



*Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé*

Direction de l'évaluation des médicaments
et des produits biologiques
Service de l'évaluation et de la surveillance du risque
et de l'information sur le médicament
Département Stupéfiants et Psychotropes
Unité Addictovigilance

ADDENDUM
au compte rendu de la Commission nationale
des stupéfiants et des psychotropes du 22 octobre 2009

**ÉVALUATION DU POTENTIEL D'ABUS
ET DE DÉPENDANCE DU TAPENTADOL**

Les laboratoires Grünenthal ont déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM), selon une procédure décentralisée, pour des comprimés de tapentadol à libération immédiate (LI) et à libération prolongée (LP), indiqués dans le traitement des douleurs modérées à sévères.

Le tapentadol est une nouvelle substance active, agoniste des récepteurs μ , pour laquelle le laboratoire a sollicité une inscription sur la liste des stupéfiants en France et dans les autres Etats Membres concernés par la demande d'AMM. Le tapentadol figure sur la liste II des substances contrôlées au Etats-Unis.

L'avis de la Commission est sollicité sur le classement comme stupéfiant du tapentadol au vu de l'évaluation de son potentiel d'abus et de dépendance présentée par le Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) de Toulouse.

Une situation de conflits d'intérêts importants, concernant un point à l'ordre du jour a été déclarée et évaluée préalablement à la séance. M. Alain SERRIE (responsable de la Fédération de Médecine de la douleur et de médecine palliative du Groupe Hospitalier Lariboisière - Fernand Widal ; praticien hospitalier en Anesthésie Réanimation, Hôpital Lariboisière) ayant déclaré sa qualité d'investigateur principal auprès du laboratoire GRÜNENTHAL, pour des études concernant le tapentadol, a quitté la séance lors du traitement de ce dossier.

- **Présentation**

I. Caractéristiques physicochimiques

Le chlorhydrate de tapentadol est une poudre blanche très soluble dans l'eau et soluble dans l'alcool.

II. Caractéristiques pharmacologiques

II.1 Données de pharmacologie moléculaire et cellulaire

Le tapentadol est un agoniste des récepteurs μ . Son affinité pour le récepteur μ recombinant humain est 18 fois inférieure à celle de la morphine. Elle est intermédiaire entre celle de la codéine et celle de la morphine (et de l'ordre de celle du métabolite actif du tramadol).

Le tapentadol inhibe la recapture de la noradrénaline.

Il a également des effets antagonistes sur les récepteurs muscariniques de Rat et humain et le récepteur 5-HT₃ de la sérotonine de Rat. Il produit des effets atropiniques en se liant aux récepteurs muscariniques, même s'il se comporte comme un antagoniste faible en comparaison avec l'atropine.

Enfin, il se lie au récepteur sigma 2 de Rat mais la nature des effets sur ce récepteur n'est pas rapportée dans la littérature.

II.2 Données de pharmacodynamie *in vivo* chez l'Animal

✓ ***Antinociception***

La puissance des effets analgésiques du tapentadol est 3 à 5 fois plus élevée que celle du tramadol et 2 à 3 fois plus faible que celle de la morphine.

Les effets antinociceptifs du tapentadol apparaissent rapidement après administration systémique. La durée de ces effets est plus courte que la durée des effets d'une dose équianalgésique de morphine.

Le laboratoire considère que les effets antinociceptifs des métabolites du tapentadol sont négligeables.

✓ ***Effets gastrointestinaux***

D'après les données obtenues chez le Furet, le tapentadol n'aurait qu'un faible effet émétique. En revanche, il serait capable d'inhiber les vomissements induits par la morphine.

✓ ***Pharmacocinétique***

L'absorption intestinale est rapide et complète. Chez l'Homme, la biodisponibilité par voie orale est d'environ 30%.

Le tapentadol est métabolisé à plus de 95% par glucuronidation au niveau hépatique. La formation du tapentadol-O-glucuronide représente la voie majoritaire d'élimination du tapentadol.

III. Données toxicologiques

✓ ***Effets sur le système respiratoire***

L'administration unique chez le Rat entraîne une diminution de la fréquence respiratoire, d'une intensité comparable à celle produite par le tramadol mais inférieure à celle produite par la morphine.

Elle inhibe également la stimulation respiratoire induite par le dioxyde de carbone. L'effet dépresseur respiratoire du tapentadol est 4 fois moins puissant que celui de la morphine.

Les administrations répétées chez le Rongeur s'accompagnent d'une tolérance aux effets dépresseurs respiratoires.

✓ **Effets proconvulsivants**

Chez l'Animal, le tapentadol possède un effet proconvulsivant auquel le métabolite, le tapentadol-O-glucuronide pourrait participer. Chez le Chien, il n'est pas observé de tolérance pharmacodynamique à cet effet.

Chez le Rat, des convulsions pouvant entraîner le décès sont apparues de façon retardée après des administrations répétées de doses élevées. L'origine en est inconnue.

✓ **Effets sur le système cardiovasculaire**

L'administration aiguë de doses élevées par voie intraveineuse chez le Rat et le Chien éveillés augmente, de façon réversible à l'arrêt, la fréquence cardiaque et la pression artérielle.

IV. Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance chez l'Animal

IV.1 Dépendance physique

Chez la Souris et le Rat traités par tapentadol, l'administration de naloxone précipite l'apparition d'un syndrome de sevrage. Un syndrome de sevrage est également observé chez le Rat lors de l'arrêt brutal d'un traitement chronique de plusieurs semaines. Les symptômes de sevrage sont moindres que ceux entraînés par l'arrêt de doses équianalgésiques de morphine.

