes de recaptage du 5-hydroxytryptophane, jusqu'à une concentration de $10 \mu\text{M}$. De plus, il n'y a pas d'autre métabolite qui contribue à l'activité analgésique du tapentadol. Le tapentadol exerce ses effets analgésiques sans métabolite pharmacologiquement actif.

TOXICOLOGIE

Aperçu

Des études ont été menées sur des souris, des rats, des cobayes, des lapins, des chiens et des singes afin d'établir le profil de toxicité du chlorhydrate de tapentadol après l'administration par différentes voies. Dans les études de toxicologie sur le tapentadol, les effets systémiques les plus fréquents du tapentadol étaient liés aux propriétés pharmacodynamiques de la molécule comprenant l'agonisme des récepteurs mu-opioïdes et l'inhibition du recaptage de la noradrénaline. Des effets passagers, dose-dépendants et liés surtout au SNC ont été observés, notamment une altération de la fonction respiratoire et des convulsions chez le chien à des concentrations plasmatiques (C_{max}) se situant dans l'intervalle associé à la dose maximale recommandée chez l'être humain (DMRH).

Études de toxicité aiguë et à doses répétées

Dans les études de toxicité aiguë menées chez les rongeurs traités par voie orale ou intraveineuse, le chlorhydrate de tapentadol a démontré un faible niveau de toxicité aiguë. Les valeurs de la DL_{50} étaient nettement supérieures à 300 mg/kg (voie orale) ou à 40 mg/kg (voie intraveineuse) chez la souris et le rat, respectivement.

Le tapentadol a été évalué dans le cadre d'études de toxicité à doses répétées menées auprès de souris, de rats, de chiens et de singes pendant des durées maximales respectives de 3, 6 ou 12 mois ou de 14 jours. À

des doses élevées de tapentadol, des effets passagers, dose-dépendants et liés surtout au SNC ont été observés, notamment un comportement craintif, une sédation ou un comportement surexcité, le décubitus et une posture voûtée, une altération de la fonction respiratoire et, dans de rares cas, des convulsions.

De plus, une salivation, des vomissements et des haut-le-cœur ont été observés chez le chien. Les symptômes gastro-intestinaux et du SNC concordent avec les effets pharmacodynamiques des agonistes des récepteurs mu-opioïdes. Chez le rat, des modifications adaptatives du foie ont été observées. Ces changements sont considérés comme étant liés à la surcharge xénobiotique des hépatocytes en raison d'un métabolisme de phase 2 substantiel et ne sont pas considérés comme un signe d'hépatotoxicité patente. De plus, il n'y a pas eu de formation tumorale significative dans le foie de l'une ou l'autre des espèces de rongeurs (rat et souris) dans les études de carcinogénicité sur deux ans.

Chez le chien, un allongement passager de l'intervalle QT_c a été observé dans les études à doses répétées. Ces effets augmentaient avec la dose et n'étaient significatifs qu'au début des études. Aucune autre constatation électrocardiographique n'a été faite. Il s'est produit une certaine toxicité tardive, notamment des convulsions et des décès chez le rat et le chien dans les groupes recevant les doses élevées, et ce, après un délai de plusieurs heures suivant l'administration intraveineuse ou orale. La cause de ces décès n'a pas été élucidée, mais elle est considérée comme le résultat d'effets pharmacodynamiques exagérés de la molécule.

