

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**PALEXIA 4 mg/ml, solution buvable**

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tapentadol..... 4 mg

Sous forme de chlorhydrate de tapentadol

Pour 1 ml

Excipients à effet notoire :

PALEXIA 4 mg/ml, solution buvable contient du propylène glycol, du benzoate de sodium et du sodium.  
Voir rubrique 4.4.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable

Solution limpide et incolore

pH 3,5 à 4,5

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

PALEXIA 4 mg/ml, solution buvable est indiqué dans le traitement des douleurs aiguës modérées à sévères de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adulte, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes.

##### 4.2. Posologie et mode d'administration

###### Posologie

L'utilisation chez l'enfant est réservée à l'hôpital où un équipement approprié pour permettre une assistance respiratoire est disponible.

La posologie doit être adaptée à l'intensité de la douleur, au traitement antalgique pris antérieurement et à la possibilité d'assurer un suivi du patient.

###### Adultes :

Les patients doivent débuter leur traitement avec des doses uniques de 50 mg de tapentadol en solution buvable, prises toutes les 4 à 6 heures. Des doses d'initiation plus élevées peuvent être nécessaires en fonction de l'intensité de la douleur et traitements antalgiques précédemment administrés.

Le 1er jour du traitement, une dose supplémentaire peut être prise 1 heure après la 1ère dose, si la douleur n'est pas contrôlée. La dose peut être ensuite augmentée au cas par cas jusqu'à une posologie qui assure une antalgie suffisante tout en minimisant le risque d'effets indésirables, sous étroite surveillance du médecin traitant.

Des doses quotidiennes totales supérieures à 700 mg/jour de tapentadol le premier jour de traitement ainsi que des doses quotidiennes d'entretien supérieures à 600 mg/jour de tapentadol n'ont pas été étudiées et ne sont donc pas recommandées.

## Tableau de calcul de dose / volume pour PALEXIA 4 mg/ml solution buvable

Dose unitaire de tapentadol prescrite	Volume (ml) à administrer
25 mg	6,25 ml
50 mg	12,5 ml
75 mg	18,75 ml
100 mg	25 ml

### Durée de traitement

La solution buvable est destinée au traitement de douleurs aiguës. Si une prolongation du traitement est envisagée ou devient nécessaire chez l'adulte et que PALEXIA a permis le soulagement satisfaisant de la douleur sans survenue d'effet indésirable intolérable, la possibilité de remplacer le traitement par PALEXIA, comprimés à libération prolongée doit être envisagée.

Comme pour tous les traitements symptomatiques, l'utilisation au long cours du tapentadol doit être évaluée régulièrement.

### Arrêt du traitement

Des symptômes de sevrage peuvent apparaître après un arrêt brutal du traitement par tapentadol (voir rubrique 4.8). Si un patient n'a plus besoin d'être traité par du tapentadol, il est préférable de diminuer progressivement la posologie afin de prévenir les symptômes de sevrage.

### Populations spécifiques :

#### Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, un ajustement des doses n'est pas nécessaire (voir rubrique 5.2).

Dans les études contrôlées d'efficacité, PALEXIA n'a pas été évalué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et n'est donc pas recommandé chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, une adaptation posologique n'est pas nécessaire (voir rubrique 5.2).

PALEXIA doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Chez ces patients, le traitement doit être initié à 25 mg de tapentadol, solution buvable, et doit respecter un délai minimal de 8 heures entre les prises. L'instauration du traitement à une dose journalière supérieure à 150 mg de tapentadol n'est pas recommandée. Le traitement doit assurer le maintien de l'antalgie associé à une tolérance acceptable, en diminuant ou en augmentant l'intervalle entre les prises (voir rubriques 4.4 et 5.2).

PALEXIA n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère et, par conséquent, n'est pas recommandé dans cette population (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### Patients âgés (personnes âgées de 65 ans et plus)

En général, une adaptation posologique n'est pas nécessaire chez les patients âgés. Cependant, les patients âgés étant susceptibles d'avoir une fonction rénale ou hépatique diminuée, une attention particulière doit être portée au choix de la posologie (voir rubriques 4.2 et 5.2).

#### Population pédiatrique

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

Pour les enfants et les adolescents âgés de 2 ans à moins 18 ans, la dose unitaire recommandée est de 1,25 mg/kg toutes les 4 heures.

La dose maximale par jour est 7,5 mg/kg (environ 6 fois la dose unitaire).

Pour les enfants et adolescents ayant un IMC (indice de masse corporelle) élevé, la dose maximale ne doit pas dépasser la dose maximale calculée pour un poids au 97,5 percentile pour l'âge donné.

Des diminutions de la dose peuvent être envisagées au fil du temps en fonction de la diminution de la douleur aigue.

