

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

^NNUCYNTA® Libération prolongée

Tapentadol (sous forme de chlorhydrate de tapentadol) comprimés à libération prolongée

50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg et 250 mg

Tapentadol (sous forme de chlorhydrate de tapentadol)

Analgésique opioïde

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

Date de préparation :
28 octobre 2013

Date de révision :
30 juillet 2021

Importateur/Distributeur :

Laboratoires Paladin
100 Boul. Alexis Nihon, Suite 600
Montréal, H4M 2P2
Québec, Canada

Numéro de contrôle de la présentation : 247847

Marque de commerce utilisée sous licence.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

03/2021

TABLEAU DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants (< 18 ans)	4
1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans)	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
4.1 Considérations posologiques.....	7
4.2 Dose recommandée et modification posologique	7
4.4 Administration	12
4.5 Dose oubliée	12
5 SURDOSAGE	12
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	13
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	15
7.1 Populations particulières.....	25
7.1.1 Femmes enceintes	25
7.1.2 Allaitement.....	25
7.1.3 Enfants (< 18 ans).....	26
7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans)	26
8 EFFETS INDÉSIRABLES	27
8.1 Aperçu des effets indésirables	27
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	28
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	30

8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	31
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	33
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	33
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	33
9.3	Interactions médicament-comportement.....	34
9.4	Interactions médicament-médicament.....	34
9.5	Interactions médicament-aliment.....	35
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	35
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	35
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	36
10.1	Mode d'action	36
10.2	Pharmacodynamie.....	36
10.3	Pharmacocinétique.....	37
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	40
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	41
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES		42
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	42
14	ESSAIS CLINIQUES.....	42
14.1	Essai cliniques par indication.....	42
15	MICROBIOLOGIE.....	49
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	49

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

NUCYNTA® Libération prolongée (tapentadol comprimés à libération prolongée) est indiqué pour la prise en charge de la douleur suffisamment sévère pour nécessiter un traitement opioïde quotidien, continu et à long terme et que cette douleur :

- répond aux opioïdes, et
- n'est pas soulagée efficacement par d'autres options thérapeutiques.

NUCYNTA® Libération prolongée n'est pas indiqué comme un analgésique à prendre « au besoin » (prn).

1.1 Enfants (< 18 ans)

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

1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans)

Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité. En général, il faut faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez un patient âgé, la dose initiale devant se situer habituellement dans la fourchette inférieure de l'intervalle posologique en raison de la plus grande fréquence de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, et de maladies et de traitements médicamenteux concomitants chez ces patients (voir 10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées)

2 CONTRE-INDICATIONS

NUCYNTA® Libération prolongée (tapentadol comprimés à libération prolongée) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- 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 sa formulation ou à un composant de son contenant (voir 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypersensibilité et 8. EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la mise en marché). Pour obtenir une liste complète des ingrédients, voir la section 6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE de la monographie de produit.
- Patients atteints d'occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou soupçonnée (p. ex. obstruction intestinale, sténose) ou de 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).
- Prise en charge d'une douleur aiguë.
- Patients qui reçoivent des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (ou qui en ont pris dans les 14 jours précédents) (voir 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min et/ou Child-Pugh de classe C).
- Patients souffrant d'une douleur légère, intermittente ou de courte durée qui peut être soulagée par d'autres analgésiques.
- Prise en charge d'une douleur périopératoire.
- Patients atteints d'asthme aigu ou d'une autre affection obstruant les voies aériennes, ou qui sont en 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.
- Femmes qui allaitent ou qui sont enceintes ou pendant le travail et l'accouchement (voir 3. ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » et 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Limites d'utilisation

En raison des risques de toxicomanie, d'abus et de mésusage, même aux doses recommandées, et en raison des risques de surdosage et de décès plus élevés avec les préparations opioïdes à libération prolongée, NUCYNTA® Libération prolongée ne doit être utilisé que chez les patients chez qui les autres traitements se sont avérés inefficaces, non tolérés (p. ex. les analgésiques non opioïdes), ou autrement inadéquats pour assurer une prise en charge efficace de la douleur (p. ex. les opioïdes à libération immédiate) (voir 4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Toxicomanie, abus et mésusage

NUCYNTA® Libération prolongée est un opioïde qui présente des risques de toxicomanie, d'abus et de mésusage, pouvant entraîner un surdosage et provoquer la mort. Avant de prescrire NUCYNTA® Libération prolongée, il faut évaluer le risque individuel de chacun des patients et tous les patients doivent faire l'objet d'un suivi régulier pour déceler l'apparition de ces comportements ou troubles (voir 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). NUCYNTA® Libération prolongée doit être conservé en lieu sûr afin d'éviter le vol ou le mésusage.

Dépression respiratoire menaçant le pronostic vital : SURDOSE

Une dépression respiratoire grave, pouvant mettre la vie en danger ou s'avérer mortelle, peut survenir avec l'utilisation de NUCYNTA® Libération prolongée. Les nourrissons exposés *in utero* ou par le lait maternel risquent de subir une dépression respiratoire menaçant le pronostic vital après l'accouchement ou pendant l'allaitement. Les patients doivent faire l'objet d'un suivi pour déceler les signes de dépression respiratoire, en particulier au moment de l'instauration du traitement par NUCYNTA® Libération prolongée ou à la suite d'une augmentation de la dose.

Les comprimés NUCYNTA® Libération prolongée doivent être avalés entiers. Couper, briser, broyer, croquer ou dissoudre les comprimés NUCYNTA® Libération prolongée peut provoquer une libération rapide et par conséquent l'absorption d'une dose potentiellement mortelle de tapentadol (voir 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Les patients doivent être informés des dangers associés à la prise d'opioïdes, y compris une surdose fatale.

Exposition accidentelle

L'ingestion accidentelle, même d'une seule dose de NUCYNTA® Libération prolongée, tout particulièrement chez les enfants, peut entraîner une surdose fatale de tapentadol (voir 11. ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT, pour obtenir les instructions sur l'élimination appropriée).

Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes

L'utilisation prolongée de NUCYNTA® Libération prolongée pendant la grossesse peut provoquer un syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né, qui peut être potentiellement mortel (voir 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interaction avec l'alcool

La prise concomitante d'alcool et de NUCYNTA® Libération prolongée doit être évitée parce qu'elle peut entraîner des effets additifs dangereux pouvant causer des troubles graves ou la mort (voir 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Risques liés à l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC)

L'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC, incluant l'alcool, peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma ou la mort (voir 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique et 9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

- Réserver la prescription concomitante de NUCYNTA® Libération prolongée et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC aux patients chez qui les options

thérapeutiques alternatives ne conviennent pas.

- Limiter la dose et la durée du traitement au minimum nécessaire.
- Surveiller les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation chez ces patients.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- **Des risques d'effets indésirables mortels et non-mortels sont inhérents à toutes les doses d'opioïdes. Le risque est accru aux doses plus élevées. Pour le soulagement des douleurs chroniques non liées à un cancer, dans un contexte autre que palliatif, il est recommandé de ne pas excéder une dose quotidienne de 300 mg (équivalente à 90 mg de morphine) de NUCYNTA® Libération prolongée. Les risques devraient être évalués pour chaque patient avant de leur prescrire NUCYNTA® Libération prolongée, car la probabilité d'éprouver des effets indésirables sérieux dépend du type d'opioïde, de la durée du traitement, de l'intensité de la douleur ainsi que du degré de tolérance du patient. De plus, l'intensité de la douleur devrait être évaluée de façon régulière afin de confirmer la dose la plus appropriée et le besoin de continuer l'utilisation de NUCYNTA® Libération prolongée (voir 4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION - Ajustement ou baisse de la posologie).**
- **NUCYNTA® Libération prolongée ne doit être utilisé que chez les patients chez qui les autres traitements se sont avérés inefficaces, n'ont pas été tolérés (p. ex. les analgésiques non opioïdes), ou ne suffisaient pas à assurer une prise en charge adéquate de la douleur (p. ex. les opioïdes à libération immédiate).**
- **Les comprimés NUCYNTA® Libération prolongée doivent être avalés entiers avec suffisamment de liquide. L'ajout d'une petite quantité d'eau aux particules ou aux comprimés entiers entraîne la formation d'un gel visqueux. Couper, briser, broyer, croquer ou dissoudre les comprimés NUCYNTA® Libération prolongée peut provoquer une libération rapide et par conséquent l'absorption d'une dose potentiellement mortelle de tapentadol (voir 3. ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »).**
- 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 et analgésiques du patient et de la capacité de suivi et de surveillance du traitement. En raison de la variabilité des réponses aux opioïdes observées d'un individu à l'autre, il est recommandé que tous les patients commencent par la plus faible dose possible de traitement opioïde et que la posologie soit ajustée jusqu'à l'obtention d'une analgésie suffisante en tenant compte d'une incidence acceptable d'effets indésirables.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Adultes : Les comprimés NUCYNTA® Libération prolongée peuvent être pris avec ou sans nourriture (voir 10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Effet de la nourriture).

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de NUCYNTA® Libération prolongée n'ont pas été étudiées dans la population pédiatrique. Par conséquent, l'utilisation de NUCYNTA® Libération prolongée n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

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 ayant des fonctions rénale et hépatique normales. Les patients âgés étant plus susceptibles d'avoir des fonctions rénale et hépatique réduites, il faut envisager d'instaurer le traitement aux doses recommandées les plus faibles.

Patients qui ne prennent pas d'analgésiques opioïdes au moment de l'instauration du traitement (sans tolérance acquise aux opioïdes)

Les comprimés NUCYNTA® Libération prolongée de 50 mg sont prévus pour une utilisation à court terme uniquement pendant la phase initiale d'ajustement posologique.

Les patients qui ne prennent pas d'analgésiques opioïdes au moment de l'instauration du traitement doivent commencer le traitement avec 50 mg de NUCYNTA® Libération prolongée, deux fois par jour (à environ 12 heures d'intervalle) puis la dose doit être individuellement ajustée jusqu'à atteindre une dose optimale située dans l'intervalle thérapeutique de 100 à 250 mg deux fois par jour.

Patients qui prennent des analgésiques opioïdes au moment de l'instauration du traitement (ayant tolérance acquise aux opioïdes)

En raison du double mode d'action du tapentadol (voir 10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE), il faut être prudent lors du passage d'un mu-opioïde pur au tapentadol.

En général, la nature de l'analgésique précédent, son administration et la dose totale moyenne quotidienne doivent être prises en considération pour le choix de la dose initiale. Les études cliniques sur NUCYNTA® Libération prolongée ont démontré un soulagement comparable de la douleur avec le tapentadol à libération prolongée (LP) et l'oxycodone à libération contrôlée (LC) à un rapport de dose de 5:1. Les données publiées sur l'activité thérapeutique comparative peuvent être utilisées pour calculer le rapport équi-analgésique entre d'autres opioïdes et l'oxycodone. Les lignes directrices cliniques laissent envisager que le passage à un nouveau médicament devrait s'accompagner d'une réduction de 50 % de la dose calculée. D'autres ajustements en vue d'atteindre la dose optimale sont recommandés (voir **Individualisation posologique et maintien du traitement**). Les patients doivent faire l'objet d'un suivi et d'une surveillance appropriés pour assurer une analgésie optimale et minimiser les effets secondaires.

La dose recommandée de NUCYNTA® Libération prolongée est de 100 à 250 mg deux fois par jour, pris

à environ 12 heures d'intervalle.

Permutation / roulement d'opioïde :

Les taux de conversion pour les opioïdes sont sujets à des variations cinétiques régis entre autres par des facteurs génétiques. De ce fait, lors d'une permutation de deux opioïdes, il faut réduire la dose calculée de 25-50% pour minimiser le risque de surdose. La dose peut, si besoin, être augmentée jusqu'à la dose de maintien appropriée.

Tableau 1: Tableau de conversion des opioïdes^a

Opioïdes	Pour convertir à une dose orale de morphine équivalente	Pour convertir à partir d'une dose orale de morphine, multiplier par	90 mg de DEM ^b quotidienne
Morphine	1	1	90 mg/d
Codéine	0,15	6,67	600 mg/d
Hydromorphone	5	0,2	18 mg/d
Oxycodone	1,5	0,667	60 mg/d
Tapentadol	0,3-0,4	2,5-3,33	300 mg/d
Tramadol	0,1-0,2	6	***
Méthadone	La dose équivalente à la morphine n'a pu être calculée avec fiabilité		

*** La dose maximale quotidienne recommandée pour le tramadol est 300 mg - 400 mg, dépendamment de la formulation.

- Adaptée de : Les lignes directrices canadiennes relatives à l'utilisation des opioïdes pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse, Université McMaster; 2017
- DME : Dose Équivalente de Morphine

Individualisation posologique et maintien du traitement

Le soulagement de la douleur et les autres effets opioïdes devraient être évalués fréquemment. Dans la pratique clinique, l'ajustement de la dose quotidienne totale de NUCYNTA[®] Libération prolongée doit être basé sur la quantité d'opioïdes supplémentaires consommés, la sévérité de la douleur du patient et la capacité du patient à tolérer NUCYNTA[®] Libération prolongée. Il faut ajuster la dose des patients de façon à apporter un soulagement significatif de la douleur avec une tolérabilité acceptable.

L'expérience tirée des études cliniques a montré qu'un schéma d'ajustement posologique par paliers de 50 mg de NUCYNTA[®] Libération prolongée deux fois par jour tous les 3 jours était approprié pour obtenir un soulagement suffisant de la douleur chez la plupart des patients. Aucune étude n'a été menée sur des doses quotidiennes totales de NUCYNTA[®] Libération prolongée supérieures à 500 mg et, par conséquent, de telles doses ne sont pas recommandées (voir 14. ESSAIS CLINIQUES).

Si des effets indésirables excessifs liés aux opioïdes sont observés, la dose peut être réduite en fonction de l'état du patient, en faisant appel au jugement médical. Les événements indésirables peuvent aussi être pris en charge de façon symptomatique. Une fois les événements indésirables maîtrisés, on peut continuer à augmenter la dose jusqu'à l'obtention d'un degré de soulagement acceptable.

Au cours des périodes où il est nécessaire de modifier la dose analgésique, entre autres pendant l'ajustement posologique initial, un contact fréquent entre le médecin et/ou le professionnel de la santé et le patient est recommandé.