Carcinogénicité

Le tapentadol a été administré à des rats (dans l'alimentation) et à des souris (gavage) pendant deux ans. Chez la souris, le chlorhydrate de tapentadol était administré par gavage à raison de 50, 100 et 200 mg/kg/jour (200 mg/kg/jour = dose maximale tolérée chez la souris) pendant deux ans. L'exposition selon la C_{max} plasmatique moyenne était environ 4,6 fois plus élevée que la dose quotidienne maximale recommandée chez l'être humain. L'exposition à une dose ajustée en fonction de la surface corporelle (en prenant comme référence une dose de 700 mg de NUCYNTA[®] IR administrée à un être humain de 50 kg) était environ 1,2 fois plus élevée chez la souris que la dose quotidienne maximale recommandée chez l'être humain. Aucune augmentation de l'incidence de tumeurs n'a été observée, quelle que soit la dose. Chez le rat, le chlorhydrate de tapentadol était administré avec les aliments à des doses de 10, 50, 125 et 250 mg/kg/jour pendant deux ans. L'exposition à une dose ajustée en fonction de la surface corporelle (en prenant comme référence une dose de 700 mg de NUCYNTA[®] IR administrée à un être humain de 50 kg) était environ 2,9 fois plus élevée chez le rat que la dose quotidienne maximale recommandée chez l'être humain. Les valeurs C_{max} n'étaient pas mesurées dans le cadre de l'étude sur la carcinogénicité et donc un multiple de la valeur d'exposition directe à la C_{max} ne peut pas être calculé. Toutefois, dans le cadre des études sur la toxicité par gavage d'une durée de 3 et 6 mois, à une exposition semblable à celle de l'ASC dans le cadre d'études de carcinogénicité menée chez le rat, l'exposition à la C_{max} était en moyenne environ 2,7 fois plus élevée que chez l'être humain à la dose quotidienne maximale recommandée. Aucune augmentation de l'incidence de tumeurs n'a été observée, quelle que soit la dose.

Mutagenèse

Le tapentadol n'a pas provoqué de mutation génique chez les bactéries, mais était clastogène lors de l'activation métabolique au cours d'un test d'aberration chromosomique effectué sur des cellules V79. Le test a été répété et était négatif en présence ou en absence d'activation métabolique. Ce seul résultat positif pour le tapentadol n'a pas été confirmé *in vivo* chez le rat lorsque testé jusqu'à la dose maximale tolérée en utilisant les deux critères d'évaluation d'aberration chromosomique et de synthèse d'ADN non programmée.

Altération de la fécondité

Le chlorhydrate de tapentadol était administré par voie intraveineuse à des rats ou des rates à des doses allant jusqu'à 3, 6 ou 12 mg/kg/jour (ce qui représente jusqu'à environ 0,4 fois l'exposition d'après l'ASC, selon une extrapolation d'analyses toxicocinétiques dans une étude distincte de quatre semaines sur l'administration intraveineuse à des rats). Le tapentadol n'a pas influencé la fécondité, quelle que soit la dose. À des doses ≥ 6 mg/kg/jour, il s'est produit une toxicité maternelle et des effets indésirables sur le développement embryonnaire, y compris une diminution du nombre d'implantations, une réduction du nombre de conceptus vivants et une augmentation des pertes avant et après l'implantation.

Études sur le développement

Le potentiel tératogène du chlorhydrate de tapentadol a été évalué chez des rates et des lapines gravides après une exposition intraveineuse ou sous-cutanée pendant la période d'organogenèse embryofœtale. Lorsque le tapentadol était administré deux fois par jour par voie sous-cutanée chez la rate à des doses de 10, 20 ou 40 mg/kg/jour [soit jusqu'à 1 fois l'exposition plasmatique à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) de 700 mg/jour pour NUCYNTA[®] IR d'après la comparaison de l'aire sous la courbe en fonction du temps (ASC)], aucun effet tératogène n'a été observé. Les signes de toxicité embryofœtale comprenaient des retards passagers de la maturation squelettique (c.-à-d. diminution de l'ossification) à la dose de 40 mg/kg/jour qui était associée à une toxicité maternelle significative. L'administration du chlorhydrate de tapentadol aux lapines à des doses de 4, 10 ou 24 mg/kg/jour par injection sous-cutanée [soit 0,2, 0,6 et 1,85 fois l'exposition plasmatique à la DMRH d'après la comparaison de l'ASC] a révélé une toxicité embryofœtale aux doses ≥ 10 mg/kg/jour. Les effets observés comprenaient une diminution de la viabilité fœtale, des retards de développement squelettique et d'autres variations. De plus, il y a eu des malformations multiples, notamment gastroschisis/thoracogastroschisis, amélie/phocomélie et fente palatine à des doses ≥ 10 mg/kg/jour, et ablépharie, encéphalopathie et spina-bifida à la dose élevée de 24 mg/kg/jour. La toxicité embryofœtale, y compris les malformations, peut être secondaire à la toxicité maternelle significative observée pendant l'étude.

