

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PALEXIA 20 mg/ml solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution buvable contient 20 mg de tapentadol (sous forme de chlorhydrate)

Excipients à effet notoire :

PALEXIA 20 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 claire, incolore.

pH 3.5 à 4.5

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

PALEXIA est indiqué pour le traitement des douleurs aiguës modérées à sévères chez l'enfant et des adolescents à partir de 2 ans avec un poids de plus de 16 kg et chez l'adulte qui ne peuvent être contrôlées adéquatement qu'avec des analgésiques de type opioïde.

4.2 Posologie et mode d'administration

L'utilisation de PALEXIA chez l'enfant doit être réservée au milieu hospitalier où l'équipement approprié pour permettre un soutien respiratoire est disponible.

Objectifs et arrêt du traitement

Avant l'instauration du traitement par PALEXIA, une stratégie thérapeutique comprenant la durée du traitement et les objectifs du traitement ainsi qu'un plan de fin du traitement, doivent être convenus avec le/la patient(e), conformément aux lignes directrices relatives à la prise en charge de la douleur. Pendant le traitement, des contacts fréquents doivent être établis entre le médecin et le/la patient(e) pour évaluer la nécessité de poursuivre le traitement, d'envisager son arrêt et ajuster les posologies si nécessaires. Lorsqu'un(e) patient(e) n'a plus besoin d'un traitement par PALEXIA, il peut être conseillé de réduire progressivement la dose pour prévenir les symptômes de sevrage. En l'absence d'un contrôle adéquat de la douleur, la possibilité d'une hyperalgie, d'une tolérance et d'une progression de la maladie sous-jacente doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

Le schéma d'administration doit être ajusté à chaque patient en fonction de la gravité des douleurs à traiter, des traitements précédents et des possibilités de surveillance du patient.

Adultes :

Les patients doivent commencer le traitement avec des doses uniques de 50 mg de tapentadol sous forme de solution buvable administré toutes les 4 à 6 heures. Une dose de départ plus élevée peut s'avérer nécessaire selon l'intensité de la douleur et des besoins antérieurs en analgésiques du patient.

Le premier jour du traitement, une dose supplémentaire peut être prise au plus tôt une heure après la dose initiale, si le contrôle de la douleur n'est pas atteint. La dose devra alors être titrée de façon individuelle sous la surveillance étroite du médecin prescripteur jusqu'à atteindre un palier induisant une analgésie adéquate et limitant au minimum les effets indésirables.

L'administration de doses quotidiennes totales de tapentadol supérieures à 700 mg le premier jour du traitement et de doses quotidiennes d'entretien supérieures à 600 mg de tapentadol n'a pas été étudiée et n'est dès lors pas recommandée.

Tableau de calcul pour PALEXIA **20 mg/ml** solution buvable :

Dose unique de tapentadol à prescrire	Volume (ml) à administrer
25 mg	1.25 ml
50 mg	2.5 ml
75 mg	3.75 ml
100 mg	5 ml

Durée du 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 efficace de la douleur sans survenue d'effet indésirable intolérable, la possibilité de remplacer le traitement par PALEXIA Retard, formulation à libération prolongée doit être considérée.

Comme c'est le cas pour tous les traitements symptomatiques, l'utilisation prolongée de tapentadol doit être réévaluée régulièrement.

PALEXIA ne doit pas être utilisé plus longtemps que nécessaire.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire chez les patients en insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2).

PALEXIA n'a pas été étudié dans le cadre d'essais d'efficacité contrôlés chez des patients en insuffisance rénale sévère ; son utilisation n'est dès lors pas recommandée dans cette population (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère (voir rubrique 5.2).

PALEXIA devra être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique modérée. Chez ces patients, le traitement devra débuter avec 25 mg de tapentadol sous forme de solution buvable qui sera administré au maximum une fois toutes les 8 heures. Au début du traitement, une dose quotidienne supérieure à 150 mg de tapentadol n'est pas recommandée. La poursuite du traitement devra veiller au maintien de l'analgésie, avec une

tolérance acceptable, ce qui peut être atteint en raccourcissant ou en allongeant les intervalles d'administration (voir rubriques 4.4 et 5.2).

PALEXIA n'a pas été étudié chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère. Son utilisation n'est dès lors pas recommandée dans cette population (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Patients âgés (personnes âgées d'au moins 65 ans)

En général, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés. Toutefois, la dose sera déterminée avec prudence, selon les recommandations, étant donné que les patients âgés ont plus de chances de présenter une diminution de la fonction rénale ou hépatique (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Population pédiatrique

Les doses recommandées pour les enfants dépendent de l'âge et du poids :

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

La dose maximale journalière est de 7,5 mg par kg (□ 6 x dose unique).

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

Des doses réduites peuvent être envisagées à mesure que les douleurs aiguës diminuent.