Prise en charge des patients ayant besoin de médicament de secours

Si l'emploi de médicaments de secours est justifié en raison d'épisodes douloureux au cours de l'ajustement normal de la dose de NUCYNTA® Libération prolongée, des médicaments tels que l'acétaminophène, l'ibuprofène ou le tramadol peuvent être administrés. Les produits à base de fentanyl ne doivent pas être utilisés comme médicaments de secours chez les patients prenant NUCYNTA® Libération prolongée. Si du tramadol à libération immédiate est utilisé comme médicament de secours, la dose quotidienne totale de tramadol ne doit pas dépasser 400 mg. Le choix du médicament de secours doit être adapté à l'état du patient. Pour les patients dont la dose a été augmentée à la dose d'entretien recommandée, sans toutefois obtenir une analgésie adéquate, la dose quotidienne totale peut être augmentée à moins d'une manifestation inacceptable d'effets indésirables.

Passage de NUCYNTA® IR à NUCYNTA® Libération prolongée

Les données cliniques indiquent que les patients dont la posologie de NUCYNTA® IR a été ajustée jusqu'à une dose stable et l'obtention d'une analgésie optimale avec une tolérance acceptable peuvent passer directement à une dose quotidienne totale approximativement équivalente de NUCYNTA® Libération prolongée, et vice-versa, si nécessaire, avec une efficacité équivalente. À titre d'exemple, un patient traité par une dose de 50 mg de NUCYNTA® IR quatre fois par jour, totalisant 200 mg par jour, pourrait passer à une dose de 100 mg de NUCYNTA® Libération prolongée deux fois par jour.

Ajustement ou baisse de la posologie :

L'administration chronique d'opioïdes, y compris de **NUCYNTA® Libération prolongée**, entraîne souvent une dépendance physique accompagnée ou non d'une dépendance psychologique. Des syndromes de sevrage (abstinence) peuvent survenir à la suite d'un arrêt brusque du traitement. Ces symptômes sont notamment les suivants : fièvre, larmoiement, rhinorrhée, bâillement, sudation, frissons, myalgie et mydriase. D'autres symptômes peuvent aussi apparaître, dont : irritabilité, anxiété, dorsalgie, arthralgie, faiblesse, crampes abdominales, insomnie, nausées, vomissements, chair de poule, perte d'appétit, nervosité, éternuements, tremblements, palpitations, fièvre, diarrhée, augmentation de la tension artérielle ou de la fréquence respiratoire.

Une fois qu'on a obtenu un soulagement satisfaisant de la douleur, on tentera de façon régulière de réévaluer les besoins en analgésique opioïde. Des doses plus faibles ou l'arrêt complet sont parfois possibles en raison d'un changement de l'état physique ou mental du patient.

Les patients sous traitement prolongé devraient être sevrés progressivement si le médicament n'est plus requis pour la maîtrise de la douleur. Ces symptômes sont généralement légers chez les patients traités de façon appropriée par des analgésiques opioïdes et dont le sevrage est progressif (voir 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Le sevrage progressif des patients doit se faire de façon personnalisée, sous supervision médicale.

Les patients doivent être informés que le fait de réduire ou de cesser la prise d'opioïdes diminue leur tolérance à ces médicaments. Si le traitement doit être rétabli, les patients doivent prendre la dose la plus faible, puis augmenter graduellement la dose afin d'éviter une surdose.

Arrêt du traitement

Un sevrage graduel du médicament 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 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 (voir 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Symptômes de sevrage et 8. EFFETS INDÉSIRABLES).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (voir 10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale).

NUCYNTA® Libération prolongée 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.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (voir 10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique).

L'utilisation de NUCYNTA® Libération prolongée en présence d'insuffisance hépatique modérée commande la prudence. Chez ces patients, le traitement par NUCYNTA® Libération prolongée doit être instauré à raison de 50 mg et ne doit pas être administré plus d'une fois toutes les 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 10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique).

NUCYNTA® à libération prolongée n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Son emploi dans cette population est donc contre-indiqué.

4.4 Administration

Les comprimés NUCYNTA® Libération prolongée doivent être avalés entiers avec suffisamment de liquide. L'ajout d'une petite quantité d'eau aux particules ou aux comprimés entiers entraîne la formation d'un gel visqueux. Couper, briser, broyer, croquer ou dissoudre les comprimés NUCYNTA® Libération prolongée peut provoquer une libération rapide et par conséquent l'absorption d'une dose potentiellement mortelle de tapentadol (voir 3. ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »).

4.5 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® Libération prolongée doit être pris approximativement une fois toutes les 12 heures.

5 SURDOSAGE

Expérience chez l'être humain

L'expérience du surdosage par NUCYNTA® Libération prolongée est très limitée. 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'opioïde sont le myosis, les vomissements, le collapsus cardiovasculaire, les troubles de la conscience allant jusqu'au coma, les convulsions, la flaccidité des muscles squelettiques, une peau froide et moite, la bradycardie, la leucoencéphalopathie toxique, la leucoencéphalopathie retardée post-hypoxique, l'hypotension, la pneumonie par aspiration, la dépression respiratoire allant jusqu'à l'arrêt respiratoire et la mort.

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 l'on soupçonne un surdosage de NUCYNTA® Libération prolongée, il est primordial de rétablir les voies aériennes du patient 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'opioïde. La dépression respiratoire à la suite 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 aériennes, de la respiration et de la circulation après un surdosage d'opioïde. 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 le 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.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à libération prolongée 50 mg tapentadol (sous forme de chlorhydrate de tapentadol)	alcool butylique, alcool isopropylique, dioxyde de titane, gomme laque, hydroxyde d'ammonium, hydroxytoluène butylé, hypromellose, oxyde de fer noir, oxyde de polyéthylène, polyalcool vinylique, polyéthylène glycol, propylène glycol, talc, vitamine E.
	Comprimés à libération prolongée 100 mg tapentadol (sous forme de chlorhydrate de tapentadol)	alcool butylique, alcool isopropylique, dioxyde de titane, gomme laque, hydroxyde d'ammonium, hydroxytoluène butylé, hypromellose, laque d'aluminium FD&C bleu no 2, oxyde de fer noir, oxyde de polyéthylène, polyalcool vinylique, polyéthylène glycol, propylène glycol, talc, vitamine E.
	Comprimés à libération prolongée 150 mg tapentadol (sous forme de chlorhydrate de tapentadol)	alcool butylique, alcool isopropylique, dioxyde de titane, gomme laque, hydroxyde d'ammonium, hydroxytoluène butylé, hypromellose, laque d'aluminium FD&C bleu no 2, oxyde de fer noir, oxyde de fer jaune, oxyde de polyéthylène, polyalcool vinylique, polyéthylène glycol, propylène glycol, talc, vitamine E.

	Comprimés à libération prolongée 200 mg tapentadol (sous forme de chlorhydrate de tapentadol)	alcool butylique, alcool isopropylique, dioxyde de titane, gomme laque, hydroxyde d'ammonium, hydroxytoluène butylé, hypromellose, laque d'aluminium FD&C bleu no 2, oxyde de fer noir, oxyde de polyéthylène, polyalcool vinylique, polyéthylène glycol, propylène glycol, talc, vitamine E.
	Comprimés à libération prolongée 250 mg tapentadol (sous forme de chlorhydrate de tapentadol)	alcool butylique, alcool isopropylique, dioxyde de titane, gomme laque, hydroxyde d'ammonium, hydroxytoluène butylé, hypromellose, laque d'aluminium FD&C bleu no 2, oxyde de polyéthylène, polyalcool vinylique, polyéthylène glycol, propylène glycol, talc, vitamine E.

Formes posologiques

Les comprimés NUCYNTA® Libération prolongée sont constitués d'un système de matrice hydrophile doté de propriétés de libération prolongée démontrées qui sont obtenues par l'utilisation d'un procédé de fabrication d'extrusion par fusion spécifique et du polymère oxyde de polyéthylène.

Les comprimés NUCYNTA® Libération prolongée renferment du chlorhydrate de tapentadol comme ingrédient actif et sont offerts dans les teneurs suivantes : 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg et 250 mg de tapentadol base, comme suit :

Comprimé de 50 mg : Comprimé blanc de forme oblongue portant l'inscription « OMJ 50 » en noir d'un côté.

Comprimé de 100 mg : Comprimé bleu clair de forme oblongue portant l'inscription « OMJ 100 » en noir d'un côté.

Comprimé de 150 mg : Comprimé bleu-vert de forme oblongue portant l'inscription « OMJ 150 » en noir d'un côté.

Comprimé de 200 mg : Comprimé bleu de forme oblongue, comportant une concavité centrale longitudinale des deux côtés et portant l'inscription « OMJ 200 » en noir d'un côté.

Comprimé de 250 mg : Comprimé bleu foncé de forme oblongue, comportant une concavité centrale longitudinale des deux côtés et portant l'inscription « OMJ 250 » en blanc d'un côté.

Emballage

Les comprimés NUCYNTA® Libération prolongée sont offerts en flacons de 60 comprimés, avec dessiccant.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter 3. ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».

Généralités

Les comprimés NUCYNTA® Libération prolongée (tapentadol) doivent être avalés entiers avec une quantité suffisante de liquide. Ne jamais couper, briser, croquer, diviser, dissoudre ou broyer les comprimés NUCYNTA® Libération prolongée. La prise d'un comprimé NUCYNTA® Libération prolongée brisé ou divisé pourrait entraîner la libération incontrôlée et l'absorption rapide d'une dose potentiellement mortelle de tapentadol.

Les patients traités par NUCYNTA® Libération prolongée doivent être surveillés étroitement pour déceler notamment les signes de dépression respiratoire, jusqu'à ce qu'une dose d'entretien stable soit atteinte. À l'instar de nombreux analgésiques à action centrale, ayant des effets indésirables à la fois centraux et périphériques, le schéma posologique doit être personnalisé en fonction de la sévérité de la douleur à traiter, des traitements antérieurs et de la capacité à surveiller le patient. Étant donné que l'alcool augmente l'effet sédatif des opioïdes, l'emploi concomitant de NUCYNTA® Libération prolongée et de boissons alcoolisées est à éviter.

Abus, toxicomanie et mésusage

NUCYNTA® Libération prolongée est un médicament qui présente des risques d'abus ou de mésusage, pouvant entraîner une surdose et la mort. Par conséquent, NUCYNTA® Libération prolongée doit être prescrit et manipulé avec prudence.

NUCYNTA® Libération prolongée est destiné uniquement à un usage oral. Un usage abusif de NUCYNTA® Libération prolongée pourrait se faire en coupant, brisant, en broyant, en croquant, en reniflant le produit ou en l'injectant après dissolution. Ces pratiques entraîneront une libération incontrôlée de l'opioïde et poseront un risque significatif pour le toxicomane pouvant entraîner une surdose ou la mort. En cas d'usage abusif par voie parentérale, les excipients des comprimés peuvent vraisemblablement entraîner une nécrose tissulaire locale, une infection, des granulomes pulmonaires et un risque accru d'endocardite et de cardiopathie valvulaire.

Il faut évaluer le risque clinique d'abus d'opioïdes ou de toxicomanie des patients avant de leur prescrire des opioïdes. Tous les patients recevant des opioïdes doivent faire l'objet d'un suivi régulier afin de déceler tout signe de mésusage ou d'abus.

Comme tous les opioïdes, NUCYNTA® Libération prolongée doit être utilisé avec une précaution particulière chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme, de consommation abusive de médicaments d'ordonnance ou de drogues illicites. Les préoccupations concernant l'abus, la toxicomanie et le détournement ne doivent pas empêcher la prise en charge adéquate de la douleur.

Cancérogénèse et mutagenèse

Voir la section 16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.

Cardiovasculaire

Effet hypotenseur

NUCYNTA® Libération prolongée peut causer une hypotension grave. Les patients chez qui la capacité de maintenir une tension artérielle adéquate a déjà été compromise en raison d'un volume sanguin réduit ou de l'administration concomitante de certains médicaments dépresseurs du SNC (p. ex. phénothiazines, tranquillisants, sédatifs, agents hypnotiques ou anesthésiques généraux; voir 9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES) présentent un risque élevé d'hypotension grave. Ces patients doivent faire l'objet d'un suivi pour surveiller les signes d'hypotension pouvant apparaître lors de l'initiation ou de l'ajustement de la dose de NUCYNTA® Libération prolongée. Chez les patients présentant un choc circulatoire, NUCYNTA® Libération prolongée peut causer une vasodilatation pouvant réduire davantage le débit cardiaque et la tension artérielle. L'utilisation de NUCYNTA® Libération prolongée chez les patients présentant un choc circulatoire est à éviter.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il y a lieu d'aviser les patients que NUCYNTA® Libération prolongée peut altérer les capacités mentales ou physiques requises pour réaliser 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 des boissons alcoolisées ou des tranquillisants (voir 9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Considérations péri-opératoires

NUCYNTA® Libération prolongée est contre-indiqué pour le soulagement de la douleur périopératoire. Dans le cas d'une cordotomie programmée ou d'autres interventions visant à soulager la douleur, les patients ne doivent pas être traités par NUCYNTA® Libération prolongée pendant au moins 48 heures avant l'opération, ni pendant la période suivant immédiatement l'opération. S'il faut poursuivre le traitement par NUCYNTA® Libération prolongée après la période de rétablissement postopératoire, une nouvelle posologie doit être administrée en fonction des nouveaux besoins analgésiques. Le risque de sevrage chez les patients ayant acquis une tolérance aux opioïdes doit être traité en fonction du besoin clinique (voir 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Symptômes de sevrage).

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

Dépendance/tolérance

Comme avec d'autres opioïdes, l'administration répétée de NUCYNTA® Libération prolongée pourrait entraîner une tolérance et une dépendance physique et il existe un risque de dépendance psychologique.

La dépendance physique et la tolérance, qui se distinguent de l'abus et de la toxicomanie, s'expliquent par la neuroadaptation des récepteurs opioïdes à une exposition chronique à un opioïde. La tolérance et la dépendance physique peuvent survenir suite à l'administration répétée d'opioïdes et ne constituent pas en soi une preuve d'un trouble de toxicomanie ou d'abus.

La dose du médicament peut être diminuée graduellement chez les patients sous traitement prolongé si ce dernier n'est plus nécessaire pour le contrôle de la douleur. Des symptômes de sevrage peuvent survenir après l'arrêt soudain du traitement ou suite à l'administration d'un antagoniste des opioïdes (voir 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Symptômes de sevrage).