Posologie recommandée pour les enfants avec un poids inférieur ou égal à 16 kg (Palexia 4 mg/ml, solution buvable)

2 ans à moins de 18 ans Poids inférieur ou égal à 16 kg			
1,25 mg/kg toutes les 4 heures			
PALEXIA 4 mg/ml solution buvable (dosage avec une pipette doseuse de 2,5 ml incluse)			
kg (poids)	ml (Dose Volume)	kg (poids)	ml (Dose Volume)
9,0 - 9,2	2,8	12,8 – 13,1	4,0
9,3 – 9,5	2,9	13,2 – 13,4	4,1
9,6 – 9,9	3,0	13,5 – 13,7	4,2
10,0 – 10,2	3,1	13,8 – 14,0	4,3
10,3 – 10,5	3,2	14,1 – 14,3	4,4
10,6 – 10,8	3,3	14,4 – 14,7	4,5
10,9 – 11,1	3,4	14,8 – 15,0	4,6
11,2 – 11,5	3,5	15,1 – 15,3	4,7
11,6 – 11,8	3,6	15,4 – 15,6	4,8
11,9 - 12,1	3,7	15,7 – 15,9	4,9
12,2 – 12,4	3,8	16	5,0
12,5 – 12,7	3,9		

Pour des doses de 20 mg ou plus (patients avec un poids supérieur à 16 kg); il est recommandé d'utiliser d'autres formulations comme par exemple PALEXIA 20 mg/ml, solution buvable.

La sécurité et l'efficacité de PALEXIA chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites en rubriques 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite pour les enfants de moins de 2 ans.

Durée du traitement :

La solution buvable est destinée au traitement de douleurs aigues. Comme pour tous les traitements symptomatiques, l'utilisation continue du tapentadol doit être évaluée régulièrement. Chez les enfants, la durée de traitement ne doit pas dépasser 3 jours car aucune donnée de sécurité et d'efficacité d'un traitement plus long n'est disponible.

Arrêt du traitement :

Des symptômes de sevrage peuvent apparaître après un arrêt brutal du traitement par tapentadol (voir rubrique 4.8). Si un patient n'a plus besoin d'être traité par du tapentadol, il est préférable de diminuer progressivement la posologie afin de prévenir les symptômes de sevrage.

Insuffisance rénale :

PALEXIA n'a pas été étudié chez les enfants et les adolescents insuffisants rénaux, par conséquent l'utilisation dans cette population n'est pas recommandée (voir sections 4.4 et 5.2)

Insuffisance hépatique :

PALEXIA n'a pas été étudié chez les enfants et les adolescents insuffisants hépatiques, par conséquent l'utilisation dans cette population n'est pas recommandée (voir sections 4.4 et 5.2)

**Mode d'administration**

PALEXIA solution buvable est réservé à la voie orale.

PALEXIA peut être pris au cours ou en dehors d'un repas.

PALEXIA peut être administré soit en l'état, soit diluée dans de l'eau ou toute boisson non alcoolisée. La boîte contient une seringue pour administration orale avec un adaptateur qu'il est recommandé d'utiliser afin de prélever du flacon le volume exact correspondant à la dose de tapentadol prescrite.

PALEXIA peut également être administré par sonde nasogastrique en polyuréthane, silicone ou chlorure de polyvinyle (ces matériaux ont été testés et n'ont pas montré d'interaction ou de dégradation du tapentadol).

#### **4.3. Contre-indications**

PALEXIA est contre-indiqué :

- chez les patients présentant une hypersensibilité au tapentadol ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- dans les situations cliniques dans lesquelles des principes actifs agonistes du récepteur  $\mu$ -opioïde sont contre-indiqués, telles que : les patients souffrant de dépression respiratoire sévère (paramètres non contrôlés ou absence de matériel de réanimation), et les patients atteints d'asthme bronchique aigu ou sévère ou d'une hypercapnie ;
- chez les patients qui ont ou sont suspectés d'avoir un iléus paralytique ;
- chez les patients présentant une intoxication aiguë à l'alcool, aux hypnotiques, aux antalgiques d'action centrale ou à des psychotropes (voir rubrique 4.5).

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### **Potentiel d'abus et de toxicomanie/dépendance**

PALEXIA présente un risque d'abus et de dépendance. Ceci est à prendre en compte lors de la prescription et/ou la délivrance de PALEXIA, dans les situations où il y a une augmentation du risque de mésusage, d'abus, de dépendance ou d'utilisation détournée.

Les signes de toxicomanie et d'abus doivent être attentivement surveillés chez tous les patients traités par des principes actifs agonistes des récepteurs  $\mu$ -opioïdes.

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

L'utilisation concomitante de PALEXIA et de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines et médicaments apparentés, peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. Compte-tenu de ces risques, la prescription concomitante avec ces médicaments sédatifs doit être réservée aux patients pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

Si la décision est prise de prescrire PALEXIA de façon concomitante avec des médicaments sédatifs, une diminution de la posologie de l'un ou des deux produit(s) doit être envisagée et la durée du traitement doit être aussi courte que possible.

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter des signes et symptômes éventuels de dépression respiratoire et de sédation.

A cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs soignants de faire attention à ces symptômes (voir rubrique 4.5).