Dans une étude sur le développement prénatal et postnatal chez le rat, l'administration orale de doses de tapentadol de 20, 50, 150 ou 300 mg/kg/jour à des rates gravides ou allaitantes pendant la fin de la gestation ou le début de la période postnatale [représentant jusqu'à 1,7 fois l'exposition plasmatique à la DMRH d'après l'ASC] n'a pas influencé le développement physique ou des réflexes, les résultats des tests neurocomportementaux ou les paramètres reproducteurs. Un retard de développement lié au traitement, notamment une ossification incomplète, ainsi que des réductions significatives du poids corporel des nouveau-nés et du gain pondéral aux doses associées à une toxicité maternelle (150 mg/kg/jour et plus) a été observé. Aux doses maternelles de tapentadol ≥ 150 mg/kg/jour, une augmentation de la mortalité des nouveau-nés liée à la dose a été observée jusqu'au quatrième jour après la naissance.

Dépendance et tolérance

Le tapentadol est un agoniste des récepteurs mu-opioides. Le risque de provoquer une dépendance au médicament et le risque d'abus du tapentadol ont été étudiés dans des modèles animaux sur le rat et le singe. Le tapentadol a entraîné une dépendance physique, comme l'ont montré des modèles de traitement aigu (souris) et chronique (rat). Dans les deux cas, toutefois, le tapentadol a entraîné moins de symptômes de sevrage que la morphine à des doses équianalgésiques. Dans les modèles de récompense et de renforcement chez le rat, le tapentadol avait une activité comparable à celle de la morphine à des doses équianalgésiques. Le tapentadol a entraîné une préférence de place conditionnée, était associé à une auto-administration

intraveineuse et a provoqué une généralisation du signal pour la morphine (mais non pour une amphétamine) lors d'un test de discrimination médicamenteuse.

L'apparition d'une tolérance aux effets analgésiques du tapentadol était bien plus lente que dans le cas de la morphine (à des doses équianalgésiques) dans un modèle de douleur chronique et aiguë chez le rat.