NUCYNTA® Libération prolongée ne doit pas être utilisé chez les patients dépendants aux opioïdes puisqu'il ne peut pas supprimer les symptômes de sevrage de la morphine, même s'il s'agit d'un agoniste opioïde.

Utilisation dans les cas de dépendance aux drogues et à l'alcool

NUCYNTA® Libération prolongée est un opioïde dont l'utilisation n'est pas approuvée dans la gestion des troubles de toxicomanies. Son utilisation approuvée chez les personnes ayant une dépendance aux drogues ou à l'alcool, active ou en rémission, entre dans le cadre de la prise en charge de la douleur chronique nécessitant un traitement continu par un analgésique opioïde. Les patients qui ont des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme courent un risque accru de présenter une dépendance à NUCYNTA® Libération prolongée, à moins d'en faire une utilisation extrêmement prudente et consciencieuse.

Endocrinien/métabolisme

Insuffisance surrénalienne

Des cas d'insuffisance surrénalienne liée à la prise d'opioïdes ont été signalés, la plupart du temps à la suite d'un usage de plus d'un mois. L'insuffisance surrénalienne peut se manifester par des signes et des symptômes non spécifiques comme les nausées, les vomissements, l'anorexie, la fatigue, la faiblesse, les étourdissements et une tension artérielle basse. Si l'on soupçonne une insuffisance surrénalienne, il faut confirmer le diagnostic dès que possible au moyen d'épreuves de laboratoire. Si l'insuffisance surrénalienne est confirmée, il faut la traiter par l'administration de doses de remplacement physiologique de corticostéroïdes. Il faut sevrer le patient de l'opioïde pour permettre à la fonction surrénalienne de se rétablir et poursuivre la corticothérapie jusqu'à ce que la fonction surrénalienne soit rétablie. L'administration d'autres opioïdes peut être tentée, car des cas d'utilisation d'un opioïde différent sans récurrence de l'insuffisance surrénalienne ont été rapportés. Les renseignements disponibles ne permettent pas de déterminer s'il y a des opioïdes qui sont plus susceptibles que d'autres de causer une insuffisance surrénalienne.

Gastro-intestinal

Comme avec d'autres analgésiques, l'administration de NUCYNTA® Libération prolongée peut compliquer l'évaluation clinique des patients présentant une affection abdominale aiguë (voir 2. CONTRE-INDICATIONS).

Hépatique/biliaire/pancréatique

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® Libération prolongée aux patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (voir 4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance hépatique et 10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique).

NUCYNTA® Libération prolongée n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Par conséquent, son utilisation dans cette population est contre-indiquée (voir 2. CONTRE-INDICATIONS, 4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance hépatique et 10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique).

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® Libération prolongée doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une maladie des voies biliaires, y compris la pancréatite aiguë.

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 2. CONTRE-INDICATIONS et 8. EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la mise en marché). La prudence est de mise chez les patients ayant déjà présenté une réaction allergique grave à d'autres médicaments. Consulter la section 6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE de la monographie pour obtenir la liste complète des ingrédients.

Neurologique

Hyperalgésie induite par les opioïdes

L'hyperalgésie induite par les opioïdes (HIO) est une réponse paradoxale à un opioïde dans laquelle il y a une augmentation de la perception de la douleur malgré une exposition stable ou accrue aux opioïdes. Elle diffère de la tolérance, dans laquelle des doses plus élevées d'opioïdes sont nécessaires pour obtenir le même effet analgésique ou traiter des douleurs récurrentes. Cliniquement, l'HIO peut être associée à des doses élevées d'opioïdes, à un traitement aux opioïdes à long terme et à l'utilisation peropératoire d'opioïdes. L'HIO peut se manifester par une augmentation inexplicite de la douleur, une douleur plus diffuse que la douleur préexistante ou une douleur causée par stimulus ordinaire (c'est-à-dire non douloureux) (allodynie) en l'absence de progression de la maladie. Lorsque l'HIO est suspectée, la dose d'opioïde doit être réduite ou diminuée si possible. Il est raisonnable de considérer une rotation des opioïdes, ou l'utilisation d'une stratégie sans opioïde pour le contrôle de la douleur. Il n'y a actuellement aucun traitement bien établi pour l'HIO.

Interactions avec des dépresseurs du système nerveux central (SNC) (y compris les benzodiazépines et l'alcool)

NUCYNTA® Libération prolongée doit être utilisé avec prudence et à des doses réduites en cas d'administration concomitante 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 antiémétiques à action centrale et autres dépresseurs du SNC, y compris l'alcool. Il peut en résulter une dépression respiratoire, une hypotension et une sédation profonde, un coma ou la mort. Lorsqu'une telle association médicamenteuse est prévue, une réduction importante de la dose d'un ou des deux agents doit être envisagée, et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite (voir 9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Dans le cas de patients déprimés ou suicidaires, on devrait envisager l'utilisation d'analgésiques non-narcotiques. Il ne faut pas consommer d'alcool pendant que l'on prend NUCYNTA® Libération prolongée, car cela peut augmenter le risque de présenter des effets secondaires dangereux.

Des études observationnelles ont démontré que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente les risques de décès imputable à la drogue, lorsque comparées à l'usage seul d'analgésiques opioïdes. En raison des propriétés pharmacologiques similaires, il est raisonnable de s'attendre à un risque semblable lors d'une utilisation concomitante avec un autre dépresseur du SNC et un analgésique opioïde (voir 9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Si la décision est prise de prescrire une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC en concomitance avec un analgésique opioïde, il faut prescrire les plus faibles doses efficaces pour la période de prise concomitante la plus courte possible. Chez les patients qui prennent déjà un analgésique opioïde, il faut prescrire une dose initiale de benzodiazépine ou d'un autre dépresseur du SNC plus faible que celle indiquée en l'absence de traitement concomitant par un opioïde et ajuster cette dose en fonction de la réponse clinique. Chez les patients qui prennent déjà une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC, il faut administrer une dose initiale plus faible de l'analgésique opioïde, et ajuster la dose en fonction de la réponse clinique. Les patients doivent être surveillés étroitement afin de détecter les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Il faut aviser les patients et les personnes soignantes des risques de dépression respiratoire et de sédation lorsque NUCYNTA® Libération prolongée est utilisé conjointement avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool et les drogues illicites). Il faut avertir les patients de ne pas conduire un véhicule ou utiliser de machines lourdes tant que les effets de l'utilisation concomitante de la benzodiazépine ou d'un autre dépresseur du SNC n'ont pas été déterminés. Examinez les patients afin de dépister tout risque de trouble de toxicomanie, incluant l'abus et la mauvaise utilisation d'opioïde, afin de le mettre en garde contre le risque d'overdose et de décès associé à l'utilisation d'un dépresseur du SNC additionnel incluant l'alcool et les drogues illicites (voir 9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Il ne faut pas consommer d'alcool pendant la prise de NUCYNTA® Libération prolongée, car cela peut augmenter le risque de subir des effets secondaires dangereux, y compris la mort (voir 2. CONTRE INDICATIONS et 9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Une douleur intense antagonise les effets dépresseurs subjectifs et respiratoires des analgésiques opioïdes. Si la douleur disparaît soudainement, ces effets peuvent se manifester rapidement.

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 les affections suivantes au cours de 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 des séquelles résiduelles qui semblent indiquer un changement passager de l'état de conscience). Au cours des études cliniques sur le tapentadol, un sujet qui avait des antécédents de crises convulsives a présenté des convulsions.

Des cas de crises convulsives chez des patients recevant du tapentadol ont été signalés de façon spontanée 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 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 lors de l'administration concomitante de 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 (traumatisme crânien, troubles métaboliques, sevrage d'alcool et de drogues, infections du SNC).

Toxicité sérotoninergique/Syndrome sérotoninergique

La toxicité sérotoninergique, également connue sous le nom de syndrome sérotoninergique, est une condition potentiellement mortelle et a été rapportée avec l'utilisation du chlorhydrate de tapentadol, en particulier lors d'une utilisation concomitante avec d'autres médicaments sérotoninergiques (voir 9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

La toxicité sérotoninergique se caractérise par une excitation neuromusculaire, une stimulation du système nerveux autonome (p.ex. tachycardie ou bouffées vasomotrices) et un état mental altéré (p. ex. anxiété, agitation, hypomanie). Selon les critères de Hunter, un diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable lorsque, en présence d'au moins un agent sérotoninergique, l'un des éléments suivant est observé:

- clonus spontané
- clonus inducible ou clonus oculaire avec agitation ou diaphorèse
- tremblements et hyperréflexie
- hypertonie et température corporelle supérieure à 38°C et clonus oculaire ou clonus inducible.

Si un traitement concomitant par NUCYNTA® Libération prolongée et d'autres médicaments sérotoninergiques est cliniquement justifié, il est conseillé d'observer le patient soigneusement, en particulier lors de l'initiation du traitement et des augmentations de dose (voir 9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Si une toxicité sérotoninergique est suspectée, il faut envisager l'arrêt des médicaments sérotoninergiques.

Traumatisme crânien et pression intracrânienne élevée

NUCYNTA[®] Libération prolongée doit être utilisé avec précaution chez les patients qui ont une pression intracrânienne élevée ou qui ont subi un traumatisme crânien, puisque les effets dépresseurs respiratoires de l'agonisme des récepteurs opioïdes comprennent la rétention du dioxyde de carbone et une hausse secondaire de la pression du liquide céphalorachidien, et ces effets peuvent être grandement exacerbés chez ces patients. Par ailleurs, les altérations pupillaires (myosis) causées par le tapentadol peuvent masquer l'existence, l'étendue ou l'évolution de la pathologie intracrânienne. Les cliniciens doivent également garder un niveau élevé de vigilance vis-à-vis des effets indésirables lorsqu'ils évaluent l'altération de l'état mental chez ces patients s'ils reçoivent du tapentadol (voir 2. CONTRE-INDICATIONS).

Rénal

NUCYNTA[®] Libération prolongée 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 2. CONTRE-INDICATIONS, 4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale et 10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale).

Renseignements à donner aux patients

Un feuillet de renseignements est inséré dans l'emballage des comprimés NUCYNTA[®] Libération prolongée délivrés aux patients. Le médecin doit donner les consignes suivantes aux patients recevant NUCYNTA[®] Libération prolongée:

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 initialement prescrit pourrait entraîner des conséquences graves, voire fatales.
2. Le patient doit être informé que NUCYNTA[®] Libération prolongée renferme du tapentadol, un analgésique opioïde.
3. Le patient doit être informé que NUCYNTA[®] Libération prolongée est à prendre uniquement selon les directives du médecin. La dose de NUCYNTA[®] Libération prolongée ne doit pas être ajustée sans consulter un médecin.
4. NUCYNTA[®] Libération prolongée doit être avalé entier (et non pas coupé, brisé, broyé, dissous, divisé ou croqué) en raison du risque de surdose mortelle de tapentadol.
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[®] Libération prolongée ne doit pas être utilisé en même temps que l'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC (sommifères, tranquillisants) en raison des effets additifs dangereux qui 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® Libération prolongée 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, antidépresseurs tricycliques ou 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® Libération prolongée.
10. Le patient doit être informé que si l'arrêt d'un traitement par NUCYNTA® Libération prolongée est envisagé, il pourrait être approprié de réduire progressivement la dose de NUCYNTA® Libération prolongée plutôt que de l'arrêter brusquement, en raison du risque de précipiter des symptômes de sevrage.
11. Le patient doit être informé des effets indésirables les plus fréquents qui peuvent se produire lors de la prise de NUCYNTA® Libération prolongée: nausées, étourdissements, constipation, maux de tête et somnolence.
12. Le patient doit être informé que NUCYNTA® Libération prolongée peut provoquer une somnolence, des étourdissements ou une sensation de tête légère, et qu'il pourrait porter atteinte aux facultés mentales ou physiques nécessaires à l'accomplissement de certaines tâches comportant un élément de danger (p. ex. la conduite automobile, l'utilisation de machines). Les patients qui commencent à prendre NUCYNTA® Libération prolongée 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 de tolérer les effets de NUCYNTA® Libération prolongée.
13. Le patient doit être informé que NUCYNTA® Libération prolongée présente un risque d'abus. Ce médicament doit être protégé contre le vol ou le mésusage.
14. Le patient doit être averti qu'il ne faut pas donner NUCYNTA® Libération prolongée à une personne autre que celle pour laquelle il a été prescrit.
15. Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer de consulter leur médecin si elles deviennent enceintes ou comptent le devenir avant de commencer ou de poursuivre le traitement par NUCYNTA® Libération prolongée. Les femmes qui allaitent ou qui sont enceintes ne doivent pas prendre NUCYNTA® Libération prolongée.
16. Les patients doivent être informés que NUCYNTA® Libération prolongée 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® Libération prolongée. Ils doivent arrêter de prendre NUCYNTA® Libération prolongée en cas de crise convulsive pendant le traitement par NUCYNTA® Libération prolongée et obtenir une aide

médicale immédiate.

Respiratoire

Apnée du sommeil

Les opioïdes peuvent causer des troubles respiratoires du sommeil tels que des syndromes d'apnées du sommeil (y compris des apnées centrales du sommeil [ACS]) et une hypoxie (y compris une hypoxie du sommeil). Le recours à des opioïdes augmente le risque d'ACS en fonction de la dose. Il faut évaluer les patients de façon continue pour surveiller la survenue d'une apnée du sommeil ou l'aggravation d'une apnée du sommeil pré-existante. Dans de tels cas, la réduction ou l'arrêt du traitement opioïde doivent être considérés, si cela est approprié, en respectant les pratiques optimales de réduction progressive des opioïdes (voir 4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou réduction de la dose; 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance).

Dépression respiratoire

Des cas de dépression respiratoire grave, pouvant mettre la vie en danger ou s'avérant mortel, ont été signalés avec l'utilisation d'opioïdes, même lorsqu'ils étaient utilisés conformément aux recommandations. Si elle n'est pas détectée et traitée immédiatement, la dépression respiratoire causée par la prise d'un opioïde pourrait entraîner un arrêt respiratoire et provoquer la mort. La rétention de dioxyde de carbone (CO₂) due à la dépression respiratoire causée par la prise d'opioïdes peut accentuer l'effet sédatif des opioïdes.