##### **Dépression respiratoire**

A fortes doses ou chez les patients sensibles aux agonistes des récepteurs  $\mu$ -opioïdes, PALEXIA peut provoquer une dépression respiratoire dose-dépendante. PALEXIA doit donc être administré avec précaution chez les patients présentant une fonction respiratoire altérée. D'autres antalgiques non agonistes des récepteurs  $\mu$ -opioïdes doivent être envisagés et PALEXIA doit être utilisé sous étroite surveillance à la dose efficace la plus faible possible chez ces patients. Si une dépression respiratoire apparaît, elle doit être traitée comme toute autre dépression respiratoire induite par un agoniste des récepteurs  $\mu$ -opioïdes (voir rubrique 4.9).

##### **Traumatisme crânien et hypertension intracrânienne**

PALEXIA ne doit pas être utilisé chez les patients particulièrement sensibles aux effets centraux de la rétention du dioxyde de carbone comme : une augmentation de la pression intracrânienne, une conscience altérée ou un coma. Les antalgiques agonistes des récepteurs  $\mu$ -opioïdes peuvent masquer

l'évolution clinique des patients ayant un traumatisme crânien. PALEXIA doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant un traumatisme crânien ou une tumeur cérébrale.

### **Epilepsie**

PALEXIA n'a pas été étudié de façon systématique chez les patients ayant des troubles épileptiques et ces patients ont été exclus des essais cliniques. Cependant, comme les autres antalgiques agonistes des récepteurs  $\mu$ -opioïdes, PALEXIA doit être administré avec prudence chez les patients ayant des antécédents de troubles épileptiques ou dans des situations à risque de crise d'épilepsie.

PALEXIA peut en outre accroître le risque de convulsions chez les patients prenant d'autres produits abaissant le seuil épileptogène (voir rubrique 4.5).

### **Insuffisance rénale**

Dans les études d'efficacité, PALEXIA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. L'utilisation dans cette population n'est donc pas recommandée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

### **Insuffisance hépatique**

Les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée ont montré des augmentations respectives de 2 et 4,5 fois de l'exposition systémique par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale. PALEXIA doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (voir rubriques 4.2 et 5.2), en particulier lors de l'initiation du traitement.

PALEXIA n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère. L'utilisation dans cette population n'est par conséquent pas recommandée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

### **Troubles respiratoires liés au sommeil**

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

### **Maladie du pancréas / des voies biliaires**

Des substances actives agonistes des récepteurs  $\mu$ -opioïdes peuvent provoquer un spasme du sphincter d'Oddi. PALEXIA doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une maladie des voies biliaires, y compris en cas de pancréatite aiguë.

### **Agonistes / Antagonistes opioïdes mixtes**

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

### **PaLEXIA 4 mg/ml solution buvable contient du benzoate de sodium, du propylène glycol et du sodium**

Ce médicament contient 59 mg de benzoate de sodium pour 25 ml de solution (dose unitaire maximum), ce qui équivaut à 2,36 ng/ml.

Ce médicament contient 48 mg de propylène glycol pour 25 ml de solution (dose unitaire maximum) ; ce qui équivaut à 2,0 mg/ml.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose unitaire maximum, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **Population pédiatrique**

Les mêmes mises en garde et précautions d'emploi de PaLEXIA 4 mg/ml, solution buvable s'appliquent pour les enfants en tenant compte des considérations supplémentaires :

- Palexia 4 mg/ml, solution buvable n'a pas été étudié chez l'enfant et l'adolescent avec une insuffisance rénale ou hépatique, par conséquent, l'utilisation dans cette population n'est pas recommandée (voir sections 4.2 et 5.2).
- Palexia 4 mg/ml, solution buvable n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 2 ans (voir section 4.1).
- Palexia 4 mg/ml, solution buvable n'a pas été évalué de façon systématique chez les enfants et les adolescents obèses. Par conséquent, les patients pédiatriques souffrant d'obésité doivent faire l'objet d'un suivi approfondi et la dose maximum recommandée pour l'âge ne doit pas être dépassée

Palexia 4 mg/ml, solution buvable est destiné au traitement de la douleur aiguë, et a donc été étudié en traitement de courte durée. Par conséquent, aucune donnée de sécurité à long terme chez l'enfant (par exemple pour la croissance ou le développement) n'est disponible.

#### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

##### **Médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines et médicaments apparentés :**

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

##### **Agonistes / Antagonistes opioïdes mixtes**

Une attention particulière doit être portée lors de l'utilisation concomitante de PAEXIA avec des agonistes / antagonistes mixtes des récepteurs  $\mu$ -opioïdes (tels que la pentazocine, la nalbuphine) ou agonistes partiels  $\mu$ -opioïdes (comme la buprénorphine) (voir également rubrique 4.4).

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

Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés lors de l'utilisation thérapeutique de tapentadol en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRSS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et les antidépresseurs tricycliques. La présence d'un syndrome sérotoninergique est probable si l'un des symptômes suivants est observé :

- Clonus spontané,
- Clonus inductible ou oculaire accompagné d'agitation ou de diaphorèse,
- Tremblement et hyperréflexie,
- Hypertonie, température corporelle > 38°C et clonus inductible ou oculaire.