Dose recommandée pour les enfants de plus de 16 kg (PALEXIA 20 mg/ml solution buvable) :

De 2 ans à moins de 18 ans. Poids supérieur à 16 kg			
1,25 mg/kg toutes les 4 heures			
PALEXIA 20 mg/ml solution buvable (doser avec la pipette de 5 ml fournie)			
kg (poids)	ml (Volume de dosage)	kg (poids)	ml (Volume de dosage)
16.1 - 17.5	1.0	49.6 - 51.1	3.1
17.6 - 19.1	1.1	51.2 - 52.7	3.2
19.2 - 20.7	1.2	52.8 - 54.3	3.3
20.8 - 22.3	1.3	54.4 - 55.9	3.4
22.4 - 23.9	1.4	56.0 - 57.5	3.5
24.0 - 25.5	1.5	57.6 - 59.1	3.6
25.6 - 27.1	1.6	59.2 - 60.7	3.7
27.2 - 28.7	1.7	60.8 - 62.3	3.8
28.8 - 30.3	1.8	62.4 - 63.9	3.9
30.4 - 31.9	1.9	64.0 - 65.5	4.0
32.0 - 33.5	2.0	65.6 - 67.1	4.1

33.6 - 35.1	2.1	67.2 - 68.7	4.2
35.2 - 36.7	2.2	68.8 - 70.3	4.3
36.8 - 38.3	2.3	70.4 - 71.9	4.4
38.4 - 39.9	2.4	72.0 - 73.5	4.5
40.0 - 41.5	2.5	73.6 - 75.1	4.6
41.6 - 43.1	2.6	75.2 - 76.7	4.7
43.2 - 44.7	2.7	76.8 - 78.3	4.8
44.8 - 46.3	2.8	78.4 - 79.9	4.9
46.4 - 47.9	2.9	≥ 80.0	5.0
48.0 - 49.5	3.0		

PALEXIA 20 mg/ml n'est pas recommandé chez les enfants ayant un poids de 16 kg ou moins à cause de la concentration élevée en tapentadol.

La sécurité et l'efficacité de PALEXIA chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas encore été établies. Les données disponibles actuellement sont décrites dans les 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 aiguës. Comme c'est le cas pour tous les traitements symptomatiques, l'utilisation prolongée de tapentadol de plus de 3 jours doit être réévaluée régulièrement.

Arrêt du traitement

Des symptômes de sevrage peuvent survenir après un arrêt brutal du traitement par tapentadol (voir rubrique 4.8). Lorsqu'un patient ne nécessite plus de traitement par tapentadol, il est conseillé de réduire progressivement la dose pour éviter des symptômes de sevrage.

Insuffisance rénale

PALEXIA n'a pas été étudié chez les enfants et adolescents atteints d'insuffisance rénale, dès lors son utilisation dans cette population n'est pas recommandée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

PALEXIA n'a pas été étudié chez les enfants et adolescents atteints d'insuffisance hépatique, dès lors son utilisation dans cette population n'est pas recommandée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Mode d'administration

PALEXIA doit être administré par voie orale.

PALEXIA peut être pris avec ou sans nourriture.

PALEXIA peut être pris non dilué ou dilué dans de l'eau ou toute autre boisson non-alcoolisée. Le médicament est fourni avec une pipette doseuse avec adaptateur. Il est recommandé de l'utiliser pour extraire le volume nécessaire exact du flacon correspondant à la dose unique prescrite de tapentadol.

PALEXIA peut être administré par une sonde nasogastrique en polyuréthane, silicone ou polychlorure de vinyle (ces matériaux ont été testés et n'ont montré aucune interactions ou dégradation du tapentadol).

4.3 Contre-indications

PALEXIA est contre-indiqué.

- chez les patients présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.
- dans les cas où des principes actifs possédant une activité agoniste sur les récepteurs morphiniques μ sont contre-indiqués, c'est-à-dire les patients souffrant d'une dépression respiratoire importante (dans un contexte sans monitoring ou en l'absence d'équipement de réanimation) et les patients souffrant d'asthme bronchique aigu ou sévère ou en hypercapnie.
- chez les patients qui présentent ou chez qui on suspecte un iléus paralytique
- chez les patients en intoxication aiguë par l'alcool, les hypnotiques, les analgésiques à action centrale ou par des substances psychotropes (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tolérance et Trouble liés à l'usage des opioïdes (abus et dépendance)

Une accoutumance (tolérance), une dépendance physique et psychologique, et un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes peuvent apparaître lors de l'administration répétée d'opioïdes tel que PALEXIA. Une dose plus élevée et une durée plus longue de traitement aux opioïdes peuvent augmenter le risque de développer un trouble lié à l'usage d'opioïdes. L'abus ou le mésusage intentionnel d'opioïdes peut entraîner un surdosage et/ou le décès. Le risque de développement d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes est accru chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux (parents ou fratrie) de troubles d'utilisation d'opioïde (y compris de troubles liés à l'utilisation d'alcool), en cas de tabagisme actif ou chez les patients ayant des antécédents personnels d'autres troubles de la santé mentale (par exemple, dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).

Avant l'instauration du traitement par PALEXIA et pendant le traitement, les objectifs de traitement et un plan d'arrêt du traitement doivent être convenus avec le/la patient(e) (voir section 4.2). Avant et pendant le traitement, le/la patient(e) doit également être informé(e) des risques et des signes de trouble lié à l'usage d'opioïdes. Si ces signes apparaissent, il convient de conseiller aux patients de contacter leur médecin.

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

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 réduction de la posologie de l'un voire des deux agents thérapeutiques devra être envisagée et la durée du traitement doit être aussi courte que possible.