La dépression respiratoire constitue un problème potentiel chez les patients âgés ou invalides, ainsi que chez ceux souffrant d'affections accompagnées d'hypoxie ou d'hypercapnie. Dans ces cas, même des doses thérapeutiques modérées peuvent diminuer dangereusement la ventilation pulmonaire.

NUCYNTA[®] Libération prolongée doit être administré avec une extrême prudence chez les patients présentant une affection accompagnée d'hypoxie, d'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 cyphoscoliose, la dépression du SNC ou le coma. Chez ces patients, même les 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[®] Libération prolongée uniquement sous supervision médicale étroite et à la plus faible dose efficace.

Bien qu'une dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle ou fatale, peut survenir en tout temps lors de l'utilisation de NUCYNTA[®] Libération prolongée, le risque est le plus élevé au moment de l'instauration du traitement ou après une augmentation de la dose. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler les signes de dépression respiratoire lors de l'instauration du traitement par NUCYNTA[®] Libération prolongée et à la suite d'une augmentation de la dose.

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 régionale ou d'autres blocages des voies de transmission de la douleur ne doivent pas recevoir NUCYNTA[®] Libération prolongée 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® Libération prolongée sont nécessaires afin de réduire le risque de dépression respiratoire (voir 4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). La surestimation de la dose lors du passage d'un autre opioïde à NUCYNTA® Libération prolongée peut entraîner une surdose fatale dès la première dose. Des cas de dépression respiratoire ont aussi été signalés à la suite de l'utilisation d'opioïdes à libération modifiée 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 la naloxone peut déclencher des crises convulsives (voir 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de crises convulsives et 5. SURDOSAGE).

Risque de surdosage

Les conséquences potentiellement graves du surdosage par NUCYNTA® Libération prolongée sont : dépression du système nerveux central, dépression respiratoire et décès. En traitant un surdosage, il faut surtout veiller à maintenir une ventilation suffisante tout en appliquant un traitement de soutien général (voir 5. SURDOSAGE).

Ne pas prescrire NUCYNTA® Libération prolongée à des patients ayant des tendances suicidaires ou prédisposés à la dépendance.

NUCYNTA® Libération prolongée ne doit pas être pris à des doses plus élevées que celles recommandées par le médecin. Il est essentiel de prescrire judicieusement le tapentadol afin d'en assurer l'utilisation sécuritaire.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Voir sections 2. CONTRE-INDICATIONS et 7.1.1 Femmes enceintes.

- **Fertilité**

Les données animales n'ont démontré aucune influence du tapentadol sur la fertilité, quelle que soit la dose (voir section 16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Altération de la fécondité).

- **Fonction sexuelle**

L'utilisation prolongée d'opioïdes peut être associée à une diminution du taux des hormones sexuelles et à des symptômes tels qu'une baisse de la libido, une dysfonction érectile ou une infertilité (voir 8. EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la mise en marché).

Symptômes de sevrage

Le syndrome de sevrage des opioïdes pourrait survenir après l'arrêt brusque du traitement et se manifester par tous ou certains des symptômes suivants : fièvre, larmoiement, rhinorrhée, bâillement, sudation, frissons, myalgie et mydriase. D'autres symptômes peuvent aussi apparaître, dont :

irritabilité, anxiété, dorsalgie, arthralgie, faiblesse, crampes abdominales, insomnie, nausées, vomissements, chair de poule, perte d'appétit, nervosité, éternuements, tremblements, palpitations, fièvre, diarrhée, augmentation de la tension artérielle ou de la fréquence respiratoire.

En général, la probabilité de présenter une tolérance ou un syndrome de sevrage augmente avec la durée du traitement opioïde continu. Il y a lieu d'aviser les patients de la possibilité de survenue de symptômes de sevrage et de les conseiller en conséquence.

On devrait procéder à un sevrage graduel du médicament chez les patients sous traitement prolongé si ce dernier n'est plus nécessaire pour le soulagement de 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 par la suite graduellement en réduisant les doses et en instituant un traitement symptomatique.

Syndrome de sevrage néonatal (SSN) associé aux opioïdes

L'utilisation prolongée d'opioïdes pendant la grossesse pourrait entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes, contrairement au syndrome de sevrage aux opioïdes chez l'adulte, peut mettre la vie du nouveau-né en danger.

Le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes se manifeste par une irritabilité, une hyperactivité et un rythme du sommeil perturbé, des cris aigus, des tremblements, des vomissements, une diarrhée et une absence de prise de poids. L'apparition, la durée et la sévérité du syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes varient selon l'opioïde utilisé, la durée d'utilisation, le moment et la quantité de la dernière dose utilisée par la mère, ainsi que du taux d'élimination du médicament par le nouveau-né.

L'utilisation de NUCYNTA® Libération prolongée est contre-indiquée chez les femmes enceintes (voir 2. CONTRE-INDICATIONS).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'utilisation prolongée d'opioïdes pendant la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes, contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez l'adulte, peut mettre la vie du nouveau-né en danger (voir 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage néonatal [SSN] associé aux opioïdes). L'innocuité du tapentadol pendant la grossesse n'a pas été étudiée. Par conséquent, NUCYNTA® Libération prolongée est contre-indiqué chez les femmes enceintes ainsi que pendant le travail et l'accouchement.

7.1.2 Allaitement

Il n'existe pas de données sur l'excrétion du tapentadol dans le lait maternel. Par conséquent, NUCYNTA® Libération prolongée est contre-indiqué pendant l'allaitement. Une dépression respiratoire menaçant le pronostic vital peut survenir chez le nouveau-né si des opioïdes sont administrés à la

mère. La naloxone, un médicament qui contrecarre les effets des opioïdes, devrait être facilement accessible si l'on utilise NUCYNTA® Libération prolongée dans cette population.

7.1.3 Enfants (< 18 ans)

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans)

En général, il faut faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez un patient âgé, la dose initiale devant se situer habituellement dans la fourchette inférieure de l'intervalle posologique en raison de la plus grande fréquence de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, et de maladies et de traitements médicamenteux concomitants chez ces patients. La posologie de NUCYNTA® Libération prolongée chez les personnes âgées ayant une fonction rénale et hépatique normale est la même que pour les adultes plus jeunes ayant une fonction rénale et hépatique normale. Ces patients doivent faire l'objet d'un suivi étroit, surtout lors de l'instauration d'un traitement par NUCYNTA® Libération prolongée 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® Libération prolongée, 28 % (1 023/3 613) étaient âgés de 65 ans et plus, et 7 % (245/3 613) étaient âgés de 75 ans et plus. On n'a observé aucune différence globale relative à l'efficacité ou à la tolérabilité entre ces patients et les patients plus jeunes (voir 10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

NUCYNTA® Libération prolongée a été étudié dans le cadre de neuf études de phases II et III à doses multiples et contrôlées soit par placebo soit par comparateur actif. Les patients recevaient des doses de NUCYNTA® Libération prolongée allant de 21,5 à 250 mg deux fois par jour. Au total, 3 613 patients souffrant de douleur d'intensité modérée à sévère ont été traités par NUCYNTA® Libération prolongée, dont 227 ayant été exposés au médicament pendant plus d'un an. Plus de 60 % des sujets traités par NUCYNTA® Libération prolongée ne prenaient pas d'opioïdes au moment de l'instauration du traitement (voir 4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique, Instauration du traitement, Patients qui ne prennent pas d'analgésiques opioïdes au moment de l'instauration du traitement). La population était âgée de 18 à 91 ans (âge moyen de 57,4 ans).

D'après les données des études à double insu, contrôlées par placebo ou par comparateur actif au cours desquelles des doses multiples de NUCYNTA® Libération prolongée étaient administrées, 64,4 % des patients ayant reçu NUCYNTA® Libération prolongée ont présenté des effets indésirables. Ceux-ci étaient principalement de sévérité légère et modérée. Les effets indésirables les plus fréquents (signalés par ≥ 10 % des patients dans les différents groupes posologiques de NUCYNTA® Libération prolongée) ont été : nausées, étourdissements, constipation 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® Libération prolongée. Environ 2,5 % des patients traités par NUCYNTA® Libération prolongée ont présenté un effet indésirable grave au cours des études de phases II et III à doses multiples par rapport à 1,0 % des patients ayant reçu le placebo.

Parmi les patients ayant présenté des effets indésirables, environ 18 % des patients traités par NUCYNTA® Libération prolongée et 6 % des patients ayant reçu le placebo ont abandonné les études de phases II et III à doses multiples. Les raisons le plus fréquemment invoquées pour l'abandon en raison d'effets indésirables dans les études décrites plus haut (signalées par ≥ 1 % des patients dans n'importe lequel des groupes recevant NUCYNTA® Libération prolongée) chez les patients recevant NUCYNTA® Libération prolongée et ceux recevant le placebo étaient les nausées (4,3 % p/r à 1,3 %), les étourdissements (3,1 % p/r à 0,7 %), les vomissements (2,8 % p/r à 0,5 %), la somnolence (2,0 % p/r à 0,2 %), la constipation (1,4 % p/r à 0,2 %), les maux de tête (1,2 % p/r à 0,3 %) et la fatigue (1,2 % p/r à 0,3 %), respectivement.

L'arrêt brusque d'un analgésique opioïde peut donner lieu à des symptômes de sevrage. Dans toutes les études cliniques menées sur NUCYNTA® Libération prolongée, le traitement a été arrêté complètement après l'exposition du patient au médicament pendant une durée maximale d'un an, et ce sans qu'il soit nécessaire de réduire la dose de façon progressive. Dans les études de phases II et III sur NUCYNTA® Libération prolongée, les patients prenant NUCYNTA® Libération prolongée qui ont arrêté brusquement le traitement sans commencer d'autre traitement opioïde ont été évalués pour les symptômes de sevrage entre 2 et 4 jours après l'arrêt du médicament, puis entre 5 et 14 jours après l'arrêt, au moyen de l'échelle clinique de symptômes de sevrage associé aux opioïdes (*Clinical Opioid Withdrawal Scale*). Dans le groupe NUCYNTA® Libération prolongée, 635 patients ont été évalués entre le jour 2 et le jour 4 après l'arrêt brusque du traitement, dont 11,8 % et 2,0 % d'entre eux présentaient des symptômes de sevrage légers ou modérés respectivement. Des évaluations au jour 5 ou plus tard étaient disponibles pour 1 145 patients traités par NUCYNTA® Libération prolongée (symptômes légers

: 5,1 %; symptômes modérés : 0,3 %). Les symptômes de sevrage peuvent être réduits au moyen d'une diminution progressive de la dose de NUCYNTA® Libération prolongée.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Études à double insu

Les événements indésirables liés au traitement (EILT) signalés par ≥ 1 % des patients traités par NUCYNTA® Libération prolongée souffrant de douleur d'intensité modérée à sévère provenant de huit études à double insu, contrôlées par comparateur actif ou par placebo sont indiqués dans le Tableau 3, s'ils se sont produits aussi souvent ou plus souvent avec NUCYNTA® Libération prolongée qu'avec le placebo. Ces effets indésirables ont été inclus, que l'effet ait été lié ou non à NUCYNTA® Libération prolongée.

Tableau 3 : Événements indésirables liés au traitement signalés par ≥ 1 % des patients traités par NUCYNTA® Libération prolongée 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® Libération prolongée (n = 2 328) %	Placebo (n = 1 498) %
Tout effet indésirable médicamenteux		
Troubles de l'oreille et du labyrinthe		
Vertiges	2,2	0,8
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	18,0	8,5
Constipation	9,9	5,7
Vomissements	6,9	2,9
Bouche sèche	4,6	1,7
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue	5,4	3,2
Asthénie	1,8	0,7
Frissons	1,1	0,2

Tableau 3 : Événements indésirables liés au traitement signalés par ≥ 1 % des patients traités par NUCYNTA® Libération prolongée 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® Libération prolongée (n = 2 328) %	Placebo (n = 1 498) %
Infections et infestations		
Bronchite	1,1	0,9
Grippe	1,0	0,7
Investigations		
Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme	1,0	0,3
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	1,5	0,5
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Douleur d'un membre	1,5	1,3
Myalgie	1,0	0,6
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	11,8	5,1
Céphalées	11,4	11,3
Somnolence	8,2	2,9
Tremblement	1,4	0,2
Léthargie	1,2	0,2
Troubles psychiatriques		
Insomnie	3,5	1,9
Anxiété	2,7	0,9
Agitation	1,0	0,2
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Douleur pharyngolaryngée	1,1	1,0
Troubles cutanés et du tissu sous-cutané		
Hyperhidrose	4,8	1,1
Prurit	3,9	1,3
Éruptions cutanées	1,0	0,8
Troubles vasculaires		

Tableau 3 : Événements indésirables liés au traitement signalés par ≥ 1 % des patients traités par NUCYNTA® Libération prolongée 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® Libération prolongée (n = 2 328) %	Placebo (n = 1 498) %
Bouffées de chaleur	1,3	0,3

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

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® Libération prolongée 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® Libération prolongée qu'avec le placebo :

- **Troubles cardiaques** : tachycardie, bradycardie, extrasystoles
- **Troubles de l'oreille et du labyrinthe** : acouphènes
- **Troubles endocriniens** : hypothyroïdie
- **Troubles oculaires** : vision trouble, larmoiement accru, sécheresse oculaire
- **Troubles gastro-intestinaux** : intoxication alimentaire, hématochézie, trouble gastrique, hémorragie rectale
- **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : malaise, sensation d'agitation, syndrome de sevrage médicamenteux, sensation de froid, douleur thoracique, sensation de chaleur, sensation d'état anormal, sensation de modification de la température corporelle, soif, torpeur physique
- **Infections et infestations** : gastro-entérite, cystite, rhinite, infection virale, infection localisée, pneumonie, infection dentaire, pharyngite streptococcique, abcès dentaire, infection
- **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** : contusion, entorse musculaire, excoriation
- **Investigations** : augmentation de la tension artérielle, augmentation de la gamma glutamyltransférase, perte de poids, électrocardiogramme anormal, onde T anormale à l'électrocardiogramme, augmentation du taux sanguin de calcium
- **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : anorexie, déshydratation, hypoglycémie, hypokaliémie
- **Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif** : douleur cervicale, douleur osseuse, contractions musculaires, arthrose, faiblesse musculaire, douleur thoracique musculosquelettique
- **Troubles du système nerveux** : perturbation de l'attention, migraine, dysgueusie, paresthésie, hypoesthésie, syndrome des jambes sans repos, syncope, trouble de l'équilibre, sédation, diminution du niveau de conscience, hypersomnie, trouble de la mémoire, déficience intellectuelle, céphalée de tension
- **Troubles psychiatriques** : dépression, troubles du sommeil, humeur dépressive, nervosité, rêves anormaux, cauchemars, agitation, désorientation, hallucination, stress, humeur euphorique, baisse de la libido
- **Troubles du rein et des voies urinaires** : dysurie, hématurie

- **Troubles du système de reproduction et du sein** : dysfonction érectile
- **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : dyspnée, rhinorrhée, bâillement, respiration sifflante, hoquet
- **Troubles cutanés et du tissu sous-cutané** : prurit généralisé, érythème, sueurs nocturnes, horripilation, eczéma, urticaire, éruption maculaire
- **Troubles vasculaires** : pâleur

Intervalle QTc 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 QTc (voir 10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque).