RÉFÉRENCES

1. Christoph T, De Vry J, Tzschentke TM. Tapentadol, but not morphine, selectively inhibits disease-related thermal hyperalgesia in a mouse model of diabetic neuropathic pain. *Neurosci Lett* 2010;470(2):91-94.
2. Daniels S, Casson E, Stegmann J-U *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of the relative efficacy and tolerability of tapentadol IR and oxycodone IR for acute pain. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1551-1561.
3. Daniels SE, Upmalis D, Okamoto A *et al.* A randomized, double-blind, phase III study comparing multiple doses of tapentadol IR, oxycodone IR, and placebo for postoperative (bunionectomy) pain. *Curr Med Res Opin* 2009;25:765-776.
4. Etropolski M, Okamoto A, Shapiro DY *et al.* Dose conversion between tapentadol immediate release and extended release for low back pain. *Pain Physician* 2010;13: 61-70.
5. Etropolski MS, Kelly K, Okamoto A, Rauschkolb C. Comparable Efficacy and Superior Gastrointestinal Tolerability (Nausea, Vomiting, Constipation) of Tapentadol Compared with Oxycodone Hydrochloride. *Adv Ther* 2011;28(5):401-417.
6. Hale M, Upmalis D, Okamoto A. Tolerability of tapentadol immediate release in patients with lower back pain or osteoarthritis of the hip or knee over 90 days: a randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1095-1104.
7. Hartrick C, Van Hove I, Stegmann J-U *et al.* Efficacy and tolerability of tapentadol immediate release and oxycodone HCl immediate release in patients awaiting primary joint replacement surgery for end-stage joint disease: a 10-day, phase III, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled study. *Clin Ther* 2009;31:260-271.
8. Hartrick C. Tapentadol immediate release for the relief of moderate-to-severe acute pain. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:2687-2696.
9. Kneip C, Terlinden R, Beier H, Chen G. Investigations into the drug-drug interaction potential of tapentadol in human liver microsomes and fresh human hepatocytes. *Drug Metab Lett* 2008;2(1):67-75.
10. Miaskowski C. A review of the incidence, causes, consequences, and management of gastrointestinal effects associated with postoperative opioid administration. *J Peri Anesth Nurs* 2009;24(4):222-228.
11. Oh C, Rengelshausen J, Mangold B, Etropolski M, Rauschkolb C, Wang SS, Upmalis D, Häufel T. A thorough QT/QT_c study of multiple doses of tapentadol immediate release in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010;48:678-687.
12. Porreca F, Ossipov MH. Nausea and vomiting side effects with opioid analgesics during treatment of chronic pain: mechanisms, implications, and management options. *Pain Med* 2009;10(4):654-662.
13. Schneider J, Jahn U, Linz K. Neutral effects of the novel analgesic tapentadol on cardiac repolarization due to mixed ion channel inhibitory activities. *Drug Development Research* 2010;71:197-208.

14. Schröder W, Tzschentke TM, Terlinden R *et al.* Synergistic Interaction between the Two Mechanisms of Action of Tapentadol in Analgesia. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;337(1): 312-320.
15. Smit JW, Oh C, Rengelshausen J *et al.* Effects of acetaminophen, naproxen, and acetylsalicylic acid on tapentadol pharmacokinetics: results of two randomized, open-label, crossover, drug-drug interaction studies. *Pharmacotherapy* 2010;30:25-34.
16. Tayal G, Grewal A, Mittal R *et al.* Tapentadol - a novel analgesic. *J Anaesth Clin Pharmacol* 2009;25:463-466.
17. Terlinden R, Ossig J, Fliegert F *et al.* Absorption, metabolism, and excretion of 14C-labeled Tapentadol HCl in healthy male subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2007;32(3):163-169.
18. Terlinden R, Kogel BY, Englberger W *et al.* In vitro and in vivo characterization of tapentadol metabolites. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2010;32: 31-38.
19. Tzschentke TM, Christoph T, Kogel B *et al.* (-) - (1R,2R) - 3 - (3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methylpropyl)-phenol Hydrochloride (Tapentadol HCl): a Novel μ -Opioid Receptor Agonist / Norepinephrine Reuptake Inhibitor with Broad Spectrum Analgesic Properties. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;323(1):265-276.
20. Tzschentke TM, de Vry J, Terlinden R *et al.* Tapentadol hydrochloride. *Drugs Future* 2006;31(12):1053-1061.
21. Tzschentke TM, Jahnel U, Kogel B *et al.* Tapentadol hydrochloride: a next-generation, centrally-acting analgesic with two mechanisms of action in a single molecule. *Drugs Today* 2009;45:483-96.
22. Vorsanger G, Xiang J, Biondi DO, Upmalis D, Delfgaauw J, Allard R, Moskovitz B. Post hoc analysis of data from a 90-day clinical trial evaluating the tolerability and efficacy of tapentadol immediate release and oxycodone immediate release for the relief of moderate to severe pain in elderly and nonelderly patients. *Pain Res Manag* 2011;16: 245-51.
23. Wade WE, Spruill WJ. Tapentadol hydrochloride: a centrally acting oral analgesic. *Clin Ther* 2009;31:2804-2818.
24. Xu XS, Smit JW, Lin R *et al.* Population pharmacokinetics of tapentadol immediate release (IR) in healthy subjects and patients with moderate or severe pain. *Clin Pharmacokinet* 2010;49(10): 671-68.