L'arrêt des substances sérotoninergiques permet habituellement d'obtenir une amélioration rapide. Le traitement dépend du type et de la sévérité des symptômes.

La voie principale d'élimination du tapentadol est la conjugaison avec l'acide glucuronique via l'uridine diphosphate transférase (UGT) et principalement les isoformes UGT1A6, UGT1A9 et UGT2B7. En conséquence, une administration concomitante avec des inhibiteurs puissants de ces isoenzymes (telles que ketoconazole, fluconazole, acide meclofénamique) pourrait entraîner une augmentation de l'exposition systémique au tapentadol (voir rubrique 5.2).

La voie majeure d'élimination étant la glucuro-conjugaison, le potentiel d'interaction chez l'adulte est faible.

De plus, *in vitro*, le tapentadol n'a induit ou inhibé aucune des principales enzymes CYP dont le CYP3A4.

Chez les patients traités par tapentadol, une attention particulière doit être portée en cas d'instauration ou d'arrêt de traitement concomitant par des médicaments inducteurs enzymatiques puissants (ex :

rifampicine, phénobarbital, millepertuis (*hypericum perforatum*)) car cela peut respectivement entraîner une diminution de l'efficacité ou un risque d'effets indésirables.

Le traitement avec PALEXIA doit être évité chez les patients recevant des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou qui en ont pris au cours des 14 derniers jours en raison des effets additifs potentiels sur les concentrations synaptiques de noradrénaline qui peuvent provoquer des effets indésirables cardiovasculaires, comme des crises hypertensives (voir rubrique 4.4).

### **Population pédiatrique**

La voie majeure d'élimination étant la glucuro-conjugaison, le potentiel d'interaction chez l'enfant de moins de 5 mois est faible (voir rubrique 4.2).

## **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

Il existe très peu de données sur l'utilisation chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet tératogène. Cependant un retard du développement et une embryotoxicité ont été observés à des doses entraînant des effets pharmacologiques exagérés (effets  $\mu$ -opioïdes centraux liés à des doses supérieures à la gamme thérapeutique). Des effets sur le développement postnatal ont été observés au seuil maternel de la dose sans effet toxique (NOAEL) (voir rubrique 5.3).

PALEXIA ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice clinique attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus.

### **Travail et accouchement**

Les effets du tapentadol sur le travail et l'accouchement chez l'humain ne sont pas connus. L'utilisation de PALEXIA n'est pas recommandée pendant le travail et l'accouchement. En raison de l'activité agoniste des récepteurs  $\mu$ -opioïdes du tapentadol, les nouveau-nés de mères qui ont été traitées par tapentadol doivent être suivis compte tenu du risque de dépression respiratoire.

### **Allaitement**

Il n'existe pas de données sur l'excrétion du tapentadol dans le lait humain. D'après une étude chez des rats allaités par des mères traitées par tapentadol, on peut conclure que le tapentadol est excrété dans le lait (voir rubrique 5.3). Par conséquent, on ne peut exclure un risque pour l'enfant allaité. PALEXIA ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

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

PALEXIA peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines en raison de possibles effets indésirables sur les fonctions du système nerveux central (voir rubrique 4.8). Ceci est attendu surtout en début de traitement, à chaque modification de posologie et lors d'associations avec la consommation d'alcool ou de tranquillisants (voir rubrique 4.4). Les patients doivent être alertés des risques encourus lorsque la conduite ou l'utilisation de machine est autorisée.

## **4.8. Effets indésirables**

Les effets indésirables du médicament rapportés chez les patients adultes au cours des études contrôlées versus placebo ont été principalement d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables les plus fréquents affectaient le système gastro-intestinal (nausées, vomissements) et le système nerveux central (sommolence, vertiges et maux de tête).

Les effets indésirables les plus graves sont la sédation, la dépression respiratoire et les réactions allergiques.

Le tableau ci-dessous liste les effets indésirables identifiés durant les études cliniques réalisées chez l'adulte avec une autre formulation à libération immédiate de tapentadol (PALEXIA, comprimé pelliculé) ou issus des données post-commercialisation chez l'adulte. Ils sont listés par classe et fréquence.

Les fréquences sont définies comme très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); très rare ( $< 1/10,000$ ); fréquence indéterminée (ne peut être estimée d'après les données disponibles).

**EFFETS INDESIRABLES**

Système de Classe d'Organe	Fréquence				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
<b>Affections du système immunitaire</b>				Hypersensibilité médicamenteuse*.	
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		Diminution de l'appétit.			
<b>Affections psychiatriques</b>		Anxiété, état confusionnel, hallucinations, troubles du sommeil, rêves anormaux.	Humeur dépressive, désorientation, agitation, nervosité, Impatience, euphorie.	Pensées anormales.	Délire**
<b>Affections du système nerveux</b>	Vertiges, Somnolence, maux de tête.	Tremblements.	Troubles de l'attention, Troubles de la mémoire, présyncope, sédation, Ataxie, dysarthrie, hypoesthésie, paresthésie, contractions musculaires involontaires.	Convulsion, diminution du niveau de conscience.  Trouble de coordination.	
<b>Affections oculaires</b>			Troubles visuels		
<b>Affections cardiaques</b>			Augmentation de la fréquence cardiaque. Palpitations.	Diminution de la fréquence cardiaque.	
<b>Affections vasculaires</b>		Flush.	Diminution de la pression sanguine.		
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>			Dépression respiratoire, diminution de la saturation en oxygène, dyspnée,		
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Nausée, vomissements	Constipation, diarrhée, dyspepsie, bouche sèche.	Inconfort abdominal.	Ralentissement de la vidange gastrique	