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

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables relevés dans le cadre du programme de pharmacovigilance sur le tapentadol sont indiqués dans le tableau 4. 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 dans le tableau 4 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	≥ 1/1 000 et < 1/100
Rares	≥ 1/10 000 et < 1/1 000
Très rares	< 1/10 000
Fréquence inconnue (dont la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles)	

Tableau 4 : Effets indésirables signalés après la commercialisation du tapentadol

Troubles gastro-intestinaux	
<i>Rares</i>	Diarrhée
Troubles du système immunitaire	
<i>Peu fréquents</i>	Hypersensibilité (y compris les rares cas d'œdème de Quincke, d'anaphylaxie et de choc anaphylactique)
Troubles psychiatriques	
<i>Rares</i>	Hallucinations
<i>Très rares</i>	Crise de panique
<i>Fréquence inconnue</i>	Délire
Troubles du système nerveux	
<i>Peu fréquents</i>	Céphalées
Troubles cardiaques	
<i>Rares</i>	Palpitations

Déficience androgénique

L'utilisation chronique d'opioïdes peut influencer sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, entraînant une déficience androgénique qui peut se manifester par une faible libido, une impuissance, une dysfonction érectile, une aménorrhée ou une infertilité. Le rôle causal que jouent les opioïdes dans l'apparition du syndrome clinique d'hypogonadisme demeure inconnu, car les divers facteurs de stress médicaux, physiques, psychologiques et liés au mode de vie qui peuvent influencer sur les taux d'hormones gonadiques n'ont pas été adéquatement contrôlés dans le cadre des études menées à ce jour. Les patients qui présentent des symptômes de déficience androgénique doivent subir 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® Libération prolongée (voir 2. CONTRE-INDICATIONS et 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypersensibilité). Consulter la section 6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE de la monographie pour obtenir la liste complète des ingrédients.

Toxicité sérotoninergique (également connue sous le nom de syndrome sérotoninergique)

Des cas de toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique, une maladie potentiellement mortelle, ont été rapportés avec le tapentadol lorsqu'il est utilisé en concomitance avec d'autres agents sérotoninergiques tels que les ISRS et IMAO.

Suicidabilité

Des idées suicidaires ont été signalées depuis 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 provenant d'essais cliniques et de rapports de pharmacovigilance.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- La prudence s'impose lors de l'utilisation de NUCYNTA® Libération prolongée chez les patients qui prennent en concomitance les médicaments à action centrale spécifiés ou de l'alcool.
- Il ne faut pas utiliser NUCYNTA® Libération prolongée 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.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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'interaction cliniquement pertinente 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 avec des dépresseurs du système nerveux central (SNC) (y compris les benzodiazépines et l'alcool) :

L'utilisation concomitante de NUCYNTA® Libération prolongée et d'autres agonistes purs des récepteurs mu-opioïdes, d'opioïdes mixtes à la fois agonistes et antagonistes (comme la pentazocine, la nalbuphine), ou d'agonistes partiels des récepteurs mu-opioïdes n'a pas été étudiée.

Les études de dissolution *in vitro* ont montré que NUCYNTA® Libération prolongée ne libérait pas le tapentadol plus rapidement dans un tampon de phosphate de pH 6,8 et de molarité 0,050 M contenant jusqu'à 40 % d'éthanol que dans un tampon de phosphate de pH 6,8 et de molarité 0,050 M simple. Les études *in vitro* peuvent ne pas prédire les effets *in vivo*.

Les patients recevant d'autres analgésiques agonistes opioïdes, de même que des anesthésiques généraux, phénothiazines, antiémétiques, benzodiazépines, autres tranquillisants, sédatifs, hypnotiques ou autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool) en concomitance avec NUCYNTA® Libération prolongée peuvent présenter une dépression additive du SNC. Il peut en résulter des effets interactifs donnant lieu à une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde ou un coma si ces médicaments sont pris en association avec NUCYNTA® Libération prolongée. Si un tel traitement d'association est envisagé, il faut penser à réduire la dose d'un de ces agents ou des deux. Il faut éviter de consommer des boissons alcoolisées, ou des produits sur ordonnance ou en vente libre contenant de l'alcool, en même temps que NUCYNTA® Libération prolongée (voir 7. MISES EN GARDE

ET PRÉCAUTIONS).

9.3 Interactions médicament-comportement

La consommation concomitante de boissons alcoolisées est à éviter. En raison de son action agoniste sur les récepteurs mu-opioïdes, on peut prévoir que NUCYNTA® Libération prolongée augmentera l'effet sédatif de l'alcool (voir 3. ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »).

9.4 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 minime 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.

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)

NUCYNTA® Libération prolongée 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 manifestations cardiovasculaires indésirables (voir 2. CONTRE-INDICATIONS).

Médicaments anticholinergiques

L'utilisation de NUCYNTA® Libération prolongée 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.

Étude sur les interactions avec l'alcool :

Une étude *in vivo* avec permutation a examiné l'effet de l'alcool (240 ml d'alcool à 40 %) sur la biodisponibilité d'une dose unique de comprimés NUCYNTA® Libération prolongée de 100 mg et de 250 mg, prise par 19 sujets volontaires, à jeun et en bonne santé. Suite à la prise d'un comprimé NUCYNTA® Libération prolongée de 100 mg avec de l'alcool, la valeur moyenne de la C_{max} a augmenté de 48 % par comparaison au groupe témoin (consommation d'eau au lieu d'alcool), avec une valeur pouvant être entre 0,99 et 4,38 fois plus élevée. De plus, chez les 3 sujets (15 %) ayant obtenu les valeurs de C_{max} les plus élevées, cette valeur était au moins 2,3 fois celle du groupe témoin. Les valeurs moyennes de l' ASC_{0-t} et de l' ASC_{∞} du tapentadol ont augmenté de 17 %; la T_{max} et la $t_{1/2}$ sont

demeurées relativement inchangées. Suite à la prise d'un comprimé NUCYNTA® Libération prolongée de 250 mg en concomitance avec l'alcool, la valeur de la C_{max} a augmenté de 28 % par comparaison au groupe témoin, avec une valeur pouvant être entre 0,90 et 2,67 fois plus élevée. Chez 2 de ces sujets (10 %), la C_{max} individuelle était au moins 2,6 fois celle de la valeur moyenne de la C_{max} du groupe témoin. Les valeurs moyennes de l' ASC_{0-t} et de l' ASC_{∞} du tapentadol ont augmenté de 16 %; la T_{max} et la $t_{1/2}$ sont demeurées relativement inchangées. Toutefois, l'utilisation concomitante avec l'alcool doit être évitée compte tenu des effets additifs attendus de NUCYNTA® Libération prolongée (voir 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Agents sérotoninergiques :

L'administration concomitante de NUCYNTA® Libération prolongée et d'un agent sérotoninergique, comme un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline, peut accroître le risque de syndrome sérotoninergique, un trouble pouvant menacer le pronostic vital (voir 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique). Des cas de toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique ont été rapportés après la mise en marché avec l'utilisation concomitante de tapentadol et de médicaments sérotoninergiques (p. ex., les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [ISRS] et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN]). NUCYNTA® Libération prolongée peut augmenter le risque de toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique lorsqu'il est utilisé en concomitance avec les médicaments sérotoninergiques tels que les ISRS, les IRSN et d'autres médicaments sérotoninergiques tels que les antidépresseurs tricycliques (ATC), les IMAO (y compris le linézolide, le bleu de méthylène et les triptans) et avec des médicaments qui altèrent le métabolisme de la sérotonine. Cela pourrait même se produire dans l'intervalle de la dose recommandée (voir 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique).

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de NUCYNTA® Libération prolongée n'a été observé lors de la prise avec un repas riche en matières grasses. Les comprimés NUCYNTA® Libération prolongée peuvent être pris avec ou sans nourriture (voir 10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Effet de la nourriture).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuit aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

Le chlorhydrate de tapentadol, analgésique à action centrale (anti-nociceptive), 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 $\text{GTP}\gamma\text{S}$ utilisant des membranes de cellules exprimant des récepteurs μ -opioïdes recombinants humains, 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.

10.2 Pharmacodynamie

Le tapentadol est une nouvelle molécule 3-[(1R,2R)-3-(diméthylamino)-1-éthyl-2-méthylpropyl]phénol ayant un double mode 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.

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-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'effet sur la noradrénaline et les mécanismes de recaptage du 5-hydroxy-tryptophane, 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.

Études pharmacologiques sur l'innocuité clinique

Électrophysiologie 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 NUCYNTA® IR (tapentadol à libération immédiate) à raison de 100 mg toutes les 6 heures, de NUCYNTA® IR à raison de 150 mg toutes les 6 heures, un placebo et une dose unique de moxifloxacine. Aux doses étudiées, qui ont produit des valeurs moyennes \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, le tapentadol à libération immédiate (NUCYNTA® IR) n'avait aucun effet significatif sur l'intervalle QTc, l'intervalle PR ou la durée du complexe QRS.

Évaluation dans les essais cliniques de phases II et III

Dans les études cliniques 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 de la tension artérielle cliniquement significatives (tension artérielle augmentée ou diminuée, hypertension ou hypotension), était plus élevée chez les patients traités par 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 QTc.

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® Libération prolongée a permis de maintenir des scores stables d'analgésie 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® Libération prolongée (100 à 250 mg) durant 12 semaines pendant la période d'entretien. Une analgésie stable a été maintenue; aucun signe de tolérance à NUCYNTA® Libération prolongée n'a été relevé, ni sur une période de 15 semaines à dose fixe, ni sur une période d'un an à posologie souple.

10.3 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 observées entre trois et six heures après l'administration de NUCYNTA®

Libération prolongée. Des augmentations de l'ASC et des C_{\max} sériques proportionnelles à la dose ont été observées après l'administration de NUCYNTA® Libération prolongée à des doses uniques allant de 50 à 250 mg.

L'exposition au tapentadol atteint l'état d'équilibre après la troisième dose (c.-à-d. 36 heures après la première administration de doses multiples biquotidiennes). Les valeurs de l'ASC et des C_{\max} sériques moyennes de tapentadol se sont accumulées selon un coefficient de 1,86 et de 1,6 respectivement, suivant la prise d'une dose de 250 mg toutes les 12 heures comparativement à l'administration d'une dose unique. Le coefficient d'accumulation sérique est déterminé principalement par l'intervalle posologique et la demi-vie apparente du tapentadol.

Effet de la nourriture :

L'ASC et la C_{\max} ont augmenté respectivement de 6 % et de 17 % lorsque les comprimés NUCYNTA® Libération prolongée étaient administrés après un déjeuner hypercalorique riche en matières grasses. Les études cliniques de phase III ont été menées sans restriction quant à l'ingestion de nourriture. NUCYNTA® Libération prolongée peut être pris avec ou sans nourriture.

Distribution :

Le tapentadol est largement distribué dans l'ensemble du corps. 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 approximativement à 20 %.

Métabolisme :

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.

Élimination :

Le tapentadol et ses métabolites sont excrétés presque exclusivement (à 99 %) par les reins. Après une administration par voie orale, la demi-vie terminale est d'environ 5,0 heures et la clairance apparente (CL/F) est en moyenne de $4\,449 (\pm 1\,199)$ ml/min pour toutes les doses de tapentadol à LP. La clairance sérique totale du tapentadol après administration intraveineuse est de $1\,530 \pm 177$ ml/min.

Populations et états pathologiques particuliers :

- **Enfants (< 18 ans) :** Le profil pharmacocinétique du tapentadol chez les enfants n'a pas été évalué. Aucune étude clinique n'a été menée sur NUCYNTA® Libération prolongée chez les enfants. Par conséquent, NUCYNTA® Libération prolongée n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans.
- **Personnes âgées (≥ 65 ans) :** L'exposition moyenne (ASC) au tapentadol était semblable chez les sujets âgés et les jeunes adultes, avec une C_{max} moyenne plus basse de 16 % dans le groupe des 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.
- **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 de ces enzymes à la variabilité dans la pharmacocinétique du tapentadol n'est pas attendue.
- **Origine ethnique :** Aucun effet statistiquement significatif de l'origine ethnique 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. Les rapports des paramètres pharmacocinétiques du tapentadol pour les groupes ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée comparativement au groupe ayant une fonction hépatique normale étaient 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 2. 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, on observait une exposition accrue (ASC) au tapentadol-O-glucuronide 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 ceux dont la fonction rénale était normale (voir 2. CONTRE-INDICATIONS).