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE
ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**^NNUCYNTA[®] IR
comprimés de tapentadol à libération immédiate**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre NUCYNTA[®] IR et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur NUCYNTA[®] IR sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- **Même si vous prenez NUCYNTA[®] IR de la manière prescrite, vous courez un risque de toxicomanie, d'abus et de mauvaise utilisation des opioïdes, qui peuvent entraîner une surdose et la mort.**
- **NUCYNTA[®] IR doit être avalé entier. Ne pas couper, briser, écraser, mâcher ou dissoudre les comprimés. Ceci peut être dangereux et aboutir à la mort ou vous nuire gravement.**
- **Vous pourriez avoir des problèmes de respiration potentiellement mortels lorsque vous prenez NUCYNTA[®] IR. Il est peu probable que cela se produise si vous prenez le médicament comme l'a prescrit votre médecin.**
- **Il ne faut jamais donner NUCYNTA[®] IR à une autre personne. Elle pourrait mourir si elle prenait NUCYNTA[®] IR. Si NUCYNTA[®] IR n'a pas été prescrit, le fait de prendre une seule dose peut causer une surdose fatale. Cela est particulièrement vrai pour les enfants.**
- **Si vous avez pris NUCYNTA[®] IR au cours de votre grossesse, à court ou à long terme, à des doses faibles ou élevées, votre bébé peut souffrir de symptômes de sevrage potentiellement mortels après la naissance. Ces symptômes se manifestent dans les jours suivant la naissance et jusqu'à 4 semaines après l'accouchement. Si votre bébé présente l'un des symptômes suivants :**
 - **Sa respiration change (p. ex. respiration faible, difficile ou rapide).**
 - **Il est anormalement difficile de le réconforter.**
 - **Il tremble.**
 - **Ses selles sont plus importantes, il éternue, bâille ou vomit, ou il fait de la fièvre.**

Consultez un médecin immédiatement.

- **Prendre NUCYNTA[®] IR avec d'autres médicaments opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (y compris certaines drogues illicites) peut entraîner une somnolence grave, une diminution de l'état de conscience, des problèmes respiratoires, le coma et la mort.**

Pourquoi utilise-t-on NUCYNTA® IR?

NUCYNTA® IR est utilisé dans la prise en charge de la douleur aiguë d'intensité modérée à sévère chez les adultes.

Comment NUCYNTA® IR agit-il?

NUCYNTA® IR est un analgésique appartenant à la classe de médicaments appelée opioïdes. Il atténue la douleur en exerçant un effet sur certains neurones de la moelle épinière et du cerveau.

Quels sont les ingrédients contenus dans NUCYNTA® IR?

Ingrédients médicinaux : chlorhydrate de tapentadol

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, croscarmellose sodique, povidone, stéarate de magnésium, alcool polyvinylique, dioxyde de titane, polyéthylèneglycol, talc, laque d'aluminium FD&C jaune no 6, laque d'aluminium FD&C jaune no 10.

Sous quelles formes se présente NUCYNTA® IR?

Les comprimés NUCYNTA® IR sont offerts dans les dosages suivants : 50 mg, 75 mg et 100 mg de tapentadol.

NUCYNTA® IR ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique au tapentadol ou à tout autre ingrédient de NUCYNTA® IR;
- vous pouvez soulager votre douleur en prenant occasionnellement d'autres médicaments contre la douleur, notamment ceux qui sont en vente libre;
- vous souffrez d'asthme grave, avez une grande difficulté à respirer ou avez d'autres problèmes respiratoires graves;
- vous avez un problème cardiaque;
- vous avez une occlusion intestinale ou un rétrécissement de l'estomac ou des intestins;
- vous ressentez des douleurs abdominales intenses;
- vous avez un traumatisme crânien;
- vous risquez de faire des convulsions;
- vous souffrez d'alcoolisme;
- vous prenez ou avez pris au cours des 2 dernières semaines un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) (p. ex. sulfate de phénelzine, sulfate de tranylcypromine, moclobémide ou sélégiline);
- vous avez une maladie grave des reins;
- vous avez une maladie grave du foie;
- vous subirez bientôt une intervention chirurgicale planifiée;
- vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir, ou vous êtes en train d'accoucher;
- vous allaitez.

Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre NUCYNTA® IR. Informez-le de toutes vos maladies ou problèmes de santé, notamment si :

- vous avez des antécédents d'abus d'alcool, de médicaments d'ordonnance ou de substances illicites;
- vous avez une tension artérielle basse;
- vous avez ou avez eu une dépression;
- vous souffrez de constipation chronique ou grave;
- votre respiration est lente, rapide ou superficielle;

- vous avez une pression accrue dans le cerveau ou une perturbation de la conscience;
- vous avez eu un traumatisme crânien ou une tumeur cérébrale;
- vous avez eu une crise d'épilepsie ou avez un risque accru de faire des crises d'épilepsie;
- vous souffrez de migraines;
- vous souffrez d'une maladie du foie ou des reins;
- vous êtes atteint d'une maladie pancréatique ou des voies biliaires, notamment une pancréatite;
- vous avez eu une réaction allergique grave à d'autres médicaments (anaphylaxie).

Autres mises en garde

Avalez les comprimés NUCYNTA[®] IR entiers avec une quantité suffisante de liquide.

Évitez de consommer des boissons alcoolisées ou de prendre des médicaments contenant de l'alcool vendus avec ou sans ordonnance pendant le traitement par NUCYNTA[®] IR. La prise de NUCYNTA[®] IR en même temps que de l'alcool peut augmenter les effets sédatifs de ce dernier.

NUCYNTA[®] IR peut entraîner une dépendance physique et psychologique. Si vous avez une tendance à abuser des médicaments ou si vous êtes dépendant de médicaments, vous ne devez prendre ces comprimés que pendant de courtes périodes et sous supervision médicale stricte.

Conduire ou faire fonctionner des machines : N'accomplissez pas de tâches qui pourraient nécessiter une attention particulière tant que vous ne savez pas comment vous réagissez à NUCYNTA[®] IR.

NUCYNTA[®] IR peut causer les symptômes suivants :

- somnolence
- étourdissements ou
- sensation de tête légère

Ces manifestations se produisent habituellement après la prise de la première dose et lorsque la dose est augmentée.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec NUCYNTA[®] IR :

- alcool. Y compris les médicaments sur ordonnance et en vente libre qui contiennent de l'alcool. **Ne pas** boire d'alcool lorsque vous prenez NUCYNTA[®] IR. Cela peut entraîner les effets suivants :
 - somnolence
 - respiration anormalement lente ou faible
 - effets indésirables graves
 - surdose mortelle
- autres analgésiques opioïdes (médicaments utilisés pour traiter la douleur)
- anesthésiques généraux (médicaments utilisés au cours d'une intervention chirurgicale)
- benzodiazépines (médicaments utilisés pour favoriser le sommeil et réduire l'anxiété)
- antidépresseurs (pour le traitement de la dépression et d'autres troubles de l'humeur). **Ne pas** prendre NUCYNTA[®] IR en même temps que des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou si vous avez pris des IMAO au cours des 14 derniers jours.
- médicaments utilisés pour traiter un trouble mental ou émotionnel grave (la schizophrénie, par

exemple)

- antihistaminiques (médicaments utilisés pour traiter les allergies)
- antiémétiques (médicaments utilisés pour prévenir les vomissements)
- médicaments utilisés pour traiter les spasmes musculaires et les maux de dos
- médicaments utilisés pour traiter les migraines (p. ex les triptans)

Comment prendre NUCYNTA® IR

Généralement, la prise de NUCYNTA® IR se fait toutes les 4 à 6 heures.

