

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

NUCYNTA® IR

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

50 mg, 75 mg et 100 mg
Tapentadol (sous forme de chlorhydrate de tapentadol)

Analgésique opioïde

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

Date d'approbation initiale :
13 janvier 2012

Date de révision :
15 octobre 2021

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

Numéro de contrôle de la présentation : 247865
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 | 6 |
| 4.1 Considérations posologiques..... | 6 |
| 4.2 Dose recommandée et modification posologique | 7 |
| 4.4 Administration..... | 9 |
| 4.5 Dose oubliée..... | 10 |
| 5 SURDOSAGE | 10 |
| 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE..... | 10 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... | 11 |
| 7.1 Populations particulières..... | 22 |
| 7.1.1 Femmes enceintes | 22 |
| 7.1.2 Allaitement..... | 23 |
| 7.1.3 Enfants (< 18 ans)..... | 23 |
| 7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans)..... | 23 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES | 23 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables..... | 23 |
| 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques..... | 24 |
| 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques..... | 27 |
| 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché | 28 |
| 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 29 |

| | | |
|--|--|-----------|
| 9.1 | Interactions médicamenteuses graves..... | 29 |
| 9.2 | Aperçu des interactions médicamenteuses..... | 29 |
| 9.3 | Interactions médicament-comportement..... | 30 |
| 9.4 | Interactions médicament-médicament..... | 30 |
| 9.5 | Interactions médicament-aliment..... | 31 |
| 9.6 | Interactions médicament-plante médicinale..... | 31 |
| 9.7 | Interactions médicament-tests de laboratoire..... | 31 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 31 |
| 10.1 | Mode d'action..... | 31 |
| 10.2 | Pharmacodynamie..... | 32 |
| 10.3 | Pharmacocinétique..... | 34 |
| 11 | ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT..... | 36 |
| 12 | INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION..... | 37 |
| PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES..... | | 37 |
| 13 | INFORMATION PHARMACEUTIQUES..... | 37 |
| 14 | ESSAIS CLINIQUES..... | 38 |
| 14.1 | Essai clinique par indication..... | 38 |
| | Douleur aiguë modérée à sévère..... | 38 |
| 15 | MICROBIOLOGIE..... | 42 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE..... | 42 |
| RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT..... | | 46 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

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

1.1 Enfants (< 18 ans)

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

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® IR 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 la formulation ou à un composant du 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'une occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou soupçonnée (p. ex., occlusion 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).
- Patients souffrant de douleurs légères qui peuvent être soulagées par d'autres analgésiques.
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min et/ou Child-Pugh de classe C).
- Patients souffrant d'asthme aigu ou d'asthme bronchique grave, d'une maladie pulmonaire obstructive chronique ou d'un état de mal asthmatique.
- Patients présentant une dépression respiratoire aiguë, des taux sanguins élevés de dioxyde de carbone et un cœur pulmonaire.
- Patients présentant un alcoolisme aigu, un delirium tremens ou des troubles convulsifs.
- Patients présentant une grave dépression du SNC, une augmentation de la pression céphalo-rachidienne ou intracrânienne et un traumatisme crânien.
- Patients qui reçoivent des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (ou qui en ont pris dans les 14 jours précédents).

- 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 des opioïdes, même aux doses recommandées, et en raison des risques de surdosage et de décès associés aux préparations d'opioïdes à libération immédiate, les comprimés NUCYNTA® IR (tapentadol) ne doivent être administrés qu'aux patients chez qui les autres traitements se sont avérés inefficaces, non tolérés (p. ex., analgésiques non opioïdes) ou autrement inadéquats pour assurer une prise en charge efficace de la douleur (voir 4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Toxicomanie, abus et mésusage

NUCYNTA® IR 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® IR, 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® IR doit être conservé dans un endroit 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® IR. 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® IR ou à la suite d'une augmentation de la dose.

Les comprimés NUCYNTA® IR doivent être avalés entiers. Couper, briser, broyer, croquer ou dissoudre les comprimés NUCYNTA® IR peut provoquer des événements indésirables dangereux, y compris la mort (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® IR, tout particulièrement chez les enfants, peut entraîner une surdose fatale de tapentadol (voir 11. ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT, pour obtenir les instructions concernant l'élimination appropriée).

Syndrome de sevrage néonatal associés aux opioïdes

L'utilisation prolongée de NUCYNTA® IR par la mère au cours de 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® IR 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 déprimeurs du SNC

L'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (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).

- Réservez la prescription concomitante de NUCYNTA® IR et de benzodiazépines ou d'autres déprimeurs du SNC aux patients chez qui les options thérapeutiques alternatives ne conviennent pas.
- Limitez la dose et la durée du traitement au minimum nécessaire.
- Surveillez les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation chez ces patients.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Pour une douleur aiguë, il est recommandé que NUCYNTA® IR soit utilisé pendant un maximum de sept jours à la dose la plus faible soulageant adéquatement la douleur.
- 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. Si NUCYNTA® IR est utilisé pendant plus de 7 jours 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® IR. Les risques devraient être évalués pour chaque patient avant de leur prescrire NUCYNTA® IR, 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® IR (voir 4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION - Ajustement ou réduction de la dose).
- NUCYNTA® IR ne doit être utilisé que chez les patients chez qui les autres traitements se sont avérés inefficaces ou n'ont pas été tolérés (p. ex., analgésiques non opioïdes).
- À avaler entier. Ne pas couper, briser, broyer, croquer ou dissoudre le comprimé. Ceci peut être dangereux et aboutir à la mort ou vous nuire gravement (voir 3. ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »).
- NUCYNTA® IR (comprimés de tapentadol) doit être utilisé avec prudence dans les 12 heures précédant une intervention chirurgicale et dans les premières 12 à 24 heures post-opératoires (voir 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations péri-opératoires). L'efficacité et l'innocuité de NUCYNTA® IR ont été étudiées à l'aide de modèles de douleur postopératoire sous contrôle rigoureux. NUCYNTA® IR ne doit être administré aux patients opérés qu'une fois que les signes vitaux et la fonction gastro-intestinale sont bien rétablis après l'opération.
- NUCYNTA® IR n'est pas indiqué pour une administration rectale.

- À l'instar de nombreux analgésiques à action centrale, le schéma posologique doit être personnalisé en fonction de la sévérité de la douleur à traiter, des antécédents médicaux et analgésiques du patient et de la capacité de suivi et de surveillance du traitement.
- Les comprimés NUCYNTA® IR doivent être avalés entiers avec suffisamment de liquide.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

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

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : En général, les recommandations posologiques pour les patients âgés dont les fonctions rénales et hépatiques sont normales sont les mêmes que pour les adultes plus jeunes ayant des fonctions rénales et hépatiques normales. Pour les patients âgés plus sensibles aux effets des opioïdes et plus susceptibles de présenter une baisse des fonctions rénales et hépatiques, il faut envisager d'instaurer le traitement aux doses recommandées les plus faibles.

Des cas de dépression respiratoire sont survenus chez des personnes âgées ayant reçu de fortes doses initiales d'opioïdes alors qu'elles n'étaient pas tolérantes aux opioïdes ou lorsque les opioïdes ont été administrés en concomitance avec d'autres médicaments pouvant causer une dépression respiratoire. Le traitement avec NUCYNTA® IR doit être initié à faible dose, laquelle pourra être progressivement ajustée jusqu'à l'obtention de l'effet désiré (voir 7. MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Patients ne recevant pas d'analgésiques opioïdes au moment de l'instauration du traitement : La posologie orale initiale recommandée de NUCYNTA® IR est de 50 mg, 75 mg ou 100 mg toutes les 4 à 6 heures selon l'intensité de la douleur. Le premier jour du traitement, la deuxième dose peut être administrée à compter d'une heure après la première dose, si un soulagement adéquat de la douleur n'est pas obtenu avec la première dose. La dose suivante est de 50 mg, 75 mg ou 100 mg toutes les 4 à 6 heures et doit être ajustée pour obtenir une analgésie optimale avec une tolérabilité acceptable. Des doses quotidiennes supérieures à 700 mg le premier jour de traitement et à 600 mg les jours suivants n'ont pas été étudiées et ne sont pas recommandées.