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

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

Dépression respiratoire

A doses élevées ou chez les patients sensibles aux agonistes des récepteurs morphiniques μ , PALEXIA peut induire une dépression respiratoire liée à la dose. PALEXIA doit dès lors être administré avec prudence aux patients présentant une altération de la fonction respiratoire. D'autres analgésiques sans activité agoniste sur les récepteurs morphiniques μ doivent être envisagés et chez ce type de patients PALEXIA ne sera utilisé que sous surveillance médicale stricte et à la plus faible dose efficace sur le plan analgésique. En cas de survenue d'une dépression respiratoire, celle-ci devra être traitée comme une dépression respiratoire induite par un agoniste des récepteurs morphiniques μ (voir rubrique 4.9).

Traumatisme crânien et hypertension intracrânienne

PALEXIA ne sera pas utilisé chez des patients susceptibles d'être particulièrement sensibles aux effets intracrâniens d'une rétention de CO₂, tels que les patients présentant des signes d'hypertension intracrânienne, une baisse du niveau de conscience ou un coma. Les analgésiques possédant une activité agoniste sur les récepteurs morphiniques μ peuvent masquer l'évolution clinique de patients présentant un traumatisme crânien. PALEXIA doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un traumatisme crânien ou une tumeur cérébrale.

Convulsions

PALEXIA n'a pas été évalué de façon systématique chez les patients présentant un trouble convulsif et ce type de patients a été exclu des essais cliniques. Néanmoins, comme c'est le cas pour d'autres analgésiques possédant une activité agoniste sur les récepteurs morphiniques μ , PALEXIA n'est pas recommandé chez les patients présentant des antécédents de trouble convulsif ou dans toute situation augmentant le risque de convulsions pour le patient. Le tapentadol peut en outre accroître le risque de convulsions chez les patients prenant d'autres produits abaissant le seuil épiléptogène (voir rubrique 4.5).

Insuffisance rénale

PALEXIA n'a pas été étudié dans le cadre d'essais d'efficacité contrôlés chez des patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère ; son utilisation n'est dès lors pas recommandée dans cette population (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Des sujets en insuffisance hépatique légère et modérée ont présenté respectivement une multiplication par 2 et par 4,5 de l'exposition systémique par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale.

PALEXIA doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée (voir rubriques 4.2 et 5.2), notamment au début du traitement.

PALEXIA n'a pas été étudié chez des patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère. Son utilisation n'est dès lors pas recommandée dans cette population (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Utilisation en cas de maladies du pancréas/ des voies biliaires

Les substances actives possédant une activité agoniste sur les récepteurs morphiniques μ peuvent provoquer un spasme du sphincter d'Oddi. PALEXIA doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une maladie des voies biliaires, y compris une pancréatite aiguë.

Troubles respiratoires liés au sommeil

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

Opioides à activité mixte agoniste/antagoniste

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 maintenus sous buprénorphine pour le traitement de la dépendance aux opioïdes, des alternatives thérapeutiques (telles que l'arrêt temporaire de la buprénorphine) doivent être envisagées si l'administration d'un agoniste complet mu-opioïde (tel que le tapentadol) devient nécessaire pour soulager des douleurs aiguës. Lors de l'utilisation concomitante avec la buprénorphine, la nécessité d'augmenter les doses des agonistes aux récepteurs mu-opioïdes a été rapportée, et une surveillance étroite des effets indésirables comme la dépression respiratoire est nécessaire dans ces cas-là.

PALEXIA 20 mg/ml contient du benzoate de sodium, du propylène glycol et du sodium

Ce médicament contient 5,9 mg de benzoate de sodium par 5 ml de solution (dose maximale unique) ce qui équivaut à 1,18 mg/ml. Le sel de benzoate peut accroître le risque ictère (jaunissement de la peau et des yeux) chez les nouveau-nés (jusqu'à 4 semaines).

Ce médicament contient 10 mg de propylène glycol par 5 ml de solution (dose maximale unique) ce qui équivaut à 2 mg/ml.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose maximale unique, il est donc essentiellement « sans sodium ».

Population pédiatrique

Les mêmes mises en garde et précautions pour l'utilisation de PALEXIA sont d'application pour les enfants, en plus des considérations supplémentaires suivantes :

PALEXIA n'a pas été étudié chez les enfants et adolescents atteints d'insuffisance hépatique ou rénale, dès lors son utilisation dans cette population n'est pas recommandée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

PALEXIA n'est pas recommandé pour les enfants de moins de deux ans (voir rubrique 4.1).

PALEXIA n'est pas recommandé pour les enfants ayant un poids de 16 kg ou moins (voir rubrique 4.2).

PALEXIA n'a pas été évalué de manière systématique chez les enfants et adolescents souffrant d'obésité, par conséquent, les patients pédiatriques souffrant d'obésité devraient faire l'objet d'une surveillance accrue et ne devraient pas dépasser la dose recommandée pour leur âge.

PALEXIA est destiné au traitement des douleurs aiguës et a dès lors été étudié dans le cadre d'un traitement à court-terme. Aucune donnée sur la sécurité chez les enfants à long- n'est disponible pour PALEXIA.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments à action centrale/dépresseurs du système nerveux central (SNC), y compris l'alcool et les stupéfiants dépresseurs du SNC

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

Opioides à activité mixte agoniste/antagoniste :

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

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

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

La voie d'élimination principale du tapentadol est la conjugaison avec l'acide glucuronique par le biais de l'enzyme uridine diphosphate transférase (UGT), principalement sous ses isoformes UGT1A6, UGT1A9 et UGT2B7. L'administration simultanée de puissants inhibiteurs de ces isoenzymes (tels que le kétoconazole, le fluconazole, l'acide méclofénamique) pourrait entraîner une augmentation de l'exposition systémique au tapentadol (voir rubrique 5.2).