<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Prurit, hyperhidrose, éruption cutanée.	Urticaire.		
<b>Affections musculo-squelettiques et systémique</b>		Spasmes musculaires.	Sensation de lourdeur.		
<b>Affections du rein des voies urinaires</b>			Gêne mictionnelle, pollakiurie.		
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		Asthénie, fatigue, Impression de changement de température du corps	Syndrome de sevrage, œdème, sensation d'étrangeté, sensation ébrieuse, irritabilité, sensation de relâchement		
<p>* De rares cas d'angioedème, d'anaphylaxie et de choc anaphylactique ont été rapportés post-commercialisation.</p> <p>** Des cas de délire ont été observés post-commercialisation chez les patients présentant des facteurs de risque supplémentaires tels qu'un cancer et un âge avancé.</p>					

Les essais cliniques réalisés chez l'adulte avec une autre formulation à libération immédiate de tapentadol (PALEXIA comprimé pelliculé) chez les patients exposés plus de 90 jours ont montré peu de symptômes de sevrage lors de l'arrêt brutal du traitement, symptômes qui ont été qualifiés généralement de légers lorsqu'ils apparaissaient. Néanmoins, les médecins doivent être vigilants sur ces symptômes de sevrage (voir rubrique 4.2) et traiter les patients de façon appropriée lorsque ces symptômes apparaissent.

Le risque d'idées suicidaires et de tentatives de suicide est connu pour être plus élevé chez les patients souffrant de douleurs chroniques. De plus, les substances avec une forte influence sur le système monoaminergique ont été associées à une augmentation du risque de suicide chez les patients souffrant de dépression, surtout en début de traitement. Les données issues des rapports d'études cliniques et post-commercialisation n'ont pas démontré d'augmentation de ce risque avec le tapentadol.

### **Population pédiatrique**

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les enfants et les adolescents traités par Palexia 4mg/ml solution buvable devraient être les mêmes que chez l'adultes traités par Palexia 4 mg/ml solution buvable. Aucune nouvelle donnée de sécurité n'a été identifiée dans les essais pédiatriques complétés, pour chacun des sous-groupes d'âge étudiés.

Aucune donnée sur les symptômes de sevrage chez les enfants utilisant une formulation à libération immédiate de tapentadol, issue des essais cliniques, n'est disponible. Cependant les médecins doivent être vigilants quant aux symptômes de sevrage après administration répétée de tapentadol et son arrêt brutal (voir rubrique 4.2).

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

## 4.9. Surdosage

### Symptômes

Les cas de surdosage chez l'homme avec le tapentadol sont très limités. Les données pré-cliniques suggèrent que des symptômes similaires à ceux des autres antalgiques d'action centrale agoniste sur les récepteurs  $\mu$ -opioïdes sont attendus en cas de surdosage avec du tapentadol. En principe, ces symptômes sont les suivants : myosis, vomissements, collapsus cardiovasculaire, troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma, convulsions et dépression respiratoire pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire.

### Prise en charge

La prise en charge du surdosage doit être axée sur le traitement des symptômes induits par les agonistes  $\mu$ -opioïdes. Une attention primordiale doit être accordée au rétablissement des voies respiratoires du patient et à l'instauration d'une ventilation assistée ou contrôlée lorsqu'un surdosage en tapentadol est suspecté.

Les antagonistes purs des récepteurs opioïdes comme la naloxone sont des antidotes spécifiques de la dépression respiratoire due au surdosage en opioïdes. La dépression respiratoire provoquée par un surdosage, peut perdurer au-delà de l'action de l'antagoniste opioïde. L'administration d'un antagoniste opioïde n'exonère pas de la surveillance continue des voies respiratoires, de la respiration et de la non obstruction des voies aériennes. Si la réponse à l'antagoniste opioïde est insuffisante ou de courte durée, une dose additionnelle d'antagoniste (exemple : naloxone) doit être administrée en respectant les indications fournies par le fabricant du produit.

Une décontamination gastro-intestinale peut être envisagée pour éliminer le principe actif non absorbé.

Une décontamination gastro-intestinale au charbon actif ou par lavage gastrique peut être envisagée au cours des 2 heures suivant la prise. Avant de tenter la décontamination gastro-intestinale, il faut prendre soin de sécuriser les voies respiratoires.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : Autres antalgiques opioïdes, code ATC : N02AX06**

Le tapentadol est un opioïde fort avec une activité agoniste  $\mu$ -opioïde et des propriétés additionnelles d'inhibition de la recapture de la noradrénaline. Le tapentadol exerce ses effets antalgiques directement, sans métabolite pharmacologiquement actif.