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

Permutation / roulement d'opioïde : Les taux de conversion pour les opioïdes sont sujets à des variations cinétiques régies 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.

a. Adaptée de : Les lignes directrices canadiennes relatives à l'utilisation des opioïdes pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse, Université McMaster; 2017

b. DEM : Dose Équivalente de Morphine

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

Arrêt du traitement : Un sevrage graduel de toute préparation de tapentadol peut être effectué chez les patients sous traitement prolongé si ce dernier n'est plus nécessaire pour le soulagement de la douleur. Des symptômes de sevrage légers à modérés pourraient survenir après l'arrêt brusque du traitement par le tapentadol. L'expérience clinique laisse penser qu'il est possible de pallier aux symptômes de sevrage en réinstaurant un traitement opioïde que l'on arrêtera en réduisant graduellement les doses et en instituant un traitement symptomatique (voir 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Symptômes de sevrage et 8. EFFETS INDÉSIRABLES).

Patients atteints d'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[®] IR en présence d'insuffisance hépatique modérée commande la prudence. Chez ces patients, le traitement avec NUCYNTA[®] IR doit être instauré à raison de 50 mg et ne doit pas être administré plus d'une fois toutes les 8 heures (maximum de trois doses en 24 heures). La poursuite du traitement, qui peut comprendre un ajustement de la dose, doit refléter le maintien de l'analgésie avec une tolérabilité acceptable (voir 10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique).

NUCYNTA[®] IR n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. L'emploi de ce médicament dans cette population est contre-indiqué.

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

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

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

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

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

Ajustement ou baisse de la posologie : La dépendance physique, accompagnée ou non d'une dépendance psychologique, a tendance à se manifester lors de l'administration prolongée d'opioïdes, y compris NUCYNTA® IR. Des symptômes de sevrage (abstinence) peuvent survenir à la suite de l'arrêt brusque du traitement. Ces symptômes sont notamment les suivants : courbatures, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, écoulement nasal, éternuements, tremblements ou frissons, crampes d'estomac, tachycardie, troubles du sommeil, sudation plus abondante inhabituelle, palpitations, fièvre inexpiquée, faiblesse et bâillements.

Les patients qui suivent un traitement prolongé devraient être sevrés progressivement si le médicament n'est plus nécessaire pour maîtriser 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.

4.4 Administration

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

À avaler entier. Ne pas couper, briser, broyer, croquer ou dissoudre le comprimé. Ceci peut être dangereux et aboutir à la mort ou vous nuire gravement (voir 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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® IR doit être pris environ toutes les 4 à 6 heures.

5 SURDOSAGE

Expérience chez l'être humain

L'expérience de surdosage par NUCYNTA® IR 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'opioïdes sont le myosis, les vomissements, le collapsus cardiovasculaire, les troubles de l'état de conscience allant jusqu'au coma, les convulsions la flaccidité des muscles squelettiques, une peau froide et moite, la bradycardie, la leucoencéphalopathie toxique, la leucoencéphalopathie post-hypoxique retardée, 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 on soupçonne un surdosage de NUCYNTA® IR, 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'opioïdes. 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'opioïdes. Si la réponse à l'antagoniste opioïde est sous-optimale ou qu'elle est de courte durée, il faut administrer un autre antagoniste conformément aux directives du fabricant de celui-ci. Le surdosage par la naloxone a été associé à des crises convulsives.

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

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 | Comprimé de 50 mg de tapentadol | <u>Noyau</u> : Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, monohydrate de |

| | | |
|--|---|---|
| | (sous forme de chlorhydrate de tapentadol) | lactose, povidone (K29 à K32), stéarate de magnésium. <u>Pellicule</u> : Alcool polyvinylique, dioxyde de titane, laque d'aluminium D&Cjaune no 10, laque d'aluminium FD&Cjaune no 6, polyéthylène glycol, talc. |
| | Comprimé de 75 mg de tapentadol (sous forme de chlorhydrate de tapentadol) | <u>Noyau</u> : Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, monohydrate de lactose, povidone (K29 à K32), stéarate de magnésium. <u>Pellicule</u> : Alcool polyvinylique, dioxyde de titane, laque d'aluminium D&Cjaune no 10, laque d'aluminium FD&Cjaune no 6, polyéthylène glycol, talc. |
| | Comprimé de 100 mg de tapentadol (sous forme de chlorhydrate de tapentadol) | <u>Noyau</u> : Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, monohydrate de lactose, povidone (K29 à K32), stéarate de magnésium. <u>Pellicule</u> : Alcool polyvinylique, dioxyde de titane, laque d'aluminium FD&Cjaune no 6, polyéthylène glycol, talc. |

Les comprimés NUCYNТА® IR renferment du tapentadol (sous la forme de chlorhydrate de tapentadol) comme ingrédient actif et sont offerts dans les teneurs de 50 mg, 75 mg et 100 mg de tapentadol en flacons de 100 comprimés, comme suit :

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

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

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

Emballage :

NUCYNТА® IR est offert en flacons de 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

Généralités

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

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

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

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

Abus et mésusage

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

Il faut évaluer le risque clinique d'abus d'opioïdes ou de toxicomanie des patients avant de leur prescrire des opioïdes. 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® IR 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. Toutefois, les préoccupations concernant l'abus, la toxicomanie et le détournement ne doivent pas empêcher la prise en charge adéquate de la douleur.

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

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir la section **16. TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE**.

Cardiovasculaire

Hypotension

L'administration de tapentadol peut causer une hypotension sévère chez les patients qui ont de la difficulté à maintenir une tension artérielle adéquate en raison d'un volume sanguin réduit ou de l'administration concomitante de médicaments tels que des phénothiazines et d'autres tranquillisants,

des sédatifs hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques ou des anesthésiques généraux. Chez ces patients, il faut surveiller l'apparition de signes d'hypotension après l'initiation ou l'ajustement de la dose de NUCYNTA® IR.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il y a lieu d'aviser les patients que NUCYNTA® IR 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 d'autres dépresseurs du SNC, y compris d'autres opioïdes, la phénothiazine, les sédatifs hypnotiques et l'alcool (voir 9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Considérations péri-opératoires

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

Dans le cas d'une cordotomie planifiée ou d'une autre intervention chirurgicale visant à soulager la douleur, les patients ne doivent pas être traités par NUCYNTA® IR pendant au moins 24 heures avant l'opération, ni pendant la période suivant immédiatement l'opération.

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

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

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

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

Dépendance/tolérance

Comme avec les autres opioïdes, l'administration répétée de NUCYNTA® IR 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'explique 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. Certains des symptômes, qui peuvent être associés au sevrage soudain des analgésiques opioïdes, comprennent des courbatures, une diarrhée, de la chair de poule, une perte d'appétit, des nausées, une nervosité ou de l'agitation, de l'anxiété, un écoulement nasal, des éternuements, des tremblements ou des frissons, des crampes abdominales, une tachycardie, des troubles du sommeil, une augmentation inhabituelle de la transpiration, des palpitations, une fièvre inexplicée, une faiblesse et des bâillements (voir 8. EFFETS INDÉSIRABLES et 4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et modification posologique).

Interactions avec l'alcool et les drogues illicites

En raison de son activité agoniste au niveau des récepteurs mu-opioïdes, NUCYNTA® IR pourrait avoir des effets additifs lorsqu'il est administré en concomitance avec des boissons alcoolisées, des opioïdes ou des drogues illicites qui entraînent une dépression du SNC, une dépression respiratoire, une hypotension et une sédation profonde, un coma ou le décès. Si un tel traitement d'association est nécessaire, il faut envisager de réduire la dose d'un de ces agents ou des deux. L'utilisation de NUCYNTA® IR en concomitance avec des boissons alcoolisées ou des produits sur ordonnance ou en vente libre contenant de l'alcool est à éviter (voir 9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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

NUCYNTA® IR 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 nécessitant un analgésique opioïde. Les patients qui ont des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme courent un risque accru de présenter une dépendance à NUCYNTA® IR; une prudence et une vigilance extrêmes sont justifiées pour atténuer les risques.