Étude sur la mastication :

Une étude monocentrique, ouverte, à dose unique, randomisée et à permutation croisée de deux périodes a été menée auprès de 24 sujets masculins en bonne santé pour évaluer l'innocuité, la tolérabilité et les propriétés pharmacocinétiques suite à la mastication d'un comprimé

NUCYNTA® Libération prolongée de 100 mg, par comparaison à l'ingestion d'un comprimé intact de 100 mg de tapentadol à libération immédiate (LI) avalé entier. Les sujets, à jeun, ont reçu chaque dose unique au hasard (période de sevrage de 5 à 7 jours entre la prise de chaque dose unique). Des échantillons de sang en série ont été prélevés avant et jusqu'à 48 heures après l'administration de la dose pour mesurer les taux sériques de tapentadol. Sur une échelle illustrant les difficultés de mastication du comprimé NUCYNTA® Libération prolongée (facile, légèrement difficile, modérément difficile et très difficile), la majorité des sujets, soit 18 sur 24 (75 %) ont trouvé que la mastication du comprimé pendant 3 minutes était difficile (légèrement, modérément, très difficile) et désagréable. Parmi les 24 sujets, 6 ont trouvé le comprimé facile à mastiquer et 20 (83,3 %) ont trouvé que le comprimé avait un goût « amer ». Toutefois, à l'exception d'un seul sujet, tous ont réussi à mastiquer et à avaler le comprimé. Après la mastication et l'ingestion du comprimé de 100 mg de NUCYNTA® Libération prolongée, la C_{max} moyenne de tapentadol (55,8 ng/ml) était inférieure à celle obtenue après ingestion d'un comprimé intact de 100 mg de tapentadol à LI avalé entier (129 ng/ml), alors qu'aucune différence significative n'était observée dans l'ASC moyenne du tapentadol. Par comparaison au comprimé à LI intact avalé entier, les propriétés de libération prolongée du comprimé NUCYNTA® Libération prolongée n'ont pas été maintenues chez 5 sujets (20 %), car la mastication et l'ingestion subséquente du comprimé NUCYNTA® Libération prolongée avaient entraîné la libération de tapentadol. Les propriétés de libération prolongée du comprimé NUCYNTA® Libération prolongée ont été maintenues chez 79 % des sujets (19/24). La C_{max} du tapentadol était plus élevée d'environ 32 % chez 2 sujets qui ont mastiqué le comprimé NUCYNTA® Libération prolongée par rapport à ceux qui ont avalé le comprimé intact à LI entier. Pour tous les autres sujets ayant mastiqué un comprimé NUCYNTA® Libération prolongée, la C_{max} était 13 à 82 % moins élevée que la C_{max} observée chez les sujets ayant avalé un comprimé à LI intact entier.

Les comprimés NUCYNTA® Libération prolongée doivent être avalés entiers avec une quantité suffisante de liquide et ne doivent pas être mastiqués. La prise de comprimés NUCYNTA® Libération prolongée mastiqués pourrait entraîner une libération rapide et l'absorption d'une dose potentiellement mortelle de tapentadol (voir 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Entreposage et stabilité

Les comprimés NUCYNTA® Libération prolongée doivent être conservés à une température de 15 à 30 °C.

Gardez NUCYNTA® Libération prolongée hors de la vue et de la portée des enfants.

NUCYNTA® Libération prolongée doit être conservé dans un endroit sûr, hors de la vue et de la portée des enfants avant, pendant et après son utilisation. NUCYNTA® Libération prolongée ne doit pas être utilisé devant les enfants, car ceux-ci pourraient imiter les gestes posés par l'adulte.

Traitement

Les comprimés inutilisés ou périmés de NUCYNTA® Libération prolongée doivent être éliminés de manière appropriée dès qu'ils ne sont plus nécessaires, pour prévenir une exposition accidentelle au

médicament chez les personnes autres que le patient, chez les enfants ainsi que chez les animaux de compagnie. Dans l'éventualité où le médicament devrait être entreposé temporairement avant son élimination, il est possible de se procurer en pharmacie un contenant scellé muni d'un dispositif de sécurité à l'épreuve des enfants, comme un contenant pour déchets biologiques dangereux ou une boîte à médicaments verrouillable.

NUCYNTA® Libération prolongée ne doit jamais être jeté avec les ordures ménagères. Le recours à un programme de reprise en pharmacie pour l'élimination du produit est recommandé.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Non applicable.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

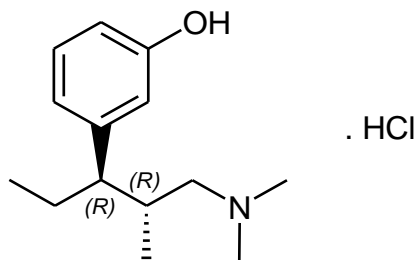
Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate de tapentadol

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : La formule moléculaire est $C_{14}H_{23}NO \cdot HCl$. La masse moléculaire du chlorhydrate de tapentadol est de 257,80; la masse moléculaire du tapentadol base est de 221,34.

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Le chlorhydrate de tapentadol est une poudre de couleur blanche ou 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, assez soluble dans le méthanol et 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 de 10,37.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essai cliniques par indication

Douleur chronique modérée à sévère

Tableau 5 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour la douleur chronique modérée à sévère

Étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Lombalgie chronique	Étude randomisée, à	Ajustement posologique sur 3 semaines jusqu'à	n = 965 (randomisés)	49,9 (18 à 89)	M : 406 F : 559

PAI-3011	double insu, à groupes parallèles; contrôlée par placebo et par comparateur actif	l'efficacité, puis 12 semaines d'entretien avec ajustement contrôlé de la dose NUCYNTA® Libération prolongée : 100 mg à 250 mg b.i.d. Oxycodone à LC : 20 mg à 50 mg b.i.d. Placebo	n = 981)		
Douleur arthrosique du genou PAI-3008	Étude randomisée, à double insu, à groupes parallèles; contrôlée par placebo et par comparateur actif	Ajustement posologique sur 3 semaines jusqu'à l'efficacité, puis 12 semaines d'entretien avec ajustement contrôlé de la dose NUCYNTA® Libération prolongée : 100 mg à 250 mg b.i.d. Oxycodone à LC : 20 mg à 50 mg b.i.d. Placebo	n = 1 023 (randomisés n = 1 030)	58,3 (40 à 91)	M : 405 F : 618

Tableau 6 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour NUCYNTA® IR et NUCYNTA® Libération prolongée, étude de conversion de dose

Étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
PAI-3019/KF39 Lombalgie chronique	Étude randomisée, à double insu, croisé de deux périodes	<p>Période d'ajustement posologique (ajustement posologique de trois semaines pour obtenir une efficacité et une tolérabilité optimale) :</p> <p>NUCYNTA® IR de 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) :</p> <p>NUCYNTA® IR de 50 mg, 75 mg ou 100 mg toutes les 4 à 6 heures à la dose atteinte lors de l'ajustement posologique; NUCYNTA® Libération prolongée de 100 mg, 150 mg, 200 mg ou 250 mg b.i.d. à la même dose quotidienne totale que NUCYNTA® IR</p>	<p>n = 116 (ouverte)</p> <p>n = 87 (pour l'innocuité pendant le traitement à double insu)</p> <p>n = 60 (selon le protocole pour la non-infériorité)</p>	53,6 ans (21-88 ans)	M : 51 F : 65

L'efficacité et l'innocuité de NUCYNTA® Libération prolongée ont été établies dans le cadre de deux études menées auprès de patients souffrant de douleurs chroniques d'intensité modérée à sévère. Ces études étaient randomisées et contrôlées à double insu par placebo et par comparateur actif – l'une menée chez des patients souffrant de lombalgie et l'autre chez des patients atteints de douleurs arthrosiques. Une autre étude croisée à double insu a aussi été menée afin d'évaluer la possibilité de faire passer des patients atteints de lombalgie chronique d'intensité modérée à sévère dont la posologie avait été ajustée jusqu'à obtention d'une efficacité et d'une tolérabilité stables, de NUCYNTA® IR (50 mg, 75 mg ou 100 mg toutes les 4 à 6 heures) à NUCYNTA® Libération prolongée (100 mg, 150 mg, 200 mg ou 250 mg deux fois par jour) et vice-versa, tout en maintenant une efficacité comparable.

Étude PAI-3011 (lombalgie chronique)

L'étude PAI-3011 était une étude multicentrique, randomisée, à double insu, à groupes parallèles sur le

traitement de la lombalgie chronique d'intensité modérée à sévère et comparant des schémas avec ajustements contrôlés de la dose de NUCYNTA® Libération prolongée (100 à 250 mg b.i.d.) à l'oxycodone à libération contrôlée (LC, 20 à 50 mg b.i.d.) et à un placebo b.i.d. L'efficacité a été évaluée chez des patients de 18 ans ou plus souffrant de lombalgie chronique et ayant un score de douleur au départ ≥ 5 sur une échelle d'évaluation numérique (EEN) de 11 points allant de 0 à 10. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1:1 pour recevoir : NUCYNTA® Libération prolongée, l'oxycodone à LC ou un placebo.

Après une sélection et une période d'épuration, les patients assignés aux groupes NUCYNTA® Libération prolongée et oxycodone à LC commençaient la période d'ajustement posologique de trois jours avec NUCYNTA® Libération prolongée à 50 mg et l'oxycodone à LC à 10 mg, respectivement, deux fois par jour. La dose a été augmentée à 100 mg b.i.d. pour NUCYNTA® Libération prolongée et à 20 mg b.i.d. pour l'oxycodone à LC, ou le placebo b.i.d. pendant les quatre jours suivants. Par la suite, des augmentations de la dose étaient autorisées par paliers de 50 mg b.i.d. pour NUCYNTA® Libération prolongée et de 10 mg b.i.d. pour l'oxycodone à LC ou le placebo pendant le reste des trois semaines d'ajustement posologique de façon à atteindre une dose optimale stable. Des ajustements posologiques subséquents de 50 mg b.i.d. de NUCYNTA® Libération prolongée et de 10 mg b.i.d. d'oxycodone à LC étaient autorisés au cours d'une période d'ajustement posologique de trois semaines jusqu'à une dose de 100 mg à 250 mg b.i.d. pour atteindre un niveau thérapeutique optimal. Après la période d'ajustement posologique, suivait une période de traitement d'entretien de 12 semaines au cours de laquelle des ajustements contrôlés de la dose étaient autorisés à intervalles de trois jours par paliers de 50 mg b.i.d. pour NUCYNTA® Libération prolongée et de 10 mg b.i.d. pour l'oxycodone à LC.

L'efficacité était évaluée en comparant la différence d'intensité de la douleur entre NUCYNTA® Libération prolongée et le placebo entre le début de l'étude et la dernière semaine de la période de traitement d'entretien, et la différence d'intensité de la douleur entre NUCYNTA® Libération prolongée et le placebo entre le début de l'étude et la période globale de traitement d'entretien. Les analyses principales de l'efficacité ont été réalisées au moyen de la technique d'imputation par report de la dernière observation (LOCF) pour les valeurs manquantes. Les analyses de sensibilité ont été effectuées avec différentes techniques d'imputation (report de l'observation initiale [BOCF], report de la pire observation [WOCF], imputation moyenne du placebo [PMI] et report de la BOCF modifiée) afin d'évaluer la robustesse des effets du traitement observés sur les principaux critères d'évaluation de l'efficacité.

Au total, 981 patients ont été randomisés et 965 patients ont reçu le médicament à l'étude. L'âge moyen de la population à l'étude était de 49,9 ans (fourchette de 18 à 89 ans); le score d'intensité de la douleur au début de l'étude était de 7,6 (ÉT 1,29). Environ la moitié des patients (46,6 %) étaient sans tolérance acquise aux opioïdes (n'avaient pas pris d'opioïdes pendant les trois mois précédant la visite de sélection).

Les proportions de patients ayant terminé l'étude étaient de 50,5 % pour le groupe placebo, de 54,1 % pour le groupe NUCYNTA® Libération prolongée et de 43,3 % dans le groupe oxycodone à LC. L'absence d'efficacité était couramment mentionnée comme raison d'abandon du traitement chez les patients recevant le placebo (20,7 %), tandis que les effets indésirables étaient la raison la plus fréquente de l'abandon dans les groupes de traitement actif (16,7 % pour NUCYNTA® Libération prolongée et 32,3 % pour l'oxycodone à LC).

Étude PAI-3008 (douleur arthrosique)

L'étude PAI-3008 était une étude multicentrique randomisée, à double insu et à groupes parallèles qui comparait des schémas d'ajustements posologiques contrôlés de NUCYNTA® Libération prolongée (100 à 250 mg b.i.d.), d'oxycodone à libération contrôlée (20 à 50 mg b.i.d.) et de placebo chez des patients atteints de douleur chronique d'intensité modérée à sévère attribuable à une arthrose du genou. L'efficacité a été évaluée chez les patients de 40 ans ou plus souffrant de douleurs arthrosiques et ayant un score de douleur ≥ 5 sur une échelle d'évaluation numérique de 11 points allant de 0 à 10. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1:1 pour recevoir un des trois traitements biquotidiens : NUCYNTA® Libération prolongée, oxycodone à LC ou un placebo.

Après une sélection et une période d'élimination, les patients assignés aux groupes NUCYNTA® Libération prolongée et oxycodone à LC commençaient la période d'ajustement posologique de trois jours avec 50 mg de NUCYNTA® Libération prolongée et 10 mg d'oxycodone à LC à, respectivement, deux fois par jour. La dose a été augmentée à 100 mg b.i.d. pour NUCYNTA® Libération prolongée et à 20 mg b.i.d. pour l'oxycodone à LC ou le placebo b.i.d. pendant les quatre jours suivants. Par la suite, les augmentations de la dose étaient autorisées par paliers de 50 mg b.i.d. pour NUCYNTA® Libération prolongée et de 10 mg b.i.d. pour l'oxycodone à LC ou le placebo pendant le reste des trois semaines d'ajustement posologique de façon à atteindre une dose optimale stable. Des ajustements posologiques subséquents de 50 mg b.i.d. de NUCYNTA® Libération prolongée et de 10 mg b.i.d. d'oxycodone à LC étaient autorisés au cours d'une période d'ajustement posologique de trois semaines jusqu'à une dose de 100 mg à 250 mg b.i.d. pour atteindre un niveau thérapeutique optimal. Après la période d'ajustement posologique, suivait une période de traitement d'entretien de 12 semaines au cours de laquelle des ajustements contrôlés de la dose étaient autorisés à intervalles de trois jours par paliers de 50 mg b.i.d. pour NUCYNTA® Libération prolongée et de 10 mg b.i.d. pour l'oxycodone à LC.

L'efficacité était évaluée en comparant la différence d'intensité de la douleur entre NUCYNTA® Libération prolongée et le placebo entre le début de l'étude et la dernière semaine de la période de traitement d'entretien, et la différence d'intensité de la douleur entre NUCYNTA® Libération prolongée et le placebo entre le début de l'étude et la période globale de traitement d'entretien. Les analyses principales de l'efficacité ont été réalisées au moyen de la technique d'imputation par report de la dernière observation (LOCF) pour les valeurs manquantes.

Au total, 1 030 patients ont été randomisés, dont 1 023 qui ont reçu le médicament à l'étude. L'âge moyen était de 58,3 ans (fourchette de 40 à 91 ans); le score d'intensité de la douleur au début de l'étude était de 7,3 (ÉT 1,31). Environ les deux tiers des patients (67,6 %) étaient sans tolérance acquise aux opioïdes (n'avaient pas pris d'opioïdes pendant les trois mois précédant la visite de sélection).