La voie d'élimination principale du tapentadol étant la glucuronoconjugaison, le potentiel d'interactions chez l'adulte est peu élevé.

En outre, *in vitro*, le tapentadol n'induisait et n'inhibait aucune des principales enzymes CYP, y compris la CYP3A4.

Chez les patients sous traitement par tapentadol, la prudence est de mise en cas d'instauration ou d'arrêt d'un traitement concomitant par un inducteur enzymatique puissant (exemple : rifampicine, phénobarbital, millepertuis (*hypericum perforatum*)) étant donné que ceci peut entraîner respectivement une diminution de l'efficacité ou un risque d'effets indésirables.

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

L'administration concomitante de PALEXIA avec des anticholinergiques ou des médicaments ayant une activité anticholinergique (par ex. antidépresseurs tricycliques, antihistaminiques, antipsychotiques, myorelaxants, médicaments antiparkinsoniens) peut entraîner une augmentation des effets indésirables anticholinergiques.

Population pédiatrique

La voie d'élimination principale du tapentadol étant la glucuronoconjugaison, le potentiel d'interactions chez les enfants de plus de 5 mois est peu élevé (voir rubrique 4.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe très peu de données à propos de l'utilisation chez la femme enceinte.

Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence lors des études chez l'animal. Néanmoins, un retard de développement et une embryotoxicité ont été observés à des doses entraînant des effets pharmacologiques excessifs (effets mu-opioïdes centraux liés à des doses supérieures à la marge thérapeutique).

Des effets sur le développement postnatal ont déjà été observés à des doses sans effet nocif observé (NOAEL) chez la mère (voir rubrique 5.3).

PALEXIA ne sera utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices éventuels l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus. L'utilisation maternelle à long terme d'opioïdes pendant la grossesse coexpose le fœtus. Le nouveau-né peut par conséquent souffrir d'un syndrome de sevrage néonatal (NOWS). Le syndrome de sevrage néonatal lié aux opioïdes peut menacer le pronostic vital s'il n'est pas reconnu et traité. Un antidote pour le nouveau-né doit être directement disponible.

Travail et accouchement

On ne connaît pas l'effet du tapentadol sur le travail et l'accouchement chez la femme. PALEXIA n'est pas indiqué chez la femme pendant et juste avant le travail et l'accouchement. En raison de l'activité agoniste du tapentadol sur les récepteurs morphiniques μ , les nouveau-nés de mère ayant pris du tapentadol doivent être surveillés en portant attention à une éventuelle dépression respiratoire.

Allaitement

Il n'existe aucune information concernant l'excrétion du tapentadol dans le lait maternel humain. Il ressort d'une étude portant sur des rats allaités par des mères ayant reçu du tapentadol, que le tapentadol est excrété par le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour le nourrisson ne peut donc être exclu. PALEXIA ne devra pas être utilisé pendant la période d'allaitement.

Fertilité

Aucune donnée humaine sur l'effet de PALEXIA sur la fertilité n'est disponible. Dans une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce, aucun effet sur les paramètres de reproduction n'a été observé chez les rats mâles ou femelles (voir rubrique 5.3).

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

PALEXIA peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines compte tenu du fait que PALEXIA peut avoir un effet négatif sur les fonctions du système nerveux central (voir rubrique 4.8). Cela peut se produire en particulier au début du traitement, lors d'un changement de dosage ou lorsque PALEXIA est utilisé en combinaison avec l'alcool ou des tranquillisants (voir section 4.4). Il est nécessaire de renseigner les patients quant à la possibilité de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables qui ont été observés par les patients adultes lors d'essais cliniques contrôlés par placebo et pratiqués avec PALEXIA étaient principalement légers et modérés. Les effets indésirables les plus fréquents se rapportaient au système gastro-intestinal et au système nerveux central (nausées, vomissements, somnolence, vertiges et céphalées). Les effets indésirables les plus graves étaient la sédation, une dépression respiratoire et des réactions allergiques.

Le tableau ci-dessous reprend les effets indésirables qui ont été identifiés dans des études cliniques chez l'adulte avec une autre formulation à libération immédiate de tapentadol (PALEXIA, comprimés pelliculés) et dans les données chez l'adulte après sa mise sur le marché. Ils sont listés par classe et par fréquence. Les fréquences sont définies par très fréquent ($\geq 1/10$) fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$) ; très rare ($< 1/10.000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