Endocrinien/métabolisme

Insuffisance surrénale

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

Il a été établi que le tapentadol et d'autres opioïdes morphinomimétiques réduisent le transit intestinal. Le tapentadol peut masquer le diagnostic ou l'évolution clinique des patients présentant des problèmes abdominaux aigus (voir 2. CONTRE-INDICATIONS).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Une étude sur le tapentadol menée auprès de sujets atteints d'insuffisance hépatique a montré des concentrations sériques supérieures à celles que l'on observe chez les patients dont la fonction hépatique est normale. Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de NUCYNTA® IR aux patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (voir 4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Patients atteints d'insuffisance hépatique et 10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique).

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

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

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, CONCENTRATION, 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 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 inexplicable de la douleur, une douleur plus diffuse que la douleur préexistante ou une douleur causée par un stimulus ordinaires (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 les dépresseurs du système nerveux central (y compris les benzodiazépines et l'alcool)

Le tapentadol 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. Il peut en résulter une dépression respiratoire, une hypotension et une sédation profonde, un coma ou la mort.

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® IR 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 de surdosage 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® IR, car cela peut augmenter le risque de subir des effets secondaires dangereux, y compris la mort (voir 2. CONTRE-INDICATIONS et 8. EFFETS INDÉSIRABLES, Sédation 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 conscience ou amnésie post-traumatique durant plus de 24 heures ou séquelles résiduelles qui semblent indiquer un changement passager de l'état de conscience). Au cours des études cliniques sur le tapentadol, un patient qui avait des antécédents de crises convulsives a présenté des convulsions.

Des cas de crises convulsives chez des patients recevant le 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 sélectifs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et d'autres médicaments dans le cadre d'essais cliniques, la prudence est de mise 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 (tel que 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 (par exemple 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 inductible ou clonus oculaire avec agitation ou diaphorèse
- tremblements et hyperréflexie
- hypertonie et température corporelle supérieure à 38°C et clonus oculaire ou clonus inductible.

Si un traitement concomitant par NUCYNTA® IR 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

Les effets dépresseurs sur la fonction respiratoire du tapentadol et la capacité d'augmenter la pression du liquide céphalorachidien peuvent être considérablement augmentés en présence d'une pression intracrânienne déjà élevée causé par un traumatisme. Par ailleurs, le tapentadol peut induire une confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets indésirables qui masquent l'évolution clinique des patients présentant un traumatisme crânien. Chez ces patients, le tapentadol doit être utilisé avec la plus grande précaution et uniquement s'il est jugé essentiel (voir 2. CONTRE-INDICATIONS).

Rénal

NUCYNTA® IR n'a pas fait l'objet d'études contrôlées sur l'efficacité chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Par conséquent, son utilisation dans cette population est contre-indiquée (voir 2. CONTRE-INDICATIONS, 4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Patients atteints d'insuffisance hépatique 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® IR délivrés aux patients.

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

1. Le patient doit être informé que l'ingestion accidentelle ou l'utilisation par des personnes (y compris les enfants) autres que le patient auquel ce médicament a été initialement prescrit pourrait entraîner des conséquences graves, voire fatales.
2. Le patient doit être informé que NUCYNTA® IR renferme du tapentadol, un analgésique opioïde.
3. Le patient doit être informé que NUCYNTA® IR est à prendre uniquement selon les directives du médecin. La dose de NUCYNTA® IR ne doit pas être ajustée sans consulter un médecin.
4. Le patient doit être informé que les comprimés NUCYNTA® IR (tapentadol) doivent être avalés entiers avec une quantité suffisante de liquide.
5. Il faut conseiller au patient de signaler les épisodes d'accès de douleur et de manifestations indésirables survenant en cours de traitement. L'individualisation posologique est essentielle à l'utilisation optimale de ce médicament.
6. Le patient doit être informé que NUCYNTA® IR ne doit pas être utilisé en même temps que l'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC (somnifères, 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® IR peut augmenter le risque de crises convulsives, particulièrement lorsqu'il est pris à une dose supérieure à l'intervalle thérapeutique recommandé ou en association avec des ISRS, des antidépresseurs tricycliques ou d'autres composés tricycliques ou avec d'autres opioïdes.
9. Le patient doit être informé de la nécessité de consulter son médecin ou son pharmacien en cas d'utilisation actuelle ou prévue d'autres médicaments en concomitance avec NUCYNTA® IR.
10. Le patient doit être informé des effets indésirables les plus fréquents qui peuvent se produire lors de la prise de NUCYNTA® IR : nausées, étourdissements, vomissements, somnolence et maux de tête.
11. Le patient doit être informé que NUCYNTA® IR peut provoquer une somnolence, des étourdissements ou une sensation de tête légère, et qu'il pourrait porter atteinte aux facultés mentales ou physiques nécessaires à l'accomplissement de certaines tâches pouvant être dangereuses (p. ex., la conduite automobile, l'utilisation de machines). Les patients qui commencent à prendre NUCYNTA® IR ou ceux dont la dose a été ajustée doivent être avisés de ne pas conduire un véhicule et de ne pas utiliser de machines à moins de tolérer les effets de NUCYNTA® IR.
12. Le patient doit être informé que NUCYNTA® IR présente un risque d'abus. Ce médicament doit être protégé contre le vol ou le mésusage.
13. Les patients doivent être avertis qu'il ne faut pas donner NUCYNTA® IR à une personne autre que celle pour laquelle il a été prescrit.
14. 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 avec NUCYNTA® IR. Les femmes qui allaitent ou qui sont enceintes ne doivent pas prendre NUCYNTA® IR.
15. Les patients doivent être informés que NUCYNTA® IR pourrait provoquer des crises convulsives chez les personnes épileptiques ou à risque de crises convulsives. Il faut conseiller à ces patients de faire preuve de prudence lors de la prise de NUCYNTA® IR. Ils doivent arrêter de prendre NUCYNTA® IR en cas de crise convulsive pendant le traitement avec NUCYNTA® IR 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 graves, pouvant mettre la vie en danger ou s'avérant mortels, ont été signalés avec l'utilisation d'opioïdes, même lorsque pris 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 prise en charge de la dépression respiratoire peut inclure les éléments suivants : surveillance étroite, mesures de soutien et recours à des antagonistes des opioïdes, selon l'état clinique du patient. Le tapentadol doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients dont la réserve respiratoire est considérablement réduite, ayant une dépression respiratoire préexistante, une hypoxie ou une hypercapnie ou présentant une réserve respiratoire diminuée comme l'asthme, la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), le cœur pulmonaire, l'obésité sévère, l'apnée du sommeil, le myxoedème, la cypho-scoliose, 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® IR uniquement sous supervision médicale étroite et à la dose efficace la plus faible (voir 2. CONTRE-INDICATIONS).

Bien qu'une dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle ou fatale, peut survenir à en tout temps lors de l'utilisation de NUCYNTA® IR, 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® IR et à la suite d'une augmentation de la dose.

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

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

Une posologie et un ajustement posologique appropriés de NUCYNTA® IR sont nécessaires afin de réduire le risque de dépression respiratoire (voir 4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). La surestimation

de la dose lors du passage d'un autre opioïde à NUCYNTA® IR peut entraîner une surdose fatale dès la première dose. Chez ces patients, le recours à un analgésique non opioïde doit être envisagé, dans la mesure du possible (voir 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Groupes vulnérables et 4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Des cas de dépression respiratoire ont aussi été signalés à la suite de l'utilisation d'opioïdes même lorsque ces produits étaient utilisés de la manière recommandée, sans mésusage ni abus.