Les proportions de patients ayant terminé l'étude étaient de 61,4 % pour le groupe placebo, de 57,3 % dans le groupe NUCYNTA® Libération prolongée et de 35,4 % dans le groupe oxycodone à LC. L'absence d'efficacité était couramment mentionnée comme raison d'abandon du traitement chez les patients recevant le placebo (16,7 %), tandis que les effets indésirables étaient la raison la plus fréquente de l'abandon dans les groupes de traitement actif (19,2 % pour NUCYNTA® Libération prolongée et 40,0 % pour l'oxycodone à LC).

Étude PAI-3019/KF39 (étude sur la conversion des doses de NUCYNTA® IR et NUCYNTA® Libération prolongée dans un modèle de lombalgie)

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® Libération prolongée 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® Libération prolongée au cours de la phase d'ajustement), chacune d'une durée de 14 jours. Le principal critère 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 jours à l'aide de l'EEN de 11 points.

Un total de 116 sujets ont été inscrits à la phase d'ajustement ouverte, 88 sujets ont été randomisés, 87 sujets ont été inclus dans la population de l'analyse à double insu de l'innocuité et 60 sujets ont été 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 au moment de l'instauration du traitement (naïfs aux opioïdes), ils n'avaient pas pris d'opioïdes au cours des 3 mois précédant la visite de sélection.

Tableau 7 - Résultats des études sur la douleur chronique modérée à sévère (PAI-3011 et PAI-3008)

Paramètre(s) primaire(s)	Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des doses particulières		Valeur associée et signification statistique pour le placebo ou le comparateur actif	
Étude PAI-3011 (lombalgie chronique)				
Variation entre le début de l'étude et la semaine 12 du traitement d'entretien	Moyenne (ÉT) :	-2,9 (2,66)	Moyenne (ÉT) :	-2,1 (2,33)
	Variation de la moyenne des moindres carrés :	-2,9	Variation de la moyenne des moindres carrés :	-2,1
	Différence de la moyenne des moindres carrés p/r au placebo (ET) :	-0,8 (0,19)		
	IC à 95 % (p/r au placebo) :	[-1,22 à -0,47]		
	Valeur p (p/r au placebo) :	< 0,001		
Étude PAI-3008 (douleur arthrosique)				
Variation entre le début de l'étude et la semaine 12	Moyenne (ÉT) :	-3.0 (2.39)	Moyenne (ÉT) :	-2.1 (2.33)
	Variation de la moyenne des	-2.9	Variation de la moyenne des	-2.1

du traitement d'entretien	moindres carrés :		moindres carrés :	
	Différence de la moyenne des moindres carrés p/r au placebo (ET) :	-0.7 (0.18)		
	IC à 95 % (p/r au placebo) :	[-1.04, -0.33]		
	Valeur p (p/r au placebo) :	<0.001		

Étude PAI-3011 (lombalgie chronique)

NUCYNTA® Libération prolongée a procuré une analgésie significativement supérieure comparativement au placebo pendant toute la période de traitement d'entretien de 12 semaines. Les résultats du critère primaire d'évaluation obtenus avec les techniques d'imputation supplémentaires étaient conformes à l'analyse primaire, avec un soulagement significatif de la douleur pour le groupe NUCYNTA® Libération prolongée comparativement au groupe placebo pour toutes les techniques d'imputation (BOCF, WOFC, BOCF modifiée et PMI).

Une proportion significativement supérieure de patients recevant NUCYNTA® Libération prolongée ont obtenu une réduction du score de la douleur de 30 % ou de 50 % entre le départ du traitement et la fin des 12 semaines de traitement d'entretien comparativement au placebo (NUCYNTA® Libération prolongée p/r au placebo : 39,7 % p/r à 27,1 % et 27,0 % p/r à 18,9 %, respectivement).

D'autres critères secondaires d'évaluation de l'efficacité tels que le changement entre le départ et la semaine 12 de la période de traitement d'entretien, le QCD et le questionnaire SF36, supportent ces résultats.

Étude PAI-3008 (douleur arthrosique)

NUCYNTA® Libération prolongée a procuré une analgésie significativement supérieure comparativement au placebo pendant toute la période de traitement d'entretien de 12 semaines.

Une proportion significativement supérieure de patients recevant NUCYNTA® Libération prolongée a obtenu une réduction de 50 % du score de la douleur entre le début de l'étude et la fin des 12 semaines de traitement d'entretien comparativement au placebo (NUCYNTA® Libération prolongée p/r au placebo : 32,0 % p/r à 24,3 %).

D'autres critères d'évaluation secondaires, tels que le changement entre le départ et la fin des semaines 12 semaines de traitement d'entretien, les données des répondants à 30 % et du questionnaire WOMAC sur la santé appuient également l'efficacité.

Étude PAI-3019/KF39 (étude sur la conversion des doses de NUCYNTA® IR et NUCYNTA® Libération prolongée dans un modèle de lombalgie)

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 première analyse selon le protocole était de 4,0 pour la phase avec NUCYNTA® Libération prolongée 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® Libération prolongée 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 les patients dont la posologie avait été ajustée jusqu'à une dose quotidienne stable de NUCYNTA® IR et l'obtention d'une analgésie optimale avec une tolérance acceptable, pouvaient passer directement à une dose quotidienne totale approximativement équivalente de NUCYNTA® Libération prolongée, ou vice-versa, au besoin, avec une efficacité équivalente.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

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. On a observé des effets passagers, dose-dépendants et liés surtout au SNC, 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 sur les rongeurs traités par administration orale ou intraveineuse, le chlorhydrate de tapentadol a montré un faible niveau de toxicité aiguë. Les valeurs de la DL_{50} étaient nettement supérieures à 300 mg/kg (par voie orale) ou à 40 mg/kg (par voie intraveineuse) respectivement chez la souris et le rat.

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 spasmes vomitifs 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 pertinente 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 QTc a été observé dans les études prévoyant l'administration de 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 de la mortalité 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 la mortalité n'a pas été élucidée, mais elle est considérée comme le résultat d'effets pharmacodynamiques exagérés de la molécule.

Cancérogénicité : 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 a été administré par gavage à raison de 50, de 100 et de 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 4,9 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 500 mg de NUCYNTA® Libération prolongée administrée à un être humain de 50 kg) était environ 1,6 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 a été administré avec la nourriture 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 500 mg de NUCYNTA® Libération prolongée administrée à un être humain de 50 kg) était environ 4,0 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 2,5 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.

Génotoxicité : 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 la présence ou l'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 visant les deux critères d'évaluation d'aberration chromosomique et de synthèse d'ADN non programmée.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

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 chez les mâles jusqu'à environ 0,56 fois et chez les femelles jusqu'à 0,50 fois l'exposition à la DMRH 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 fertilité, 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 a été 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 1,36 fois l'exposition plasmatique à la DMRH de 500 mg/jour pour NUCYNTA® Libération prolongée 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, laquelle 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 jusqu'à 2,48 fois l'exposition plasmatique à la DMRH d'après la comparaison de l'ASC] a montré 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 la période postnatale précoce [représentant jusqu'à 2,28 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, on a observé une augmentation de la mortalité des nouveau-nés liée à la dose jusqu'au quatrième jour après la naissance.

Toxicologie particulière

Dépendance et tolérance

Le tapentadol est un agoniste des récepteurs mu-opioïdes. Le risque de provoquer une dépendance au médicament et le risque d'abus du tapentadol a été étudié 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.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

^NNUCYNTA® Libération prolongée

Comprimés de tapentadol à libération prolongée

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **NUCYNTA® Libération prolongée** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **NUCYNTA® Libération prolongée**.

Mises en garde et précautions importantes

- Même si vous prenez NUCYNTA® Libération prolongée comme il vous a été prescrit, vous présentez des risques de toxicomanie, d'abus et de mésusage des opioïdes pouvant entraîner une surdose et provoquer la mort. Votre médecin vous prescrira NUCYNTA® Libération prolongée uniquement si les autres options de traitement non opioïdes ne permettent pas de gérer votre douleur efficacement. Pour savoir si vous présentez un risque de toxicomanie, d'abus et de mésusage associés aux opioïdes, il est conseillé de communiquer avec votre médecin.
- NUCYNTA® Libération prolongée doit être avalé en entier. Vous ne devez pas couper, casser, écraser, mâcher ou dissoudre le comprimé. Cela peut être dangereux et peut entraîner la mort ou vous nuire gravement.
- Vous pourriez avoir des troubles respiratoires pouvant mettre votre vie en danger lors de l'utilisation de NUCYNTA® Libération prolongée, surtout si vous ne le prenez pas selon les directives. Ceci est moins susceptible de se produire si vous le prenez tel que prescrit par votre médecin. Les nourrissons risquent de présenter des problèmes respiratoires mettant leur vie en danger si leur mère prend des opioïdes lorsqu'elle est enceinte ou qu'elle allaite.
- Vous ne devez jamais donner NUCYNTA® Libération prolongée à une autre personne. La prise de ce médicament pourrait la tuer. Toute personne qui prend ne serait-ce qu'une dose de NUCYNTA® Libération prolongée sans avoir obtenu une ordonnance s'expose à un risque de surdose mortelle. Ce risque est particulièrement présent chez les enfants.
- Si vous avez pris NUCYNTA® Libération prolongée durant votre grossesse pour une période courte ou longue, à des doses faibles ou élevées, votre bébé pourrait, après sa naissance, présenter des symptômes de sevrage mettant sa vie en danger. Ces symptômes peuvent apparaître dans les jours qui suivent la naissance de votre bébé et pendant une période allant jusqu'à quatre semaines après l'accouchement. S'il présente l'un ou l'autre des symptômes suivants :
 - s'il ne respire pas comme d'habitude (respiration faible, difficile ou rapide)
 - s'il est particulièrement difficile à calmer
 - s'il présente des tremblements
 - s'il a des selles abondantes, des éternuements, des bâillements, des vomissements ou de la fièvreObtenez immédiatement une aide médicale pour votre bébé.
- La prise d'alcool avec NUCYNTA® Libération prolongée peut entraîner des effets indésirables dangereux, des blessures graves, voire même la mort. Vous devez éviter de prendre des boissons alcoolisées ou des médicaments contenant de l'alcool pendant le traitement par NUCYNTA® Libération prolongée.
- La prise de NUCYNTA® Libération prolongée avec d'autres opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris des drogues de la rue) peut provoquer une importante somnolence, une diminution de l'état de conscience, des difficultés respiratoires, un coma ou la mort. Vous devez éviter de prendre NUCYNTA® Libération prolongée si vous prenez d'autres médicaments opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou autres dépresseurs du système nerveux central.

Pour quoi NUCYNTA® Libération prolongée est-il utilisé?

NUCYNTA® Libération prolongée est un médicament utilisé chez les adultes pour la prise en charge de la douleur lorsque :

- la douleur est suffisamment intense pour nécessiter un traitement aux opioïdes quotidien, continu et à long terme, et
- d'autres options thérapeutiques ne peuvent pas soulager efficacement votre douleur.

N'UTILISEZ PAS NUCYNTA® Libération prolongée « au besoin » pour soulager une douleur que vous ne ressentez qu'à l'occasion.

Comment NUCYNTA® Libération prolongée agit-il?

NUCYNTA® Libération prolongée est un antidouleur appartenant à la classe des médicaments connus sous le nom d'opioïdes. Il soulage la douleur en agissant sur des cellules nerveuses précises dans la moelle épinière et le cerveau.

Quels sont les ingrédients dans NUCYNTA® Libération prolongée?

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate de tapentadol

Ingrédients non-médicinaux : hydroxyde d'ammonium, alcool butylique, hydroxytoluène butylé, hypromellose, alcool isopropylique, polyéthylèneglycol, oxyde de polyéthylène, polyalcool de vinyle, propylèneglycol, gomme laque, talc, dioxyde de titane, vitamine E, oxyde de fer noir (comprimés à 50 mg, 100 mg, 150 mg et 200 mg), laque d'aluminium FD&C bleu n° 2 (comprimés à 100 mg, 150 mg, 200 mg et 250 mg), oxyde de fer jaune (comprimés à 150 mg).

NUCYNTA® Libération prolongée est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés à libération prolongée : 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg et 250 mg de tapentadol (sous forme de chlorhydrate de tapentadol)

Ne prenez pas NUCYNTA® Libération prolongée si :

- votre médecin ne vous l'a pas prescrit
- vous êtes allergique au tapentadol, aux opioïdes, à l'un des autres ingrédients de NUCYNTA® Libération prolongée, ou à toute composante de l'emballage
- vous souffrez d'une douleur légère ou de courte durée qui peut être maîtrisée par l'utilisation occasionnelle de tout autre analgésique, y compris ceux vendus sans ordonnance
- vous êtes sur le point de subir ou avez récemment subi une intervention chirurgicale planifiée
- vous êtes atteint d'asthme grave, vous avez de la difficulté à respirer ou des problèmes respiratoires
- vous souffrez d'une pathologie où l'intestin grêle ne fonctionne pas correctement (iléus paralytique) ou vous éprouvez une douleur intense à l'abdomen
- vous avez une obstruction intestinale ou un rétrécissement de l'estomac ou des intestins
- vous avez une blessure à la tête, des troubles convulsifs ou d'autres facteurs de risque de manifestations épileptiques
- vous souffrez d'alcoolisme ou de delirium tremens
- vous êtes enceinte ou en travail
- vous allaitez
- vous prenez des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO ; certains médicaments utilisés dans le traitement de la dépression) ou avez pris de tels médicaments au cours des 14 jours qui ont

précédé le traitement par NUCYNTA® Libération prolongée

- vous avez des problèmes graves aux reins
- vous avez des problèmes graves au foie
- vous avez des manifestations épileptiques
- vous souffrez d'une grave dépression du système nerveux central (SNC)

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre NUCYNTA® Libération prolongée afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez des antécédents d'utilisation abusive de drogues illicites, de médicaments d'ordonnance ou d'alcool
- buvez ou prévoyez boire des boissons alcoolisées ou prendre des médicaments qui contiennent de l'alcool
- avez ou avez eu des problèmes pulmonaires graves
- avez des problèmes au foie
- avez des problèmes cardiaques
- avez un faible volume sanguin ou une tension artérielle faible
- avez déjà fait une dépression ou en faite une actuellement
- souffrez de constipation chronique ou grave
- avez des problèmes au pancréas (p. ex. une pancréatite)
- avez ou avez eu des problèmes respiratoires (p. ex. une respiration lente ou superficielle)
- avez ou avez eu une blessure ou un problème à la tête (p. ex. une pression accrue dans le cerveau ou une altération de l'état de conscience)
- avez ou avez eu des problèmes au cerveau (p. ex. des tumeurs au cerveau, un accident vasculaire cérébral, un accident ischémique transitoire, un néoplasme cérébral ou un traumatisme crânien grave)
- avez eu une crise épileptique ou des convulsions, ou êtes à haut risque de développer ces crises
- avez eu des réactions allergiques graves à d'autres médicaments (p. ex. anaphylaxie)
- souffrez de migraines
- avez des problèmes aux glandes surrénales
- avez des troubles respiratoires liés au sommeil (p. ex. apnée centrale du sommeil)
- planifiez subir une procédure d'anesthésie
- avez une grave insuffisance thyroïdienne (myxœdème)
- planifiez tomber enceinte ou allaiter

Autres mises en garde à connaître :

Dépendance aux opioïdes et toxicomanie : Il y a d'importantes différences entre la dépendance physique et la toxicomanie. Il est important que vous consultiez votre médecin si vous avez des questions ou des préoccupations à propos de l'abus, de la toxicomanie ou de la dépendance physique.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Abstenez-vous d'exécuter des tâches exigeant une attention particulière jusqu'à ce que vous connaissiez les effets de NUCYNTA® Libération prolongée sur vous. NUCYNTA® Libération prolongée peut causer :

- de la somnolence
- des étourdissements
- une sensation de tête légère

Ces effets se manifestent habituellement après la première dose et lorsque la dose est augmentée.