REACTIONS INDESIRABLES

Classe de	Fréquence	
------------------	------------------	--

Systèmes d'Organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité médicamenteuse*	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Perte d'appétit			
Affections psychiatriques		Anxiété, États confusionnels, Hallucinations, Troubles du sommeil, Rêves étranges	Humeur dépressive, Désorientation, Agitation, Nervosité, turbulence, Euphorie, Pharmacodépendance	Pensées anormales	Délire**
Affections du système nerveux	Vertiges, Somnolence, Céphalées	Tremblements	Troubles de l'attention, Troubles de la mémoire, Présyncope, Sédation, Ataxie, Dysarthrie, hypoesthésie, Paresthésie, Contractions musculaires involontaires	Convulsions, Diminution de l'état de conscience, Coordination anormale	
Affections oculaires			Troubles visuels		
Affections cardiaques			Augmentation du rythme cardiaque, palpitations	Diminution du rythme cardiaque	
Affections vasculaires		Rougissemets	Diminution de la pression artérielle		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dépression respiratoire, Diminution de la saturation en Oxygène, Dyspnée		
Affections gastro-intestinales	Nausées, Vomissements	Constipation, Diarrhée, Dyspepsie, Sécheresse buccale	Gêne abdominale	Troubles de la vidange gastrique	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, Hyperhidrose, Eruption cutanée	Urticaire		
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Spasmes musculaires	Sensation de lourdeur		
Affections du rein et des voies urinaires			Hésitation urinaire, Pollakiurie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie, Fatigue, Sensation de changement de température corporelle	Syndrome de sevrage de médicaments, Œdème, Sensation étrange, Sensation d'ivresse, Irritabilité, Sentiment de		

			détente		
<p>* <i>Après commercialisation, des événements rares d'angioœdème, anaphylaxie et de choc anaphylactique ont été rapportés.</i></p> <p>** <i>Des cas de délire ont été observés post-commercialisation chez des patients présentant des facteurs de risque supplémentaires tels qu'un cancer et un âge avancé.</i></p>					

Des études cliniques pratiquées chez l'adulte avec une autre formulation à libération immédiate de tapentadol (PALEXIA comprimés pelliculés) pendant lesquelles les patients ont été exposés pendant 90 jours ont démontré peu de signes de sevrage lors d'une interruption abrupte du traitement. Lorsqu'ils apparaissaient, ces effets étaient généralement classifiés de légers. Cependant, il est conseillé aux médecins d'être vigilants quant aux symptômes de sevrage (voir rubrique 4.2) et de traiter les patients en conséquence si ces symptômes devraient apparaître.

Le risque de commettre un suicide ou d'avoir des idées suicidaires est plus élevé chez les patients souffrant de douleurs chroniques. En outre, les substances avec une influence prononcée sur le système monoaminergique ont été associées à un risque accru de cas de suicide chez les patients souffrant de dépression, en particulier au début du traitement. Pour le tapentadol, des données provenant d'études cliniques et de rapports post-marketing ne démontrent pas de risque accru.

Pharmacodépendance

L'utilisation répétée de PALEXIA peut entraîner une dépendance aux médicaments (pharmacodépendance), même à des doses thérapeutiques. Le risque de pharmacodépendance peut varier selon les facteurs de risque propres au/à la patient(e), de la posologie et de la durée du traitement par opioïdes (voir section 4.4).

Population pédiatrique

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les enfants et adolescents traités avec PALEXIA devraient être les mêmes que chez les adultes traités avec PALEXIA. Aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié lors des essais cliniques pédiatriques effectués sur la douleur aiguë pour aucun des sous-groupes d'âge étudiés.

Aucune donnée d'essai clinique sur les symptômes de sevrage chez les enfants utilisant la solution buvable de tapentadol n'est disponible ; cependant, il est conseillé aux médecins d'être vigilants aux symptômes de sevrage après une administration répétée de tapentadol et son interruption abrupte (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 :

Pour la Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé :

www.afmps.be - Division Vigilance ; Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

Pour le Luxembourg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou

Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes

Les expériences de surdosage de tapentadol chez l'homme sont limitées. Les données précliniques indiquent qu'en cas d'intoxication par le tapentadol, il faut s'attendre à des symptômes semblables à ceux des autres analgésiques à action centrale possédant une activité agoniste sur les récepteurs morphiniques μ . En principe, en fonction du contexte clinique, les symptômes de surdosages sont les suivants : myosis, vomissements, collapsus cardiovasculaire, altération du niveau de conscience pouvant aller jusqu'au coma, convulsions et dépression respiratoire pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire, avec une issue potentiellement fatale.

Prise en charge Le traitement d'un surdosage doit cibler le traitement des symptômes en relation avec les effets agonistes morphiniques μ . Si l'on suspecte un surdosage de tapentadol, on veillera d'abord à restaurer la perméabilité des voies aériennes et à instaurer une ventilation assistée ou contrôlée.

Des antagonistes purs des récepteurs morphiniques, tels que la naloxone, sont des antidotes spécifiques de la dépression respiratoire suite à un surdosage en opiacés. Une dépression respiratoire après un surdosage peut dépasser la durée de l'effet de l'antagoniste des récepteurs morphiniques. L'administration d'un antagoniste des récepteurs morphiniques ne remplace pas la surveillance continue des voies aériennes, de la respiration et de la circulation après un surdosage morphinique. Si la réponse aux antagonistes des récepteurs morphiniques est insuffisante ou si elle n'est que de courte durée, une dose supplémentaire de l'antagoniste (exemple naloxone) devra être administrée, selon les instructions du fabricant du produit. Une décontamination digestive peut être envisagée afin d'éliminer la substance active non absorbée. Dans les deux heures suivant la prise, on peut envisager une décontamination digestive par du charbon activé ou par lavage gastrique. Avant d'essayer une décontamination digestive, il faudra veiller à protéger les voies respiratoires.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmaco-thérapeutique : analgésiques, opioïdes, autres opioïdes
Code ATC : N02AX06

Le tapentadol est un analgésique puissant possédant des propriétés agonistes sur les récepteurs morphiniques μ ainsi que des propriétés d'inhibition de la recapture de la noradrénaline. Le tapentadol exerce directement ses effets analgésiques, sans l'intervention d'un métabolite pharmacologique actif.