En cas de dépression respiratoire, celle-ci doit être traitée comme un surdosage. Si l'administration de naloxone est prévue, la prudence est de rigueur, car la naloxone peut déclencher des crises convulsives (voir 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de crises convulsives et 5. SURDOSAGE).

Utilisation chez les patients atteints de maladie pulmonaire chronique : Il faut surveiller les patients atteints d'un cœur pulmonaire ou de maladie pulmonaire obstructive chronique d'importance et chez les patients présentant une réserve respiratoire considérablement réduite, une hypoxie, une hypercapnie ou une dépression respiratoire préexistante, surtout au moment de l'instauration du traitement et lors de l'ajustement de la dose de NUCYNTA® IR. Chez ces patients, même les doses thérapeutiques habituelles de NUCYNTA® IR peuvent réduire la fréquence respiratoire jusqu'à provoquer une apnée. Chez ces patients, le recours à un autre analgésique non opioïde doit être envisagé, dans la mesure du possible. L'utilisation de NUCYNTA® IR est contre-indiquée chez les patients présentant un asthme bronchique aigu ou grave, une obstruction chronique des voies respiratoires ou un état de mal asthmatique (voir 2. CONTRE-INDICATIONS).

Risque de surdosage

Les conséquences potentiellement graves du surdosage avec NUCYNTA® IR sont la dépression du système nerveux central, la dépression respiratoire et le 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® IR aux patients ayant des tendances suicidaires ou prédisposés à la dépendance.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Voir les 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 16. TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement, Altération de la fécondité).

Fonction sexuelle

L'utilisation prolongée d'opioïdes pourrait être associée à une diminution des taux d'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 manifeste par tous ou certains des symptômes suivants : fièvre, larmoiements, rhinorrhée, bâillements, sudation, frissons, myalgie et mydriase. D'autres symptômes peuvent aussi apparaître, dont : irritabilité, anxiété, dorsalgie, arthralgie, faiblesse, crampes abdominales, insomnie, nausées, anorexie, vomissements, diarrhée ou augmentation de la tension artérielle, de la fréquence respiratoire ou de la fréquence cardiaque.

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

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 ensuite 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 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 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® IR est contre-indiquée chez les femmes enceintes (voir 2. CONTRE-INDICATIONS).

7.1 Populations particulières

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

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude n'a été menée chez les femmes enceintes. Bien que les études sur la reproduction animale n'aient révélé aucun signe d'effet nuisible pour le fœtus attribuable au tapentadol (voir 16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Études sur le développement), NUCYNTA® IR traverse la barrière placentaire et est contre-indiqué chez les femmes enceintes (voir 2. CONTRE-INDICATIONS).

L'utilisation prolongée d'opioïdes par la mère au cours de la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. 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, 8. EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la mise en marché).

Les femmes enceintes qui utilisent des opioïdes ne doivent pas cesser brusquement de prendre leur médicament, car cela pourrait mener à des complications de la grossesse comme une fausse couche l'accouchement d'un enfant mort-né. La réduction de dose devrait être lente et effectuée sous surveillance médicale afin d'éviter des événements indésirables graves pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

Étant donné que les opioïdes peuvent traverser la barrière placentaire et qu'ils sont excrétés dans le lait maternel, NUCYNTA® IR est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent et pendant le travail et l'accouchement. L'administration d'opioïdes à la mère peut entraîner une dépression respiratoire potentiellement mortelle chez le nouveau-né. La naloxone, un médicament pouvant contrer les effets des opioïdes, doit être à portée de main si NUCYNTA® IR est utilisé 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)

Les patients âgés étant plus sensibles aux effets des opioïdes et plus susceptibles de présenter une baisse des fonctions rénale et hépatique, la dose initiale devrait se situer habituellement dans la fourchette inférieure de l'intervalle posologique. Ces patients doivent faire l'objet d'un suivi étroit, surtout lors de l'instauration d'un traitement avec NUCYNTA® IR ou de l'ajustement de la dose et lorsque ce médicament est administré en concomitance avec d'autres opioïdes ou médicaments qui causent une dépression respiratoire. Sur l'ensemble des patients ayant participé aux études cliniques de phases II et III à double insu et à doses multiples portant sur NUCYNTA® IR, 16 % étaient âgés de 65 ans et plus, et 4 % étaient âgés de 75 ans et plus. On n'a observé aucune différence globale relative à l'efficacité entre ces patients et les patients plus jeunes (voir 10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

NUCYNTA® IR a été étudié dans le cadre de 10 études de phases II et III à doses multiples et contrôlées soit par placebo, soit par comparateur actif. Un total de 2 694 sujets souffrant de douleur d'intensité modérée à sévère ont été traités avec NUCYNTA® IR toutes les 4 à 6 heures. Les sujets étaient âgés de

18 à 78 ans (âge médian : 50 ans). Sur les 2 694 sujets, 2 212 (82,1 %) n'avaient jamais utilisé d'opioïdes auparavant. Sept cent soixante-dix-huit (778) (28,9 %) patients ont reçu une dose quotidienne totale moyenne allant jusqu'à 200 mg, 1 443 (53,6 %) > 200 mg à 400 mg, 456 (17,3 %) > 400 mg à 600 mg et 6 (0,6 %) > 600 mg à 700 mg.

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

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

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

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 avec NUCYNTA® IR souffrant de douleur d'intensité modérée à sévère provenant de 10 études à double insu, contrôlées par comparateur actif ou par placebo sont indiqués au Tableau 3, s'ils se sont produits aussi souvent ou plus souvent avec NUCYNTA® IR qu'avec le placebo. Ces événements indésirables ont été inclus, que l'effet ait été lié ou non à NUCYNTA® IR.

Tableau 3 : Événements indésirables liés au traitement signalés par >1% des patients traités avec NUCYNTA® IR au cours d'études cliniques de phase II et III à doses multiples, à double insu et contrôlées par comparateur actif ou par placebo.

| Classe de systèmes-organes Terme préférentiel MedDRA | NUCYNTA® IR (n = 2 694) % | Placebo (n = 788) % |
|--|---------------------------------|---------------------------|
| Troubles gastro-intestinaux | | |
| Nausées | 27,8 | 12,8 |
| Vomissements | 16,4 | 3,8 |
| Constipation | 7,8 | 3,2 |
| Bouche sèche | 3,5 | 0,3 |
| Diarrhée | 2,5 | 2,2 |
| Dyspepsie | 1,6 | 0,6 |
| Troubles du système nerveux | | |
| Étourdissements | 20,5 | 7,1 |
| Somnolence | 12,9 | 2,8 |
| Céphalées | 9,8 | 9,8 |
| Tremblements | 1,1 | 0,3 |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | |
| Prurit | 4,4 | 0,9 |
| Hyperhidrose | 2,3 | 0,9 |
| Prurit généralisé | 2,0 | 0,6 |
| Troubles psychiatriques | | |
| Insomnie | 1,4 | 1,0 |
| Anxiété | 1,3 | 0,9 |
| État confusionnel | 1,2 | 0 |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | |
| Fièvre | 3,4 | 3,4 |
| Fatigue | 2,7 | 0,5 |
| Sensation de chaleur | 1,0 | 0,5 |
| Infections et infestations | | |

| Classe de systèmes-organes Terme préférentiel MedDRA | NUCYNTA® IR (n = 2 694) % | Placebo (n = 788) % |
|---|---------------------------------|---------------------------|
| Nasopharyngite | 1,1 | 0,1 |
| Infection des voies respiratoires supérieures | 1,0 | 0,1 |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | |
| Appétit diminué | 1,3 | 0 |
| Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif | | |
| Spasmes musculaires | 1,0 | 0,9 |

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

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

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

fécalome peut se manifester comme une fausse diarrhée, la présence de constipation doit être écartée chez les patients prenant des opioïdes, avant d'initier un traitement contre la diarrhée.