Le tapentadol a démontré son efficacité sur des modèles précliniques de douleur nociceptive, neuropathique, viscérale et inflammatoire ; **son efficacité a été confirmée dans des essais cliniques réalisés chez l'adulte avec une autre formulation à libération immédiate de tapentadol (PALEXIA comprimé pelliculé)** dans la douleur nociceptive parmi lesquelles les douleurs post-opératoires orthopédique et abdominale ainsi que la douleur chronique de l'arthrose de la hanche ou du genou. L'effet antalgique du tapentadol dans les essais sur la douleur nociceptive chez l'adulte était équivalent à celui de l'opioïde fort utilisé comme comparateur.

Effets sur le système cardiovasculaire : dans un essai chez l'adulte visant à mesurer l'intervalle QT chez l'homme, aucun effet n'a été observé, à doses répétées thérapeutiques et supra thérapeutiques. De la même façon, le tapentadol n'a pas d'effet significatif sur les autres paramètres de l'ECG (fréquence cardiaque, intervalle PR, durée du QRS, morphologie de l'onde T ou onde U).

### Population pédiatrique

L'efficacité du tapentadol en solution buvable administrée jusqu'à 72 heures a été démontrée chez les enfants et les adolescents (âge compris entre 2 ans et moins de 18 ans) avec une douleur post-chirurgicale.

### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La biodisponibilité évaluée par la Cmax et l'ASC ainsi que tous les autres paramètres pharmacocinétiques calculés pour le tapentadol après une administration de 100 mg de tapentadol en solution buvable ont été équivalents à 100 mg de tapentadol en comprimé pelliculé (une autre formulation à libération immédiate). Les informations fournies ci-dessous provenant d'essais réalisés

avec les comprimés pelliculés (comprimés à libération immédiate) s'appliquent également à la solution buvable.

### **Absorption**

Le tapentadol est rapidement et complètement absorbé après administration orale de PALEXIA. La biodisponibilité moyenne après administration d'une dose unique (à jeun) de PALEXIA est d'environ 32% en raison de l'important effet de premier passage hépatique. Les concentrations sériques maximales de tapentadol sont obtenues environ 1,25 heures après administration des comprimés pelliculés. Une augmentation dose-dépendante des valeurs de la C<sub>max</sub> et de l'ASC du tapentadol a été observée après administration de comprimés pelliculés aux doses thérapeutiques. Un essai en prises multiples (toutes les 6 heures) avec des doses de 75 mg à 175 mg de tapentadol administrés sous forme de comprimé pelliculé a montré des ratios d'accumulation de 1,4 à 1,7 pour le principe actif et entre 1,7 et 2 pour le métabolite principal tapentadol-O-glucuronide. Ces paramètres sont essentiellement déterminés par l'intervalle de dose et la demi-vie apparente du tapentadol et de ses métabolites. L'état d'équilibre des concentrations sériques de tapentadol est atteint le 2<sup>e</sup> jour de traitement.

### **Effets de la nourriture**

L'ASC et la C<sub>max</sub> ont augmenté respectivement de 25% et 16%, lorsque les comprimés pelliculés ont été administrés après un petit déjeuner à teneur élevée en graisses et en calories. Dans ces conditions, le pic de concentration plasmatique a été retardé de 1,5 heures. D'après les données d'efficacité aux temps précoces observées dans les études de phase II/III, les effets de l'alimentation ne semblent pas être cliniquement significatifs. PALEXIA peut être administré pendant ou en dehors des repas.

### **Distribution**

Le tapentadol est distribué largement dans tout l'organisme. Après une administration par voie intraveineuse, le volume de distribution (V<sub>d</sub>) du tapentadol est de 540 +/- 98 l. La liaison aux protéines sériques est faible et s'élève à environ 20%, principalement liée à l'albumine.

### **Métabolisme**

Environ 97% du tapentadol est métabolisé. La voie principale du métabolisme du tapentadol est la conjugaison avec l'acide glucuronique qui produit des glucuronides. Après administration orale, environ 70% de la dose est excrétée dans les urines sous formes conjuguées (55% sous forme de glucuronide et 15 % sous forme de sulfate de tapentadol). L'uridine diphosphate glucuronyl transférase (UGT) est la principale enzyme impliquée dans la glucuronidation (principalement les isoformes UGT1A6, UGT1A9 et UGT2B7). Au total, 3% du tapentadol est excrété dans l'urine sous forme inchangée. Le tapentadol est, de plus, métabolisé en N-desmethyl tapentadol (13%) par le CYP2C9 et CYP2C19 et en hydroxy-tapentadol (2%) par le CYP2D6, ensuite métabolisés par conjugaison. Par conséquent, le métabolisme de la substance active par le complexe cytochrome P450 est moins important que la glucuroconjugaison.

Aucun métabolite ne contribue à l'activité antalgique.

### **Élimination**

Le tapentadol et ses métabolites sont excrétés quasi exclusivement (99%) par les reins. La clairance totale après administration par voie intraveineuse est de 1530 +/- 177 ml/min.