Le tapentadol a fait preuve d'efficacité dans des modèles précliniques de douleur nociceptive, neuropathique, viscérale et inflammatoire. Son efficacité a été vérifiée dans le cadre d'essais cliniques sur des adultes utilisant une autre formulation à libération immédiate de tapentadol (comprimés pelliculés) et qui portaient sur des cas de douleur nociceptive, y compris des douleurs orthopédiques et abdominales post-opératoires ainsi que des douleurs chroniques dues à une arthrose de la hanche ou du genou. En général, l'effet analgésique observé avec le

tapentadol dans les essais portant sur des douleurs nociceptives chez l'adulte était similaire à celui observé avec un opioïde puissant utilisé en tant que produit de comparaison.

Effets sur le système cardiovasculaire : lors d'un essai minutieux sur des adultes portant sur l'intervalle QT chez l'homme, aucun effet sur l'intervalle QT n'a été observé après administration de doses multiples, thérapeutiques ou supra-thérapeutiques, de tapentadol. De même, le tapentadol n'exerçait aucun effet significatif sur les autres paramètres électrocardiographiques (fréquence cardiaque, intervalle PR, durée du complexe QRS, morphologie de l'onde T ou de l'onde U).

Population pédiatrique

L'efficacité du tapentadol en solution buvable pris pendant une durée allant jusqu'à 72 heures a été démontrée chez des enfants et adolescents (âgés entre 2 ans et moins de 18 ans) souffrant de douleurs post-opératoires.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La biodisponibilité telle qu'évaluée par l'ASC et le C_{max} et tous les autres paramètres de pharmacocinétique déterminés pour le tapentadol après administration de 100 mg de tapentadol en solution buvable étaient similaires pour un comprimé pelliculé de 100 mg (une autre formulation orale à libération immédiate). C'est pourquoi l'information ci-dessous, basée sur des essais avec des comprimés pelliculés, est également d'application pour la solution buvable.

Absorption

Le tapentadol est rapidement et complètement absorbé après administration orale de PALEXIA. La biodisponibilité absolue moyenne après administration d'une dose unique (à jeun) est d'environ 32% en raison d'un effet de premier passage important. En général, les concentrations sériques maximales du tapentadol s'observent 1,25 heures environ après l'administration de comprimés pelliculés. Après administration de comprimés pelliculés correspondant à la fourchette des doses thérapeutiques orales, on observe une augmentation du pic de concentration (C_{max}) et de l'aire sous la courbe (ASC) du tapentadol proportionnelle à la dose.

Un essai avec administration répétée (toutes les 6 heures) de doses allant de 75 à 175 mg de tapentadol sous la forme de comprimés pelliculés a mis en évidence un rapport d'accumulation compris entre 1,4 et 1,7 pour la substance mère active et entre 1,7 et 2,0 pour le principal métabolite, le tapentadol-O-glucuronide. Ces rapports d'accumulation sont déterminés principalement par l'intervalle d'administration et par la demi-vie apparente du tapentadol et de son métabolite. L'état d'équilibre des concentrations sériques de tapentadol est atteint le 2^e jour de traitement.

Effets des aliments

L'ASC et le C_{max} augmentaient respectivement de 25% et de 16% lorsque les comprimés pelliculés étaient administrés après un petit déjeuner riche en graisses et en calories. Dans ces conditions, le délai avant d'atteindre le pic de concentration plasmatique était retardé d'une heure et demie. Sur base des données d'efficacité obtenues lors des évaluations précoces effectuées au cours des phases II/III, il semble que l'effet des aliments ne soit pas important sur le plan clinique.

PALEXIA peut être pris avec ou sans aliments.

Distribution

Le tapentadol est largement distribué dans l'organisme. Après administration intraveineuse, le volume de distribution du tapentadol est de 540 +/- 98 l.

Le taux de fixation aux protéines sériques est faible et s'élève à environ 20% fixé principalement à l'albumine.

Métabolisme

Environ 97% de la substance mère est métabolisé. La principale voie de métabolisation du tapentadol est la conjugaison avec l'acide glucuronique pour produire des métabolites glucuronoconjugués. Après administration orale, environ 70% de la dose est excrété dans les urines sous forme conjuguée (55% de dérivés glucuronoconjugués et 15% de sulfate de tapentadol). L'enzyme uridine diphosphate glucuronyl transférase (UGT) est la principale enzyme impliquée dans la réaction de glucuronoconjugaison (principalement les isoformes UGT1A6, UGT1A9 et UGT2B7). Au total, 3% de la substance active est excrétée dans les urines sous forme inchangée. De plus, le tapentadol est métabolisé en N-déméthyl-tapentadol (13%) par les cytochromes CYP2C9 et CYP2C19 et en hydroxy-tapentadol (2%) par le cytochrome CYP2D6, qui sont ensuite métabolisés par conjugaison. La biotransformation de la substance active par le biais du système cytochrome P450 est donc moins importante que la glucuronoconjugaison.