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

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 avec NUCYNTA® IR au cours des études cliniques à double insu contrôlées par comparateur actif ou par placebo et ont été observés à une incidence plus élevée avec NUCYNTA® IR qu'avec le placebo :

- **Troubles hématologiques et du système lymphatique** : leucocytose
- **Troubles cardiaques** : palpitations, angine de poitrine
- **Affections de l'oreille et du labyrinthe** : vertiges
- **Troubles oculaires** : vision trouble, troubles visuels, diplopie
- **Troubles gastro-intestinaux** : douleur abdominale, gêne de l'estomac, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, hémorragie rectale, mal de dents
- **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : asthénie, irritabilité, œdème périphérique, douleur thoracique, douleur au point de perfusion, sensation de décontraction, douleur, frissons, syndrome de sevrage médicamenteux, sensation d'état anormal, sensation d'ébriété, sensation d'agitation, réaction locale, trouble de la démarche, affection pseudo-grippale, soif
- **Infections et infestations** : infection urinaire, grippe, sinusite, bronchite, gastro-entérite, gastro-entérite virale, sinusite aiguë, cystite, rhinite, laryngite, infection des voies respiratoires inférieures, infection virale
- **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** : contusion, chute, exsudation de la plaie, entorse musculaire, blessure articulaire, lacération cutanée
- **Investigations** : diminution de la saturation en oxygène, augmentation de la tension artérielle, augmentation du taux sanguin de phosphatase alcaline, élévation du taux de lipase, augmentation du taux sanguin de créatinine, augmentation du taux sanguin de triglycérides, allongement de l'intervalle QT, onde T anormale à l'électrocardiogramme, résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique
- **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : anorexie, goutte, déshydratation, hyperglycémie, hypercholestérolémie
- **Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif** : arthralgie, secousses musculaires, dorsalgie, myalgie, enflure des articulations, tension musculaire, faiblesse musculaire, raideur musculosquelettique, douleur osseuse, sensation de lourdeur
- **Troubles du système nerveux** : léthargie, perturbation de l'attention, hypoesthésie, paresthésie, sédation, dysarthrie, migraine, sensation de brûlure, dyskinésie, céphalées d'origine sinusienne, amnésie, dysgueusie, présyncope, trouble de la mémoire
- **Troubles psychiatriques** : rêves anormaux, humeur euphorique, hallucinations visuelles, désorientation, fièvre, agitation, cauchemars, hallucinations, humeur dépressive, symptôme dépressif, trouble du sommeil, dépression, illusion, baisse de la libido, nervosité, labilité affective, dysphorie, hallucination auditive, crise de panique

- **Affections du rein et des voies urinaires** : dysurie, rétention urinaire, hématurie, pollakiurie, nycturie
- **Troubles du système reproducteur et du sein** : dysfonction érectile
- **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinales** : toux, dyspnée, congestion nasale, hypoxie, gêne nasale, congestion sinusale, hoquet, gorge sèche
- **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : urticaire, ampoule, sueurs froides, acné, éruption cutanée prurigineuse
- **Troubles vasculaires** : bouffées de chaleur, hypertension, bouffées congestives, phlébite

Intervalle 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 signalés dans le cadre du programme de pharmacovigilance sur le tapentadol sont indiqués au 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 au 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 | ≥ 1/1000 et < 1/100 |
| Rares | ≥ 1/10 000 et < 1/1000 |
| Très rares | < 1/10 000 |
| Fréquence inconnue | (dont la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles) |

Tableau 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> | Délires |
| 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 lien causal que jouent les opioïdes dans l'apparition du syndrome clinique d'hypogonadisme est inconnu car les divers facteurs de stress médicaux, physiques, psychologiques et ceux liés au style de vie qui peuvent influencer les taux d'hormones sexuelles n'ont pas été adéquatement contrôlés dans les études menées à ce jour. Les patients ayant des symptômes de déficit 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® IR (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 de produit 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 après la commercialisation du tapentadol. On n'a pas établi de lien de causalité entre les idées suicidaires et l'exposition au tapentadol d'après les données 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® IR chez les patients qui prennent en concomitance des médicaments à action centrale spécifiés ou de l'alcool.
- Il ne faut pas utiliser NUCYNTA® IR chez des patients qui prennent en concomitance un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) ou qui ont pris un tel médicament dans les 14 derniers jours.

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'interactions cliniquement pertinentes entre ces médicaments est généralement faible. Les substances suivantes ont été utilisées

dans une série d'études sur les interactions, sans résultat significatif sur le plan clinique : acétaminophène, acide acétylsalicylique, naproxène et probénécide. La pharmacocinétique du tapentadol n'était pas affectée par l'augmentation du pH gastrique ou de la motilité gastro-intestinale sous l'influence respective de l'oméprazole et de la métoclopramide.

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

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, NUCYNTA® IR pourrait augmenter l'effet sédatif de l'alcool.

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.

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

En raison d'effets pharmacologiques additifs, l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (p. ex. autres opioïdes, sédatifs hypnotiques, antidépresseurs, anxiolytiques, tranquillisants, relaxants musculaires, anesthésiques généraux, antipsychotiques, phénothiazines, neuroleptiques, antihistaminiques, antiémétiques et alcool) et de bêtabloquants augmente le risque de dépression respiratoire, de profonde sédation, de coma et de décès. La prescription concomitante de ces médicaments doit être réservée aux patients chez qui les autres options de traitement ne sont pas appropriées. Les doses et les durées de traitement doivent être limitées au minimum nécessaire. Les patients doivent être suivis étroitement afin de déceler l'apparition de signes de dépression respiratoire et de sédation (voir 7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central (y compris les benzodiazépines et l'alcool) et Conduite de véhicules et utilisation de machines). NUCYNTA® IR ne doit pas être consommé avec de l'alcool car cette association peut augmenter le risque d'effets secondaires dangereux.

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)

NUCYNTA® IR est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent des IMAO ou qui en ont pris au cours des 14 derniers jours en raison du risque d'effets additifs sur les taux de noradrénaline qui pourraient entraîner des événements cardiovasculaires indésirables (voir 2. CONTRE-INDICATIONS).

Médicaments associés à un risque de toxicité sérotoninergique (aussi connu sous le terme syndrome sérotoninergique)

L'administration concomitante de NUCYNTA® IR et d'un agent sérotoninergique, comme un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ou un inhibiteur de la recapture 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] ou les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN]). NUCYNTA® IR peut augmenter le risque de toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique lorsqu'il est utilisé en concomitance avec des 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).

Médicaments anticholinergiques

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucun effet sur la pharmacocinétique de NUCYNTA® IR n'a été observé lors de la prise avec un repas riche en matières grasses. Les comprimés NUCYNTA® IR peuvent être pris avec ou sans aliments (voir 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 nuirait 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 exact ne soit pas connu, son efficacité analgésique serait attribuable à son action agoniste sur les récepteurs mu-opioides et à l'inhibition de la recapture de la noradrénaline.

Le chlorhydrate de tapentadol, analgésique à action centrale (anti-nociceptif), a un mode d'action apparemment double. Le tapentadol est un agoniste des récepteurs mu-opioides 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-opioides humains. Dans le test du GTPyS utilisant des membranes

de cellule exprimant des récepteurs μ -opioïdes humains recombinants, la puissance (CE_{50} moyenne \pm ÉT) du tapentadol était de $0,67 \pm 0,15 \mu\text{M}$, comparativement à $0,022 \pm 0,003 \mu\text{M}$ pour la morphine. *In vitro*, le tapentadol inhibe aussi la recapture 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-[(1*R*,2*R*)-3-(diméthylamino)-1-éthyl-2-méthylpropyl]phénol ayant un double mode d'action, soit l'agonisme des récepteurs μ -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 μ -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 μ -opioïdes peut être antagonisée par des antagonistes sélectifs des récepteurs μ -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 μ -opioïdes peut être antagonisée par des antagonistes sélectifs des récepteurs μ -opioïdes (telle la naloxone), tandis que l'inhibition de la recapture 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 μ -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.