Atteinte des glandes surrénales : Vous pourriez présenter une atteinte des glandes surrénales que l'on appelle « insuffisance surrénalienne ». Cela signifierait que vos glandes surrénales produiraient des quantités insuffisantes de certaines hormones. Vous pourriez alors présenter des symptômes tels que les suivants :

- nausées, vomissements
- fatigue, faiblesse ou étourdissements
- diminution de l'appétit

Une atteinte des glandes surrénales est plus probable si vous prenez des opioïdes depuis plus d'un mois. Votre médecin peut vous faire subir des examens, vous prescrire un autre médicament et cesser graduellement l'administration de NUCYNTA® Libération prolongée.

Toxicité sérotoninergique (aussi appelée syndrome sérotoninergique) : NUCYNTA® Libération prolongée peut causer un syndrome sérotoninergique, une réaction rare mais potentiellement mortelle. Ce syndrome peut modifier de façon importante le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Un syndrome sérotoninergique pourrait se manifester si vous prenez NUCYNTA® Libération prolongée en association avec certains antidépresseurs ou médicaments contre la migraine.

Les symptômes de la toxicité sérotoninergique sont les suivants :

- fièvre, transpiration, tremblements, diarrhées, nausées, vomissements;
- secousses musculaires, tremblements ou raideurs, réflexes exagérés, perte de la coordination;
- accélération du rythme cardiaque, modification de la pression sanguine;
- confusion, agitation, nervosité, hallucinations, irrégularités de l'humeur, inconscience et coma.

Symptômes de sevrage aux opioïdes : si vous passez d'un précédent analgésique opioïde à NUCYNTA® Libération prolongée, ou si vous passez de NUCYNTA® Libération prolongée à un autre opioïde, vous pourriez ressentir des symptômes de sevrage aux opioïdes. Les symptômes peuvent inclure : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété et frissons. Contactez votre professionnel de la santé si vous ressentez ces symptômes lorsque vous faites un changement depuis ou vers NUCYNTA® Libération prolongée.

Convulsions : NUCYNTA® Libération prolongée peut provoquer des convulsions, surtout si vous présentez un risque plus élevé de convulsions ou souffrez d'épilepsie. Informez votre professionnel de la santé si vous avez une crise. Il arrêtera votre traitement en conséquence.

Fonction sexuelle et reproduction : L'utilisation prolongée d'opioïdes peut être associée à une diminution du taux des hormones sexuelles. Elle peut également être associée à une baisse de la libido (désir sexuel), à une dysfonction érectile ou à une infertilité.

Apnée du sommeil : les opioïdes peuvent causer des troubles respiratoires liés au sommeil tels que des syndromes d'apnée du sommeil (y compris l'apnée centrale du sommeil [ACS]) et une hypoxie (y compris une hypoxie liée au sommeil).

Douleur aggravée : la prise d'opioïdes contre la douleur peut parfois avoir l'effet involontaire d'aggraver votre douleur (hyperalgésie induite par les opioïdes) même si votre dose d'opioïdes est restée inchangée ou a été augmentée. Cela peut aussi inclure des sensations de douleur à de nouveaux endroits sur votre corps ou des sensations de douleur en lien avec quelque chose qui ne ferait habituellement pas mal, par exemple, une douleur associée au contact des vêtements sur votre peau. Informez votre médecin si vous observez un tel changement dans votre douleur pendant votre traitement par NUCYNTA® Libération prolongée.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec NUCYNTA® Libération prolongée :

- l'alcool. Cela comprend les médicaments avec ou sans ordonnance contenant de l'alcool. Ne consommez pas d'alcool pendant que vous prenez NUCYNTA® Libération prolongée. Ces substances pourraient provoquer :
 - de la somnolence,
 - une dépression respiratoire,
 - une respiration anormalement lente, faible ou superficielle,
 - des effets secondaires graves, ou
 - une surdose mortelle
- d'autres médicaments sédatifs qui pourraient augmenter la somnolence causée par NUCYNTA® Libération prolongée
- d'autres analgésiques opioïdes (utilisés pour traiter la douleur)
- les médicaments pour la toux qui contiennent des opioïdes, par exemple de la codéine
- les anesthésiques généraux (utilisés lors d'une chirurgie)
- les benzodiazépines (utilisés pour vous aider à dormir ou à réduire l'anxiété)
- les antidépresseurs (utilisés pour traiter la dépression et les troubles de l'humeur). Ne prenez pas NUCYNTA® Libération prolongée si vous prenez déjà des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) ou avez pris des IMAO au cours des 14 jours précédant le traitement par NUCYNTA® Libération prolongée (p. ex. le linézolide et le bleu de méthylène)
- d'autres inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
- les médicaments utilisés pour le traitement de la migraine (p. ex. les triptans)
- les médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux ou affectifs graves comme la schizophrénie (p. ex. les tranquillisants, les hypnotiques et les phénothiazines). Parlez à votre professionnel de la santé si vous êtes incertain.
- les antihistaminiques (utilisés pour soulager les allergies)
- les anti-émétiques (utilisés pour prévenir les vomissements)
- les médicaments utilisés pour traiter les spasmes musculaires et les maux de dos (p. ex. les relaxants musculaires)
- les médicaments utilisés pour traiter les infections virales, fongiques et bactériennes (p. ex. les antirétroviraux, les antifongiques et les antibiotiques)
- le millepertuis
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle (p. ex. les agents à action centrale)
- les médicaments appelés anticholinergiques (p. ex. l'oxybutynine, le bromure d'ipratropium, le tiotropium et la carbamazépine)

Comment prendre NUCYNTA® Libération prolongée?

NUCYNTA® Libération prolongée est destiné à un usage oral uniquement. Vous pouvez prendre les comprimés avec ou sans nourriture.

Avalez toujours NUCYNTA® Libération prolongée en entier avec suffisamment de liquide. **Ne pas couper, casser, écraser, mâcher ou dissoudre le comprimé. Cela peut être dangereux et peut entraîner la mort ou vous nuire gravement.**

Dose habituelle :

Votre dose est personnalisée uniquement pour vous. Assurez-vous de suivre exactement les recommandations et les instructions de dosage de votre médecin. Ne pas augmenter, diminuer ou arrêter votre dose sans consulter votre médecin.

Votre médecin vous prescrira la dose la plus faible qui fonctionne pour contrôler votre douleur. La dose habituelle est de un comprimé toutes les 12 heures. La prise de doses plus élevées peut entraîner plus d'effets secondaires et un plus grand risque de surdosage ou de décès.

Votre médecin pourrait vous prescrire une autre dose ou un autre intervalle de prise plus approprié, si c'est nécessaire dans votre cas. 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.

Réexaminez votre douleur régulièrement avec votre médecin pour déterminer si vous avez toujours besoin de NUCYNTA® Libération prolongée. Assurez-vous d'utiliser NUCYNTA® Libération prolongée seulement pour le problème pour lequel il a été prescrit.

Si votre douleur augmente ou si vous développez des effets secondaires à la suite de la prise de NUCYNTA® Libération prolongée, prévenez immédiatement votre médecin.

Interruption du traitement :

Si vous prenez NUCYNTA® Libération prolongée depuis plus de quelques jours, vous ne devez pas arrêter la prise de votre médicament subitement. Votre médecin fera un suivi avec vous et vous guidera sur la façon la plus adéquate d'arrêter la prise de NUCYNTA® Libération prolongée.

Vous devez le faire lentement afin d'éviter des symptômes inconfortables tels que :

- courbatures
- diarrhée
- chair de poule
- perte d'appétit
- nausées
- sentiment de nervosité ou d'agitation
- nez qui coule ou éternuements
- frissons ou tremblements
- crampes d'estomac
- accélération des battements du cœur (tachycardie)
- troubles du sommeil
- augmentation inhabituelle de la sudation

- palpitations
- fièvre inexpiquée
- faiblesse
- bâillements

En réduisant ou en arrêtant votre traitement aux opioïdes, vous serez plus sensible à ces médicaments. Si vous recommencez un traitement, il faudra le faire à la dose la plus faible. Vous pourriez subir une surdose si vous recommenciez à prendre NUCYNTA® Libération prolongée à la dernière dose que vous preniez avant d'arrêter le traitement.

Renouvellement des ordonnances de NUCYNTA® Libération prolongée :

Une nouvelle ordonnance écrite est exigée de votre médecin chaque fois que vous avez besoin d'autres comprimés de NUCYNTA® Libération prolongée. Il est donc important de communiquer avec votre médecin avant que votre stock actuel soit épuisé.

N'obtenez une ordonnance de ce médicament que du médecin responsable de votre traitement. Ne cherchez pas à obtenir des ordonnances de tout autre médecin, sauf si la responsabilité de la prise en charge de votre douleur est transférée à un autre médecin.

Surdose :

Les signes de surdose comprennent :

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

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de NUCYNTA® Libération prolongée, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, vous devez la prendre dès que possible. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée. Ne prenez jamais deux doses en même temps. Si vous oubliez de prendre plusieurs doses de suite, consultez votre médecin avant de recommencer à prendre le médicament.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à NUCYNTA® Libération prolongée?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez NUCYNTA® Libération prolongée. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure :

- somnolence
- insomnie (difficulté à s'endormir ou à rester endormi)
- étourdissements
- nausées, vomissements, manque d'appétit, bouche sèche
- maux de tête
- problèmes de vision

- faiblesse
- mouvements musculaires non coordonnés
- démangeaisons
- constipation
- baisse du désir sexuel (libido)
- impuissance (dysfonction érectile)
- infertilité

Lorsque vous commencez à prendre NUCYNTA® Libération prolongée, renseignez-vous auprès de votre médecin ou de votre pharmacien au sujet des mesures à prendre pour prévenir la constipation.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
RARE			
Surdose : hallucinations, confusion, incapacité à marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation, étourdissements, manque de tonus / faible tonus musculaire, peau froide et moite			✓
Dépression respiratoire (hypoventilation) : respiration lente, superficielle ou faible, lèvres bleues			✓
Réactions allergiques : éruption cutanée, urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, baisse de la pression artérielle, se sentir malade et avoir mal à l'estomac, vomir			✓
Blocage intestinal (fécalome) : douleurs abdominales, constipation grave, nausées, vomissement, selles liquides, envie pressante d'aller à la selle, manque d'appétit, perte de poids, malaise			✓
Sevrage : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau froide et moite, courbatures, perte d'appétit, transpiration		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
RARE			
Arythmies cardiaques : rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier, palpitation cardiaque, essoufflement		✓	
Hypotension (pression artérielle basse) : étourdissements, évanouissements, sentiment de faiblesse, vision floue, nausées, vomissements, fatigue (peut survenir lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout)	✓		
Toxicité sérotoninergique : une réaction qui peut provoquer des sentiments d'agitation ou de nervosité, bouffées de chaleur, contractions musculaires, mouvements oculaires involontaires, transpiration abondante, température corporelle élevée (>38 °C), rigidité musculaire, problèmes de coordination, spasmes musculaires incontrôlés, frissons et tremblements, rythme cardiaque rapide ou qui accélère, pression artérielle élevée ou basse, fièvre, nausées, vomissements, diarrhée, tremblements, coma, perte du contrôle musculaire			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Conservez à température ambiante (entre 15°C et 30°C) dans un endroit sec.
- **Veillez conserver toute quantité inutilisée ou périmée de NUCYNTA® Libération prolongée dans un endroit sûr pour prévenir le vol, le mésusage ou une exposition accidentelle.**
- **Conservez NUCYNTA® Libération prolongée sous clé et hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie.**
- **Ne prenez jamais de médicaments devant de jeunes enfants, car ils pourraient essayer de vous imiter. Une ingestion accidentelle chez un enfant est dangereuse et peut entraîner la mort. En cas d'ingestion accidentelle de NUCYNTA® Libération prolongée par un enfant, obtenez immédiatement une aide d'urgence.**
- Ne prenez pas NUCYNTA® Libération prolongée après la date de péremption.

Comment se débarrasser des comprimés périmés ou inutilisés ?

Ne jetez jamais les comprimés NUCYNTA® Libération prolongée dans les ordures ménagères, car des enfants ou des animaux domestiques pourraient les trouver. Vous devez rapporter le médicament à la pharmacie pour qu'il soit éliminé de manière appropriée.

Pour en savoir plus au sujet de NUCYNTA® Libération prolongée :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la version intégrale de la monographie du produit rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les renseignements destinés au patient. Vous pouvez les trouver sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ainsi que sur le site Web du distributeur, www.paladinlabs.com ou en téléphonant les Laboratoires Paladin au 1-888-867-7426.

Le présent dépliant a été rédigé par :

Endo Ventures Ltd.

Dublin 4, Irlande

Dernière révision : 30 juillet 2021