### **Populations spécifiques**

#### **Patients âgés**

Dans un essai clinique, l'exposition moyenne (ASC) du tapentadol était équivalente entre une population âgée (65-78 ans) et une population de jeunes adultes (19 - 43 ans). Une diminution de 16% de la C<sub>max</sub> moyenne a été observée dans le groupe de sujets âgés par rapport aux jeunes adultes.

#### **Insuffisance rénale**

L'ASC et la C<sub>max</sub> du tapentadol ont été comparables chez des sujets avec des degrés variés de fonction rénale (de normale à insuffisance rénale sévère). Cependant, on a observé une augmentation de l'exposition moyenne (ASC) au tapentadol-O-glucuronide proportionnelle au degré d'insuffisance rénale. Chez les sujets avec une insuffisance rénale légère, modérée, et sévère, l'ASC du tapentadol-

O-glucuronide est respectivement 1,5, -2,5 et 5,5 fois plus élevée que chez des sujets ayant une fonction rénale normale.

#### Insuffisance hépatique

L'administration du tapentadol a montré une exposition et des taux sériques de tapentadol plus élevés chez les sujets ayant une insuffisance hépatique par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale. Les paramètres pharmacocinétiques du tapentadol en cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée ont été respectivement multipliés par 1,7 et 4,2 pour l'ASC, par 1,4 et 2,5 pour la  $C_{max}$  et par 1,2 et 1,4 pour la demi-vie par rapport au groupe ayant une fonction hépatique normale. La formation du tapentadol-O-glucuronide diminue avec l'augmentation de la sévérité de l'insuffisance hépatique.

#### Interactions pharmacocinétiques

Le tapentadol est principalement métabolisé par la glucuroconjugaison et seule une petite quantité est métabolisée par les voies oxydatives.

La glucuroconjugaison est un système de forte activité/faible affinité, qui n'est pas facilement saturé même dans des conditions pathologiques. Les concentrations thérapeutiques des principes actifs sont généralement bien au-dessous des concentrations nécessaires pour une inhibition potentielle de la glucuroconjugaison. Les interactions cliniquement significatives secondaires à la glucuroconjugaison sont donc peu probables.

Dans une série d'essais d'interactions médicamenteuses avec le paracétamol, le naproxène, l'acide acétylsalicylique et le probénécide, une possible influence de ces substances actives sur la glucuroconjugaison du tapentadol a été étudiée. Les essais avec naproxène (500 mg 2 fois par jour pendant 2 jours) et probénécide (500 mg 2 fois par jour pendant 2 jours) ont montré des augmentations de l'ASC du tapentadol respectivement de 17% et 57%. Globalement, aucune modification cliniquement pertinente des concentrations sériques de tapentadol n'a été observée dans ces essais.

Des études d'interaction avec le métoclopramide et l'oméprazole ont été conduites pour étudier une possible influence de ces substances actives sur l'absorption du tapentadol. Ces essais ont également montré qu'il n'y a aucun effet cliniquement pertinent sur les concentrations sériques de tapentadol.

Les études *in vitro* n'ont pas révélé de potentiel inhibiteur ou inducteur du tapentadol sur les enzymes du cytochrome P450. Par conséquent des interactions cliniquement significatives via le système cytochrome P450 sont peu probables.

La liaison du tapentadol aux protéines plasmatiques est faible (environ 20%). Par conséquent la probabilité d'interaction pharmacocinétique par déplacement du site de liaison aux protéines est faible.

#### Population pédiatrique

##### Absorption

Dans la population pédiatrique, les concentrations sériques maximum ont été observées au même moment que pour l'adulte, sans modification liée à l'âge.

##### Effet de la nourriture

Aucun essai portant spécifiquement sur les effets de la nourriture chez les enfants et les adolescents n'a été réalisé.

Dans l'essai de phase III réalisé chez les enfants et les adolescents, la solution buvable de tapentadol a été donnée sans tenir compte de la prise alimentaire.

Considérant les données d'efficacité obtenues durant l'essai de phase III chez les enfants et les adolescents, l'effet de la nourriture ne semble pas être cliniquement significatif. Palexia 4mg/ml, solution buvable peut être donné pendant ou en dehors de repas.

##### Distribution

Le volume de distribution par groupe d'âge chez les enfants après administration orale de tapentadol et dérivé de la modélisation de la pharmacocinétique de population (Pop PK) est montrée dans le tableau suivant :

Groupe d'âge	Volume de distribution apparent (V/F) après administration orale
--------------	--

	(L) Moyenne +/- ET
12 ans à moins de 18 ans	923 +/- 36
6 ans à moins de 12 ans	534 +/- 25
2 ans à moins de 6 ans	276 +/- 17

Paramètres basés sur un nouveau modèle combiné

#### Métabolisme

Chez les humains âgés de 5 ans et plus, le métabolisme du tapentadol est important.