Système nerveux central :

NUCYNTA® IR produit une dépression respiratoire en agissant directement sur les centres respiratoires du tronc cérébral. La dépression respiratoire est attribuable tant à une baisse de la réponse des centres du tronc cérébral à l'augmentation de la pression de CO_2 qu'à une baisse de la réponse à la stimulation électrique.

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

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

Tractus gastro-intestinal et autres muscles lisses :

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

Système cardiovasculaire :

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

Système endocrinien :

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

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 100 mg de NUCYNTA® IR toutes les 6 heures, de 150 mg de NUCYNTA® IR toutes les 6 heures, un placebo et une dose orale unique de moxifloxacine. Aux doses étudiées, qui ont produit des valeurs moyenne \pm ÉT de la C_{max} à l'état d'équilibre de $129 \pm 42,0$ ng/ml pour la dose de 100 mg toutes les 6 heures et de $197 \pm 89,1$ ng/ml pour la dose de 150 mg toutes les 6 heures, NUCYNTA® IR n'a eu aucun effet significatif sur l'intervalle QTc, l'intervalle PR ou la durée du complexe QRS.

Évaluation dans les essais cliniques de phases II et III

Dans les études de phases II et III à doses multiples, les valeurs moyennes de la tension artérielle étaient semblables entre le tapentadol et le placebo pendant une période allant jusqu'à trois mois, mais la fréquence des cas de variations cliniquement significatives de la tension artérielle (tension artérielle augmentée ou diminuée, hypertension ou hypotension) était plus élevée chez les patients traités avec le tapentadol. Lors d'une évaluation objective et centralisée des électrocardiogrammes (ECG) réalisés au cours d'études cliniques de phase II et III, le tapentadol n'a montré aucun effet cliniquement significatif sur l'intervalle 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® CR 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® CR (100 à 250 mg) durant 12 semaines pendant la période d'entretien. Une analgésie stable a été maintenue; aucun signe de tolérance à NUCYNTA® CR n'a été relevé, ni sur une période de 15 semaines à dose fixe, ni sur une période d'un an à posologie souple.

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

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

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

Effet de la nourriture :

L'ASC et la C_{max} ont augmenté respectivement de 25 % et de 16 % lorsque les comprimés NUCYNTA® IR étaient administrés après un déjeuner hypercalorique riche en matières grasses. Les études cliniques de phase III ont été menées sans restriction quant à l'ingestion de nourriture. NUCYNTA® IR peut être pris avec ou sans 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 à environ 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 à libération immédiate (LI) et ses métabolites sont excrétés presque exclusivement (à 99 %) par les reins. La demi-vie terminale après administration par voie orale est en moyenne (\pm écart-type) de 4,3 (\pm 0,8) heures et la clairance apparente (CL/F) est en moyenne de 4 470 (\pm 1 519) ml/min pour toutes les doses de tapentadol à LI. La clairance sérique totale du tapentadol après administration intraveineuse est de $1 530 \pm 177$ ml/min.

Populations 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® IR chez les enfants. Les individus de moins de 18 ans ne doivent pas prendre NUCYNTA® IR.

- **Personnes âgées (≥ 65 ans) :** L'exposition moyenne (ASC) au tapentadol était semblable chez les sujets âgés (≥ 65 ans) 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 rénales et hépatiques, 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 génétique 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. Le rapport des paramètres pharmacocinétiques du tapentadol pour les groupes ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée comparativement au groupe ayant une fonction hépatique normale était respectivement de 1,7 et de 4,2 pour l'ASC, de 1,4 et de 2,5 pour la C_{max} et de 1,2 et 1,4 pour le $t_{1/2}$. Le taux de formation de tapentadol-O-glucuronide était inférieur chez les sujets présentant une insuffisance hépatique plus sévère (voir 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, une exposition accrue (ASC) au tapentadol-O-glucuronide a été observée avec des degrés croissants d'insuffisance rénale. Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère, l'ASC du tapentadol-O-glucuronide était respectivement 1,5, 2,5 et 5,5 fois plus élevée que chez les sujets dont la fonction rénale était normale (voir 2. CONTRE-INDICATIONS).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Entreposage et stabilité

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

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

Traitement

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

NUCYNTA® IR ne doit jamais être jeté aux ordures ménagères. Il est recommandé de se débarrasser du médicament par l'entremise des programmes de récupération offerts dans les pharmacies. Les comprimés inutilisés ou périmés de NUCYNTA® IR 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, notamment chez les enfants et 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.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Non applicable.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

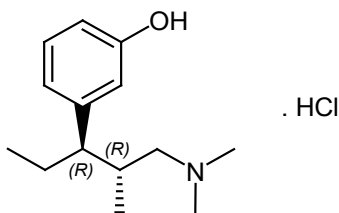
Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate de tapentadol

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : La formule moléculaire est C₁₄H₂₃NO•HCl. Le poids moléculaire du chlorhydrate de tapentadol est de 257,80; le poids moléculaire du tapentadol base est de 221,34.

Formule de structure :



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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essai clinique par indication

Douleur aiguë modérée à sévère

Tableau 5 – Résumé des données démographiques des patients dans les essais cliniques portant sur la douleur aiguë modérée à sévère

| # Étude | Conception de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (tranche) | Sexe |
|--|---|---|----------------------|----------------------|--------------------|
| PAI-3003/ KF32 Douleur postopératoire à la suite d'une exostosectomie | Étude randomisée, à double insu, à groupes parallèles; contrôlée par placebo et par comparateur actif | Dose orale fixe toutes les 4 à 6 heures durant 72 heures avec la possibilité d'une deuxième dose précoce au jour 1 Groupes de traitement : NUCYNTA® IR : 50 mg, 75 mg ou 100 mg; oxycodone à LI : 15 mg; placebo | n = 602 | 46 ans (18-77 ans) | M : 77 F : 525 |
| PAI-3016/ KF35 Douleur postopératoire à la suite d'une hystérectomie abdominale | Étude randomisée, à double insu, à groupes parallèles; contrôlée par placebo et par comparateur actif | Dose orale fixe toutes les 4 à 6 heures durant 72 heures avec une option pour une deuxième dose précoce au jour 1 Groupes de traitement : NUCYNTA® IR : 50 mg, 75 mg ou 100 mg; morphine à LI à 20 mg; placebo | n = 854 | 47,5 ans (28-78 ans) | M : 0 F : 854 |
| PAI-3002/ KF33 Arthrose terminale, chirurgie dans 10 jours | Étude randomisée, à double insu, à groupes parallèles; contrôlée par placebo et par comparateur actif | Dose orale fixe toutes les 4 à 6 heures durant 10 jours Groupes de traitement : NUCYNTA® IR : 50 mg ou 75 mg; oxycodone à LI : 10 mg; placebo | n = 666 | 61,2 ans (20-79 ans) | M : 338 F : 328 |

Tableau 6 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour NUCYNTA® IR et NUCYNTA® CR, 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 | Période d'ajustement posologique (ajustement posologique de trois semaines pour obtenir une efficacité et une tolérabilité optimale) : NUCYNTA® IR de 50 mg, 75 mg ou 100 mg toutes les 4 à 6 heures Phase à double insu (deux phases avec permutation de 14 jours) : 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 | n = 116 (ouverte) n = 87 (pour l'innocuité pendant le traitement à double insu) n = 60 (selon le protocole pour la non-infériorité) | 53,6 ans (21-88 ans) | M : 51 F : 65 |

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

PAI-3003/ KF32 (modèle de douleur liée à l'exostosectomie)

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

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

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

PAI-3016/ KF35 (modèle de douleur liée à l'hystérectomie)