IV.2 Dépendance comportementale

La tapentadol entraîne une préférence de place conditionnée chez le Rat suggérant qu'il produit des effets plaisants. De plus, il est auto-administré par voie intraveineuse chez le Singe, ce qui indique également un effet de renforcement positif.

Un test de discrimination montre qu'il existe une généralisation entre les effets de la morphine et ceux du tapentadol mais pas avec ceux de l'amphétamine.

Ces résultats confirment les effets renforçants du tapentadol et sa similitude avec ceux de l'opioïde de référence, la morphine.

V. Données cliniques en rapport avec le potentiel d'abus et de dépendance

V.1 Etudes de phase 1

Une étude d'appétence (« drug liking ») a été menée avec le tapentadol à libération immédiate (LI), administré à des doses de 50, 100 et 200 mg chez 40 sujets ayant des antécédents de prise d'opiacés à des fins récréatives mais ne présentant pas de pharmacodépendance en cours à cette classe de substances.

L'appétence pour le tapentadol LI a été similaire à celle observée pour des doses équianalgésiques d'hydromorphone LI.

D'après le laboratoire, le potentiel d'abus du tapentadol est similaire à celui de l'hydromorphone, de l'oxycodone ou de la morphine.

V.2 Etudes de phase 2/3

Une analyse poolée des études de phases 2 et 3 menées avec le tapentadol à libération prolongée (LP) a été réalisée. Parmi les patients qui ont reçu un traitement d'urgence suite à un effet indésirable, 0,1% des patients (2/3613) ont été qualifiés de sujets abuseurs ou dépendants et 0,9% ont présenté des symptômes de sevrage (contre 0,2% dans le groupe placebo). De plus, 11,8% des patients qui n'ont pas été traités par un autre opiacé à l'arrêt du tapentadol LP ont présenté un syndrome de sevrage d'intensité faible 2 à 4 jours après l'arrêt du traitement ; 2% ont présenté un syndrome d'intensité modérée. Ces fréquences sont comparables à celles observées chez les patients traités par l'oxycodone à LP.

Des symptômes de sevrage aux opiacés ont été observés après l'arrêt brutal d'un traitement de 90 jours avec la forme LI, avec une fréquence moindre qu'avec l'oxycodone LI.

Conclusion

D'après les données issues des tests expérimentaux d'évaluation de l'abus et de la dépendance chez l'Animal et des études cliniques chez l'Homme, le tapentadol est un agoniste opioïde possédant un potentiel d'abus et de dépendance ainsi qu'un potentiel d'usage détourné à des fins psychoactives qui pourrait être majoré en raison de son faible effet émétique.

La forte solubilité dans l'eau de la poudre de chlorhydrate de tapentadol augmente le risque de détournement de la voie d'administration par voie parentérale, majorant ainsi les risques d'abus et d'intoxication.

- **Discussion de la Commission en présence des laboratoires Grünenthal**

In vitro, l'affinité du métabolite M1 du tramadol (O-desméthyltramadol) sur les récepteurs opiacés μ est similaire à celle du tapentadol. *In vivo*, le tramadol est rapidement métabolisé en M1 qui passe très lentement la barrière hématoencéphalique (BHE). Le tapentadol, lui, traverse très rapidement la BHE et la concentration intra cérébrale atteint un niveau similaire à la concentration plasmatique. Elle est dix fois supérieure à la concentration du métabolite M1.

Le tapentadol augmente les concentrations extracellulaires de noradrénaline et, dans une moindre mesure, celles de sérotonine.

Le tapentadol a une affinité modérée pour le récepteur sigma 2 de Rat. Cependant, l'effet de sa liaison avec ce récepteur n'est pas connu. D'une manière générale, le rôle du récepteur sigma 2 est peu connu et il n'existe pas de tests *in vitro* permettant d'établir l'effet agoniste ou antagoniste d'une substance sur ce récepteur.

Dans les essais de phase 3 conduits sur plus de 1 600 patients, les effets psychodysléptiques ne sont pas plus fréquents qu'avec l'oxycodone, substance utilisée comme comparateur actif.

Les convulsions retardées observées dans les essais ne semblent pas liées à l'accumulation des doses en cas d'administration répétée. En effet, elles ont également été observées lors d'administrations uniques. Un membre de la Commission souligne que le risque de convulsions pourrait être augmenté en cas d'abus.

Le laboratoire informe que la spécialité Nucynta® (comprimé à libération immédiate de tapentadol), commercialisée aux Etats-Unis, est incluse dans le système de surveillance RADAR (Researched Abuse, Diversion And Addiction-Related Surveillance). Depuis sa mise sur le marché en juin 2009, aucun cas d'abus, de dépendance ou d'intoxication n'a été rapporté.

Avis de la Commission

Le tapentadol est un agoniste du récepteur opioïde μ pour lequel il présente une affinité 18 fois plus faible que la morphine et 13,5 fois plus forte que la codéine. Son effet sur ce récepteur est responsable de son action analgésique mais aussi de son potentiel d'abus et de dépendance mis en évidence par les études pré-cliniques et cliniques.

Compte-tenu de ces éléments, la Commission a émis un avis favorable, à l'unanimité des membres présents moins une abstention, à l'inscription sur la liste des stupéfiants du tapentadol et de ses sels, et des préparations en contenant.