Si nécessaire, votre médecin pourrait vous prescrire une autre dose ou un autre intervalle de prise plus approprié. Si vous avez l'impression que l'effet de ces comprimés est trop fort ou trop faible, parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien.

NUCYNTA® IR doit être pris par voie orale. Vous pouvez prendre les comprimés avec ou sans nourriture.

Toujours avaler les comprimés NUCYNTA® IR entiers avec une quantité suffisante de liquide.

À avaler entier. Ne pas couper, briser, écraser, mâcher ou dissoudre les comprimés. Ceci peut être dangereux et aboutir à la mort ou vous nuire gravement.

Dose initiale habituelle chez l'adulte :

Votre dose est adaptée à vos besoins. Assurez-vous de suivre à la lettre la posologie prescrite par votre médecin. N'augmentez pas ou ne diminuez pas votre dose sans l'avoir consulté.

Évaluez votre douleur régulièrement avec votre médecin pour déterminer si vous avez encore besoin de NUCYNTA® IR. N'utilisez NUCYNTA® IR que pour l'affection pour laquelle il a été prescrit.

Si votre douleur s'intensifie ou si vous manifestez un effet secondaire à la suite de la prise de NUCYNTA® IR, consultez votre médecin immédiatement.

Arrêt du médicament :

Si vous prenez NUCYNTA® IR depuis plus de quelques jours, vous ne devez pas cesser brusquement de le prendre. Vous devez consulter votre médecin pour obtenir des directives sur la façon d'arrêter progressivement le médicament. Vous éviterez ainsi des symptômes incommodes, tels que :

- courbatures
- diarrhée
- chair de poule
- perte d'appétit
- nausées
- nervosité ou agitation
- écoulement nasal
- éternuements
- tremblements ou frissons
- crampes abdominales
- battements cardiaques rapides (tachycardie)
- troubles du sommeil

- transpiration anormalement abondante
- fièvre inexpliquée
- faiblesse
- bâillements

Renouvellement de l'ordonnance de NUCYNTA[®] IR :

Il vous faut obtenir une nouvelle ordonnance écrite de votre médecin chaque fois que vous avez besoin d'une quantité additionnelle de NUCYNTA[®] IR. Par conséquent, il est important que vous preniez contact avec votre médecin avant d'être à court de médicaments.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de NUCYNTA[®] IR, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Les signes de surdose sont entre autres les suivants :

- respiration anormalement lente ou faible
- étourdissements
- confusion
- somnolence extrême

Les symptômes suivants peuvent se produire en cas de prise de très fortes doses :

- pupilles contractées, vomissements, chute de la tension artérielle, battements cardiaques rapides, évanouissement, perturbation de la conscience ou coma (inconscience profonde), crises d'épilepsie, respiration dangereusement lente ou superficielle ou arrêt respiratoire.

Si cela se produit, obtenez immédiatement des soins médicaux.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que possible. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée. Il ne faut pas prendre deux doses à la fois. Si vous avez oublié plusieurs doses de suite, consultez votre médecin avant de recommencer à prendre votre médicament.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à NUCYNTA[®] IR?

Comme tous les médicaments, NUCYNTA[®] IR peut causer des effets non souhaités, mais pas chez tous les patients. Certains de ces effets peuvent toucher le système nerveux et d'autres peuvent toucher d'autres systèmes. Parmi les effets non souhaités le plus souvent signalés, on compte les nausées, les étourdissements, les vomissements, la somnolence, les maux de tête, la constipation et la fatigue. NUCYNTA[®] IR peut occasionner des effets secondaires graves, notamment des problèmes respiratoires qui mettent la vie en danger (voir **EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**). Informez votre médecin si vous avez d'autres problèmes médicaux.