Il s'agissait d'une étude multicentrique, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo et par comparateur actif, à groupes parallèles portant sur des patientes hospitalisées et évaluant l'efficacité, l'innocuité et la pharmacocinétique de doses multiples de 50 mg, 75 mg et 100 mg de NUCYNTA® IR pour le soulagement de la douleur postopératoire d'intensité modérée à sévère à la suite d'une hystérectomie abdominale. Les sujets prenaient le tapentadol à libération immédiate toutes les 4 à 6 heures pendant 3 jours (avec la possibilité de prendre une deuxième dose dès une heure mais pas plus de 6 heures après la prise de la première dose du médicament à l'étude). Pour être admissibles à l'étude, les patientes devaient présenter un score d'intensité de la douleur d'au moins 4 à l'EEN d'intensité de la douleur de 11 points (0 à 10) et au moins une douleur modérée à l'échelle d'évaluation verbale (EEV) dans les 30 minutes avant la randomisation. L'utilisation de tout autre médicament analgésique au cours de la phase de traitement à double insu entraînait le retrait des sujets de l'étude pour manque d'efficacité. La variable principale était la SPID₂₄ selon l'EEN. Les données démographiques des groupes de traitement étaient semblables. Les sujets traités étaient âgés en moyenne de 47,5 ans, dont 98,4 % avaient moins de 65 ans; l'âge allait de 28 à 78 ans. Pour la population en intention de traiter, le score moyen d'intensité de la douleur au départ selon l'EEN de 11 points était semblable pour tous les groupes de traitement, variant entre 5,1 et 5,2.

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

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

PAI-3002/KF33 (Douleur liée à l'arthrose terminale avant une arthroplastie de remplacement)

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

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

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® CR chez les sujets souffrant de lombalgie d'intensité modérée à sévère. Les sujets étaient soumis à un ajustement ouvert pour obtenir une dose optimale de NUCYNTA® IR (50 mg, 75 mg ou 100 mg toutes les 4 heures ou 6 heures, avec une dose quotidienne totale maximale de 500 mg) pendant 21 jours. Cela était suivi de deux périodes de permutation à double insu et à dose fixe (utilisant la dose quotidienne totale administrée soit de NUCYNTA® IR soit de NUCYNTA® CR au cours de la phase d'ajustement), chacune d'une durée de 14 jours. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité, déterminé au moyen d'un test de non-infériorité, était le score moyen d'intensité de la douleur au

cours des 3 derniers jours de chaque phase de traitement à double insu, mesuré deux fois par jour à l'aide de l'EEN de 11 points.

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

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

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. Des effets passagers, dose-dépendants et liés surtout au SNC ont été observés, notamment une altération de la fonction respiratoire et des convulsions chez le chien à des concentrations plasmatiques (C_{max}) se situant dans l'intervalle associé à la dose maximale recommandée chez l'être humain (DMRH).

Études de toxicité aiguë et à doses répétées :

Dans les études de toxicité aiguë menées chez les rongeurs traités par administration orale ou intraveineuse, le chlorhydrate de tapentadol a montré un faible niveau de toxicité aiguë. Les valeurs de

la DL₅₀ étaient nettement supérieures à 300 mg/kg (voie orale) ou à 40 mg/kg (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 concordaient avec les effets pharmacodynamiques des agonistes des récepteurs mu-opiïdes. Chez le rat, des modifications adaptatives du foie ont été observés. Ces changements sont considérés comme étant liés à la surcharge xénobiotique des hépatocytes en raison d'un métabolisme de phase 2 substantiel et ne sont pas considérés comme un signe d'hépatotoxicité patente. De plus, il n'y a pas eu de formation tumorale significative dans le foie de l'une ou l'autre des espèces de rongeurs (rat et souris) dans les études de carcinogénicité sur deux ans.

Chez le chien, un allongement passager de l'intervalle QT_c a été observé dans les études à doses répétées. Ces effets augmentaient avec la dose et n'étaient significatifs qu'au début des études. Aucune autre constatation électrocardiographique n'a été faite. Il s'est produit une certaine toxicité tardive, notamment des convulsions et 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, 100 et 200 mg/kg/jour (200 mg/kg/jour = dose maximale tolérée chez la souris) pendant deux ans. L'exposition selon la C_{max} plasmatique moyenne était environ 4,6 fois plus élevée que la dose quotidienne maximale recommandée chez l'être humain. L'exposition à une dose ajustée en fonction de la surface corporelle (en prenant comme référence une dose de 700 mg de NUCYNTA® IR administrée à un être humain de 50 kg) était environ 1,2 fois plus élevée chez la souris que la dose quotidienne maximale recommandée chez l'être humain. Aucune augmentation de l'incidence de tumeurs n'a été observée, quelle que soit la dose. Chez le rat, le chlorhydrate de tapentadol était administré avec 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 700 mg de NUCYNTA® IR administrée à un être humain de 50 kg) était environ 2,9 fois plus élevée chez le rat que la dose quotidienne maximale recommandée chez l'être humain. Les valeurs C_{max} n'étaient pas mesurées dans le cadre de l'étude sur la carcinogénicité et donc un multiple de la valeur d'exposition directe à la C_{max} ne peut pas être calculé. Toutefois, dans le cadre des études sur la toxicité par gavage d'une durée de 3 et 6 mois, à une exposition semblable à celle de l'ASC dans le cadre d'études de carcinogénicité menée chez le rat, l'exposition à la C_{max} était en moyenne environ 2,7 fois plus élevée que chez l'être humain à la dose quotidienne maximale recommandée. Aucune augmentation de l'incidence de tumeurs n'a été observée, quelle que soit la dose.

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 présence ou en absence d'activation métabolique. Ce seul résultat positif pour le tapentadol n'a pas été confirmé *in vivo* chez le rat lorsque testé jusqu'à la dose maximale tolérée en utilisant les deux critères d'évaluation d'aberration chromosomique et de synthèse d'ADN non programmée.

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

Études sur le développement

Le potentiel tératogène du chlorhydrate de tapentadol a été évalué chez des rates et des lapines gravides après une exposition intraveineuse ou sous-cutanée pendant la période d'organogenèse embryofœtale. Lorsque le tapentadol 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 fois l'exposition plasmatique à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) de 700 mg/jour pour NUCYNTA® IR d'après la comparaison de l'aire sous la courbe en fonction du temps (ASC)], aucun effet tératogène n'a été observé. Les signes de toxicité embryofœtale comprenaient des retards passagers de la maturation squelettique (c.-à-d. diminution de l'ossification) à la dose de 40 mg/kg/jour qui était associée à une toxicité maternelle significative. L'administration du chlorhydrate de tapentadol aux lapines à des doses de 4, 10 ou 24 mg/kg/jour par injection sous-cutanée [soit 0,2, 0,6 et 1,85 fois l'exposition plasmatique à la DMRH d'après la comparaison de l'ASC] a 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 le début de la période postnatale [représentant jusqu'à 1,7 fois l'exposition plasmatique à la DMRH d'après l'ASC] n'a pas influencé le développement physique ou des réflexes, les résultats des tests neurocomportementaux ou les paramètres reproducteurs. Un retard de développement lié au traitement, notamment une ossification incomplète, ainsi que des réductions significatives du poids corporel des nouveau-nés et du gain pondéral aux doses associées à une toxicité maternelle (150 mg/kg/jour et plus) a été observé. Aux doses maternelles de tapentadol ≥ 150 mg/kg/jour, 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-opioides. Le risque de provoquer une dépendance au médicament et le risque d'abus du tapentadol ont été étudiés dans des modèles animaux sur le rat et le singe. Le tapentadol a entraîné une dépendance physique, comme l'ont montré des modèles de traitement aigu (souris) et chronique (rat). Dans les deux cas, toutefois, le tapentadol a entraîné moins de symptômes de sevrage que la morphine à des doses équianalgésiques. Dans les modèles de récompense et de renforcement chez le rat, le tapentadol avait une activité comparable à celle de la morphine à des doses équianalgésiques. Le tapentadol a entraîné une préférence de place conditionnée, était associé à une auto-administration intraveineuse et a provoqué une généralisation du signal pour la morphine (mais non pour une amphétamine) lors d'un test de discrimination médicamenteuse.