Aucun métabolite ne contribue aux effets analgésiques.

Elimination

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

Populations particulières

Patients âgés

Dans un essai portant sur des sujets âgés (65 à 78 ans), l'exposition moyenne (ASC) au tapentadol était similaire à celle observée chez les jeunes adultes (19 à 43 ans), mais le C_{max} moyen observé était diminué de 16% dans le groupe des sujets âgés par rapport aux jeunes adultes.

Insuffisance rénale

L'ASC et le C_{max} du tapentadol étaient comparables chez des sujets présentant divers niveaux de fonction rénale (allant d'une fonction normale à une insuffisance rénale sévère). Par contre, on a observé que l'exposition (ASC) au tapentadol-O-glucuronide augmentait avec le niveau d'insuffisance rénale. Chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, l'ASC du tapentadol-O-glucuronide était respectivement 1.5, 2.5, et 5.5 fois plus élevée que chez ceux avec une fonction rénale normale.

Insuffisance hépatique

L'administration de tapentadol a entraîné des expositions plus élevées au tapentadol ainsi que des taux sériques plus élevés chez les sujets présentant une insuffisance hépatique, par rapport à ceux avec une fonction hépatique normale. Le rapport des paramètres pharmacocinétiques du tapentadol chez les groupes en insuffisance hépatique légère et modérée par rapport au groupe avec une fonction hépatique normale était respectivement de 1,7 et 4,2 pour l'ASC, respectivement de 1,4 et 2,5 pour le C_{max} et respectivement de 1,2 et 1,4 pour le $t_{1/2}$. Plus l'insuffisance hépatique était importante, plus la formation du tapentadol-O-glucuronide était lente.

Interactions pharmacocinétiques

Le tapentadol est principalement métabolisé par glucuroconjugaison et seule une faible quantité est métabolisée par des voies oxydatives.

Etant donné que la glucuroconjugaison est un système avec une capacité élevée et avec une faible affinité, et qui n'est pas facilement saturé, même en cas de pathologie et, étant donné que les concentrations thérapeutiques des substances actives sont généralement largement inférieures à celles nécessaires pour une inhibition potentielle de la glucuroconjugaison, la survenue d'interactions cliniquement significatives provoquées par glucuroconjugaison est peu probable. Une série d'essais d'interactions médicamenteuses utilisant le paracétamol, le naproxène, l'acide acétylsalicylique et le probénécide, a étudié l'influence éventuelle de ces substances actives sur la glucuroconjugaison du tapentadol. Les essais utilisant des substances actives suivantes : naproxène (500 mg deux fois par jour pendant 2 jours) et probénécide (500 mg deux fois par jour pendant 2 jours) ont montré respectivement des augmentations de 17% et de 57% de l'ASC du tapentadol. Globalement, aucun effet cliniquement significatif sur les concentrations sériques de tapentadol n'a été observé lors de ces essais.

De plus, des essais d'interaction du tapentadol avec le métoprolol et avec l'oméprazole ont été effectués pour étudier une éventuelle influence de ces substances actives sur l'absorption du tapentadol. Ces essais n'ont également pas montré d'effets cliniquement importants sur les concentrations sériques de tapentadol.

Des études *in vitro* n'ont pas mis en évidence de potentiel d'inhibition ou d'induction des enzymes du cytochrome P450 par le tapentadol. Il est dès lors peu probable que des interactions cliniquement significatives, médiées par le système du cytochrome P450, se produisent.

La fixation du tapentadol aux protéines plasmatiques est faible (environ 20%). Le risque d'interactions médicamenteuses sur le plan pharmacocinétique par déplacement à partir du site de fixation aux protéines est donc faible.

Population pédiatrique

Absorption

Dans la population pédiatrique, les concentrations sériques maximales ont été constatées à un moment similaire à celui de l'adulte, aucun changement lié à l'âge n'a été constaté.

Une étude à doses multiples avec PALEXIA, administrée toutes les 4 heures selon la recommandation posologique (voir section 4.2) chez des enfants âgés de 2 ans à moins de 7 ans, a montré des concentrations sériques de tapentadol dans la plage des concentrations observées chez les sujets adultes. Les concentrations de tapentadol observées se situaient également dans la plage de concentrations prévues par un modèle pharmacocinétique de population (popPK) basé sur des données PK à dose unique, confirmant la PK linéaire et prévisible du tapentadol. L'accumulation chez les sujets pédiatriques (ratio d'accumulation de 1,7 pour le tapentadol) se situait dans la plage observée chez les adultes.

Effet des aliments

Aucun essai axé sur l'effet des aliments n'a été mené chez les enfants et adolescents. Lors de la phase III de l'essai mené chez les enfants et adolescents, le tapentadol solution buvable a été administré sans tenir compte de la prise d'aliments.

Sur base des données d'efficacité obtenues lors de la phase III de l'essai chez les enfants et adolescents, il semble que l'effet des aliments ne soit pas cliniquement significatif. PALEXIA peut être pris avec ou sans aliments.