Des symptômes de sevrage aux opioïdes, tels que nausées, vomissements, diarrhée, anxiété et tremblements, peuvent apparaître lorsqu'on remplace l'analgésique opioïde précédent par NUCYNTA[®] IR ou qu'on remplace NUCYNTA[®] IR par un autre opioïde. Communiquez avec votre médecin si ces symptômes se produisent lorsque vous passez d'un autre médicament à NUCYNTA[®] IR ou de NUCYNTA[®] IR à un autre médicament.

Crises convulsives : NUCYNTA® IR peut provoquer des crises convulsives chez les personnes à risque de convulsions ou qui sont atteintes d'épilepsie. Avisez votre médecin immédiatement en cas de crise convulsive et arrêtez de prendre NUCYNTA® IR.

Lorsque vous prenez NUCYNTA® IR, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés dans ce document. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires sont notamment les suivants :

- somnolence
- insomnie
- étourdissements
- évanouissement
- nausées, vomissements ou perte d'appétit
- bouche sèche
- maux de tête
- problèmes de vision
- faiblesse, mouvements musculaires non coordonnés
- démangeaisons
- transpiration
- constipation
- diminution de la libido, impuissance (dysfonction érectile), infertilité

Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien pour savoir comment prévenir la constipation lorsque vous commencez à prendre NUCYNTA® IR.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
<p>RARE</p> <p>Surdose : hallucinations, confusion, incapacité à marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence, sédation ou étourdissements, manque de tonus/ faible tonus musculaire, peau froide et moite</p>			✓
<p>Dépression respiratoire : Respiration lente, superficielle ou faible</p>			✓

Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
Occlusion intestinale (fécalome) : douleur abdominale, constipation grave, nausées			✓
Sevrage : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau froide et moite, courbatures, perte d'appétit, transpiration		✓	
Battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers : palpitations cardiaques		✓	
Tension artérielle basse : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère	✓		
Syndrome sérotoninergique : agitation ou impatience psychomotrice, perte du contrôle musculaire ou contractions musculaires involontaires, tremblements, diarrhée			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Nous vous invitons à signaler les effets secondaires graves ou inattendus à Santé Canada. L'information sert à déceler de nouveaux problèmes liés à l'innocuité des produits de santé. En tant que consommateur, vous contribuez ainsi à améliorer l'utilisation sans risque des produits de santé.

Trois façons de déclarer :

- Aller sur le site Web de MedEffet;
- Composer le 1-866-234-2345 (sans frais); ou
- Remplir un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et le faire parvenir :
 - par télécopieur : 1-866-678-6789 (sans frais),
 - par la poste : Programme Canada Vigilance
Santé Canada, indice de l'adresse 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes affranchies et le formulaire de déclaration des effets indésirables par le consommateur sont offerts sur le site Internet de MedEffet.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

Gardez NUCYNTA[®] IR hors de la vue et de la portée des enfants.

Conservez NUCYNTA[®] IR entre 15 et 30 °C.

Ne prenez pas NUCYNTA[®] IR après la date de péremption.

Les comprimés de NUCYNTA[®] IR inutilisés ou périmés doivent être conservés en lieu sûr afin de prévenir le vol, la mauvaise utilisation ou une exposition accidentelle.

Gardez NUCYNTA[®] IR hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie.

Élimination :

NUCYNTA[®] IR ne doit jamais être jeté à la poubelle, car les enfants et les animaux de compagnie pourraient le trouver. Les comprimés doivent être retournés à une pharmacie pour qu'ils soient éliminés convenablement.

Pour en savoir plus sur NUCYNTA[®] IR :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les trouver sur le site Web de [Santé Canada](http://SantéCanada) ainsi que sur le site Web du distributeur, www.paladinlabs.com ou en téléphonant les Laboratoires Paladin inc. au 1-888-867-7426.

Le présent feuillet a été rédigé par Endo Ventures Ltd
Dublin 4, Irlande

Dernière révision : 13 février 2017