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

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

^NNUCYNTA[®] IR

Comprimés de tapentadol à libération immédiate

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **NUCYNTA[®] IR** 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[®] IR**.

Mises en garde et précautions importantes

- Même si vous prenez **NUCYNTA[®] IR** 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[®] IR** 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[®] IR** doit être avalé en entier. Vous ne devez pas couper, casser, écraser, mâcher ou dissoudre les comprimés. 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[®] IR**, 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[®] IR** à une autre personne. La prise de ce médicament pourrait la tuer. Toute personne qui prend ne serait-ce qu'une dose de **NUCYNTA[®] IR** 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[®] IR** au cours de 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 fièvre

Obtenez immédiatement une aide médicale pour votre bébé.

- La prise d'alcool avec NUCYNTA® IR 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® IR.
- La prise de NUCYNTA® IR 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® IR si vous prenez d'autres médicaments opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou autres dépresseurs du système nerveux central.

Pour quoi NUCYNTA® IR est-il utilisé?

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

Comment NUCYNTA® IR agit-il?

NUCYNTA® IR est un 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® IR?

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate de tapentadol

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

NUCYNTA® IR est disponible sous les formes posologiques suivantes :

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

Ne prenez pas NUCYNTA® IR si :

- votre médecin ne vous l'a pas prescrit
- vous êtes allergique au tapentadol, aux opioïdes, à l'un des autres ingrédients de NUCYNTA® IR, 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 atteint d'asthme grave, vous avez de la difficulté à respirer ou des problèmes respiratoires
- vous avez une obstruction intestinale, une pathologie où l'intestin grêle ne fonctionne pas correctement (iléus paralytique) ou un rétrécissement de l'estomac ou des intestins
- vous ressentez des douleurs abdominales intenses (p. ex. appendicite ou pancréatite aiguës)
- vous avez une blessure ou un problème à la tête (p. ex. une pression accrue dans le cerveau ou une altération de l'état de conscience)
- vous avez des facteurs de risque de manifestations épileptiques ou avez des troubles convulsifs

- vous souffrez d'une grave dépression du système nerveux central (SNC)
- vous souffrez d'alcoolisme ou de delirium tremens
- vous prenez ou avez pris au cours des 14 derniers jours un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) (p. ex. sulfate de phénelzine, sulfate de tranylcypromine, moclobémide ou sélégiline)
- vous avez un problème grave aux reins ou au foie
- vous êtes enceinte ou en travail
- vous allaitez

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre NUCYNTA® IR, 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 un faible volume sanguin ou une tension artérielle faible
- avez des problèmes cardiaques
- avez déjà fait une dépression ou en faites une actuellement
- souffrez de constipation chronique ou grave
- avez ou avez eu des problèmes respiratoires (p. ex. une respiration lente, rapide ou superficielle)
- avez ou avez eu des problèmes au cerveau (p. ex. des tumeurs, 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 souffrez de migraines
- avez ou avez eu des problèmes pulmonaires
- avez ou avez eu des problèmes au pancréas (p. ex. une pancréatite)
- avez ou avez eu des problèmes au foie
- avez des problèmes urinaires, de glandes surrénales ou de prostate
- avez eu des réactions allergiques graves à d'autres médicaments (p. ex. anaphylaxie)
- avez ou avez déjà eu des hallucinations ou d'autres problèmes graves de santé mentale
- avez eu une opération dans les 24 dernières heures, planifiez subir une opération dans les prochaines 24h ou planifiez subir une procédure d'anesthésie
- avez des troubles respiratoires liés au sommeil (p. ex. apnée centrale du sommeil)
- avez une insuffisance thyroïdienne (hypothyroïdisme) ou 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® IR sur vous.

NUCYNTA® IR 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
- sentiment de 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® IR.

Toxicité sérotoninergique (aussi appelée syndrome sérotoninergique) : NUCYNTA® IR 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® IR 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® IR, ou si vous passez de NUCYNTA® IR 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® IR.

Convulsions : NUCYNTA® IR 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® IR.

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® IR :

- l'alcool. Cela comprend les médicaments avec ou sans ordonnance contenant de l'alcool. Ne consommez pas d'alcool pendant que vous prenez NUCYNTA® IR. Ces substances pourraient provoquer :
 - de la somnolence,
 - une respiration anormalement lente ou, faible
 - des effets secondaires graves, ou
 - une surdose mortelle.
- d'autres médicaments sédatifs qui pourraient augmenter la somnolence causée par NUCYNTA® IR
- 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® IR si vous prenez déjà des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) ou avez pris des IMAO au cours des 14 derniers jours (p. ex. le linézolide et le bleu de méthylène)
- les médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux ou affectifs graves comme la schizophrénie (p. ex. les tranquillisants, les hypnotiques, les bêta-bloquants, les neuroleptiques, les phénothiazine et les agents sérotoninergiques). Parlez à votre professionnel de la santé si vous êtes incertain.
- les antihistaminiques (utilisés pour soulager les allergies)
- les antiémétiques (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 migraines (p. ex. les triptans)
- 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® IR :

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

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

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

Avalez toujours les comprimés NUCYNTA® IR en entier avec suffisamment de liquide.

Avalez en entier. 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 adaptée/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. Il est recommandé que vous preniez NUCYNTA® IR pendant un maximum de 7 jours. Si vous avez besoin de prendre NUCYNTA® IR pendant plus longtemps, votre médecin déterminera la meilleure dose pour vous de façon à diminuer les risques d'effets secondaires et de surdose. Les doses plus fortes peuvent entraîner plus d'effets secondaires et un plus grand risque de surdose ou de décès.

Réexaminez votre douleur régulièrement avec votre médecin pour déterminer si vous avez toujours besoin de NUCYNTA® IR. Assurez-vous d'utiliser NUCYNTA® IR seulement pour le problème pour lequel il vous a été prescrit. Si votre douleur augmente ou si vous développez des effets secondaires à la suite de la prise de NUCYNTA® IR, prévenez immédiatement votre médecin.

Interruption du traitement :

Si vous prenez NUCYNTA® IR 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® IR.

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 inexplicquée

- 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® IR à la dernière dose que vous preniez avant d'arrêter le traitement.

Renouvellement des ordonnances de NUCYNTA® IR :

Une nouvelle ordonnance écrite est exigée de votre médecin chaque fois que vous avez besoin d'autres comprimés de NUCYNTA® IR. 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

Les symptômes suivants peuvent se produire en cas d'ingestion de très fortes doses :

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

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de NUCYNTA® IR, 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® IR?

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

Comme tous les médicaments, NUCYNTA® IR peut causer des effets non souhaités, mais pas nécessairement chez tous les patients. Certains de ces effets peuvent toucher le système nerveux et d'autres peuvent toucher d'autres systèmes. NUCYNTA® IR peut occasionner des effets secondaires graves, notamment des problèmes respiratoires qui mettent la vie en danger.

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

Lorsque vous commencez à prendre NUCYNTA® IR, 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 ou 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 | | | √ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Réaction allergique : 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, avoir mal à l'estomac et 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, diarrhées, anxiété, frissons, peau froide et moite, courbatures, perte d'appétit, transpiration | | √ | |
| 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 NUCYNTA® IR à température ambiante (15°C - 30°C).
- **Veillez conserver toute quantité inutilisée ou périmée de NUCYNTA® IR dans un endroit sûr pour prévenir le vol, le mésusage ou une exposition accidentelle.**
- **Gardez NUCYNTA® IR sous clé et hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie.**
- **Ne prenez jamais de médicaments devant les 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® IR par un enfant, obtenez immédiatement une aide d'urgence.**

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

Comment se débarrasser des comprimés périmés ou inutilisés ?

Ne jetez jamais les comprimés NUCYNTA® IR 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 davantage au sujet de NUCYNTA® IR :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la version intégrale de la monographie de 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 feuillet a été rédigé par :
Endo Ventures Ltd
Dublin 4, Irlande

Dernière révision : 15 octobre 2021