Distribution

Le volume de distribution du tapentadol par tranche d'âge chez l'enfant après administration orale et dérivé de l'analyse pop PK est indiqué dans le tableau suivant :

Tranche d'âge	Volume de distribution apparent (V/F) après administration orale (L) moyenne +/- SD
De 12 ans à moins de 18 ans	958 +/- 241
De 6 ans à moins de 12 ans	545 +/- 148
De 2 ans à moins de 6 ans	286 +/- 78

Paramètres basés sur le modèle popPK pédiatrique final de tapentadol

Métabolisme

Chez l'enfant de plus de 5 mois, le tapentadol est largement métabolisé.

Elimination

La clairance pédiatrique du tapentadol après administration orale et dérivée de l'analyse PopPK population pour les différentes tranches d'âge est reprise dans le tableau ci-dessous.

Tranche d'âge	Clairance apparente du tapentadol (CL/F) après administration orale (L/h) moyenne +/- SD
De 12 ans à moins de 18 ans	217 +/- 45
De 6 ans à moins de 12 ans	148 +/- 42
De 2 ans à moins de 6 ans	79 +/- 20

Paramètres basés sur le modèle popPK pédiatrique final de tapentadol

Populations particulières

Insuffisance rénale et hépatique

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

Interactions pharmacocinétiques

Aucun essai axé sur les interactions médicamenteuses n'a été mené chez les enfants et adolescents.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le tapentadol n'a pas présenté d'effets génotoxiques sur les bactéries du test Ames. Des résultats équivoques ont été observés lors d'un test *in vitro* d'aberrations chromosomiques, mais lorsque ce test fut répété, les résultats étaient clairement négatifs. *In vivo*, le tapentadol testé jusqu'à la dose maximale tolérée ne s'est pas révélé génotoxique, les aberrations chromosomiques et la synthèse non programmée d'ADN étant les deux critères d'évaluation utilisés. Des études à long terme menées chez l'animal, n'ont pas mis en évidence de potentiel carcinogène important pour l'homme.

Le tapentadol n'a aucun effet sur la fertilité mâle ou femelle des rats mais à des doses élevées, on observe une diminution de la survie *in utero*. On ignore si ceci était dû au caractère mâle

ou femelle. Après une exposition intraveineuse et sous-cutanée, le tapentadol n'avait pas d'effets tératogènes chez le rat ou le lapin. Cependant, un retard de développement et une embryotoxicité ont été observés après administration de doses induisant des effets pharmacologiques excessifs (troubles du système nerveux central mu-opioïdes liés à des doses supérieures à l'intervalle thérapeutique). Après administration intraveineuse à des rats, la survie *in utero* était diminuée. Chez le rat, des doses de tapentadol ne provoquant pas de toxicité chez la mère ont provoqué une augmentation de la mortalité de la descendance F₁ qui était directement exposée du jour 1 au jour 4 *post partum* via le lait maternel. Il n'y avait aucun effet sur les paramètres neurologiques et comportementaux. L'excrétion dans le lait a été étudiée chez des ratons allaités par des mères ayant reçu du tapentadol. Les ratons ont été exposés de façon dose-dépendante au tapentadol et au tapentadol-O-glucuronide. On en a conclu que le tapentadol passait dans le lait.

Des jeunes rats ont été traités de leur 6e jour à leur 90e jour, ce qui couvre la période de développement qui correspond à l'état de nourrisson, l'enfance et l'adolescence chez l'homme. Lors des trois premiers jours de traitement, une incidence de mortalité numériquement plus élevée a été constatée à des doses de ≥ 25 mg/kg/jour avec une exposition plasmatique du tapentadol à la DMENO comparable à l'exposition plasmatique clinique prévue chez l'enfant. Le tapentadol était bien toléré chez les ratons de plus de 10 jours. Aucun signe clinique lié au traitement, aucun effet sur le poids, l'appétit, le pré-sevrage ou le développement de l'appareil reproducteur, la croissance des os longs, l'activité motrice le comportement ou l'apprentissage et la mémoire n'a été constaté. Le poids des organes ainsi que les évaluations macroscopique et microscopique n'ont révélé aucune modification liée au traitement. Le tapentadol n'a pas influencé le développement sexuel ou les paramètres de reproduction et de gestation chez les animaux traités.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Benzoate de sodium (E211)
Acide citrique monohydraté
Sucralose (E955)
Goût framboise, contenant du propylène glycol (E1520)
Hydroxyde de sodium (pour ajustement pH)
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

Après première ouverture du flacon, la solution ne doit pas être utilisée plus longtemps que six semaines.

6.4 Précautions particulières de conservation

Non-ouvert : Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation. Après première ouverture, conservez le flacon à l'endroit.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en polyéthylène (HDPE) à haute densité scellés avec un opercule en aluminium et fermés à l'aide d'un bouchon avec sécurité enfant en polyéthylène à haute densité (HDPE) / polypropylène (PP).

Chaque flacon de la solution buvable est fourni avec une pipette doseuse et un adaptateur attaché à la pipette doseuse.

[PALEXIA 20 mg/ml]

La pipette doseuse de 5 ml est subdivisée en intervalles de 0,1 ml. De plus, l'échelle de droite montre les doses uniques pour adultes.

[PALEXIA 20 mg/ml]

Flacons de 100 ml et de 200 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales. Pour les autres manipulations, voir rubrique 4.2.

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

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

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

BE :20 mg/ml: BE429712
LU: 20mg/ml: 2013040120

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

12 novembre 2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour : 11/2025
Date d'approbation : 01/2026