#### Élimination

La clairance pédiatrique du tapentadol après administration orale et dérivée de la modélisation de la Pop PK pour les différents groupes d'âge est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Groupe d'âge	Clairance apparente du tapentadol (CL/F) après administration orale (L/h) Moyenne +/- ET
12 ans à moins de 18 ans	212 +/- 7
6 ans à moins de 12 ans	149 +/- 7
2 ans à moins de 6 ans	80 +/- 5

Paramètres basé sur le nouveau modèle combiné

#### Populations spécifiques

Insuffisances hépatique et rénale :

Palexia 4 mg/ml n'a pas été étudié chez les enfants et adolescents souffrant d'insuffisance rénale et hépatique.

#### *Interactions pharmacocinétiques*

Aucune étude d'interaction médicamenteuse spécifique n'a été réalisée chez les adultes et les adolescents.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Le tapentadol n'est pas génotoxique sur les bactéries du test d'Ames. Des résultats équivoques ont été observés dans un test *in vitro* d'aberration chromosomique mais ils ont été clairement négatifs lors de la répétition du test. Lorsqu'il a été testé à la dose maximale tolérée, il n'a pas été retrouvé de génotoxicité avec le tapentadol *in vivo*, sur la base des 2 critères d'évaluation de l'aberration chromosomique et la synthèse non programmée d'ADN. Les études à long terme chez l'animal n'ont pas identifié de risque carcinogène potentiel pertinent chez l'homme. Le tapentadol n'a pas d'influence sur la fertilité masculine ou féminine du rat mais la survie *in utero* était diminuée à dose élevée, sans que l'on sache si cela est généré par le mâle ou la femelle. Le tapentadol n'a pas montré d'effet tératogène chez le rat ou le lapin après exposition intraveineuse ou sous cutanée ; cependant après administration de doses provoquant un effet pharmacologique exagéré (effets  $\mu$ -opioïdes centraux liés à des doses supérieures à la gamme thérapeutique), un retard du développement et une embryotoxicité ont été observés. Après administration par voie intraveineuse chez le rat, une diminution de la survie *in utero* a été observée. Chez le rat, le tapentadol, à des doses qui n'ont pas provoqué de toxicité chez la mère, provoque une augmentation de la mortalité des ratons F1, qui ont été également exposés via le

lait maternel entre les 1<sup>er</sup> et 4<sup>e</sup> jours après l'accouchement. Il n'y a eu aucun effet sur les paramètres neurocomportementaux.

L'excrétion dans le lait maternel a été étudiée chez le raton allaité par des mères traitées par tapentadol. Les ratons ont été exposés de façon dose dépendante au tapentadol et tapentadol-O-glucuronide. Il en a été conclu que le tapentadol est excrété dans le lait maternel.

Les rats juvéniles ont été traités de J6 à J90 post naissance, ce qui a couvert la période de développement correspondant à la petite enfance, l'enfance et l'adolescence chez les humains. Durant les 3 premiers jours de traitement, une augmentation numériquement plus élevée de l'incidence de la mortalité est survenue à des doses  $\geq 25$  mg/kg/jour avec une exposition plasmatique au tapentadol à la LOAEL comparable à l'exposition plasmatique prédite pour les enfants.

Le tapentadol a été bien toléré chez les chiots de plus de 10 jours. Il n'y a pas eu de signe clinique lié au traitement, d'effets sur le poids, sur la consommation de nourriture, le pré-sevrage ou le développement reproductif, la croissance des os longs, l'activité motrice, le comportement ou l'apprentissage et la mémoire. Le poids des organes et l'évaluation macroscopique ou microscopique n'ont pas montré de modification liée au traitement. Le tapentadol n'a pas eu d'influence sur le développement sexuel, l'accouplement ou les paramètres de grossesse chez les animaux traités.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Benzoate de sodium (E211), acide citrique monohydraté, sucralose (E955), arôme framboise (contenant du propylène glycol [E1520]), eau purifiée.

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

5 ans.

La durée de conservation après ouverture est de 6 semaines.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Flacon non ouvert : Pas de précautions particulières de conservation.

Après ouverture : Conserver le flacon à l'endroit, à la verticale.

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

Flacons en polyéthylène de haute densité (PEHD) scellés par une feuille d'aluminium et fermé par un capuchon en polyéthylène de haute densité (PEHD) / polypropylène (PP) avec sécurité enfant.

Chaque flacon de solution buvable est fourni avec une seringue pour administration orale et un adaptateur fixé à la seringue.

Le volume de la seringue est de 2,5 ml, graduée par intervalle de 0,05 ml.

Flacons de 100 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Pour les autres manipulations voir rubrique 4.2.

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

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

**LABORATOIRE GRÜNENTHAL**

IMMEUBLE EUREKA  
19, RUE ERNEST RENAN – CS 90001  
92024 NANTERRE CEDEX

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

- 34009 276 926 5 9 : 100 ml en flacon (PEHD) avec bouchon sécurité enfant (PEHD/Polypropylène) + seringue pour administration orale de 2,5 ml.

#### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 16 novembre 2017

Date du dernier renouvellement : 27 décembre 2017

#### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Février 2020

#### **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

#### **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

### **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Stupéfiant.

Prescription sur ordonnances sécurisées.

Prescription limitée à 28 jours

