

BEL 17J30

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Valtran 50 mg/4 mg, solution buvable en gouttes  
Valtran Retard 50 mg/4 mg comprimés à libération prolongée  
Valtran Retard 100 mg/8 mg comprimés à libération prolongée  
Valtran Retard 150 mg/12 mg comprimés à libération prolongée

**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Valtran 50 mg/4 mg solution buvable en gouttes contient 50 mg de chlorhydrate de tilidine sous forme de chlorhydrate de tilidine hémihydraté et 4 mg de chlorhydrate de naloxone sous forme de chlorhydrate de naloxone dihydraté pour 20 gouttes (= 0,7225 ml) soit 69,2 mg/ml de chlorhydrate de tilidine et 5,5 mg/ml de chlorhydrate de naloxone.

Valtran Retard 50 mg/4 mg comprimés à libération prolongée : chaque comprimé contient une quantité de phosphate de tilidine équivalente à 50 mg de chlorhydrate de tilidine et de chlorhydrate de naloxone dihydraté équivalente à 4 mg de chlorhydrate de naloxone.

Valtran Retard 100 mg/8 mg comprimés à libération prolongée : chaque comprimé contient une quantité de phosphate de tilidine équivalente à 100 mg de chlorhydrate de tilidine et de chlorhydrate de naloxone dihydraté équivalente à 8 mg de chlorhydrate de naloxone.

Valtran Retard 150 mg/12 mg comprimés à libération prolongée : chaque comprimé contient une quantité de phosphate de tilidine équivalente à 150 mg de chlorhydrate de tilidine et de chlorhydrate de naloxone dihydraté équivalente à 12 mg de chlorhydrate de naloxone.

Excipient(s) à effet notoire :

Valtran 50 mg/4 mg, solution buvable en gouttes contient 99,980 mg d'éthanol 96% par ml.

Valtran Retard 50 mg/4 mg comprimés à libération prolongée contient 39,920 mg de lactose anhydre par comprimé.

Valtran Retard 100 mg/8 mg comprimés à libération prolongée contient 79,840 mg de lactose anhydre par comprimé.

Valtran Retard 150 mg/12 mg comprimés à libération prolongée contient 119,760 mg de lactose anhydre par comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

**3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Valtran : solution buvable en gouttes.

Valtran Retard : comprimés à libération prolongée pour voie orale.

**4. DONNEES CLINIQUES****4.1. Indications thérapeutiques**

Traitement symptomatique des douleurs intenses ainsi que des douleurs modérées pour lesquelles l'administration d'un analgésique d'action centrale est justifiée.

Les comprimés à libération prolongée sont particulièrement indiqués pour le traitement de la douleur chronique.

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

La dose requise doit être déterminée pour chaque patient par le médecin. Comme pour tous les analgésiques, la durée du traitement devra rester aussi brève que possible.

##### Adultes et adolescents au-dessus de 14 ans

##### **Solution buvable en gouttes :**

En moyenne, 10 à 20 gouttes, 3 à 4 fois par jour, à avaler sous forme pure, avec un peu d'eau ou éventuellement sur un morceau de sucre.

En cas de besoin, on peut augmenter la posologie journalière jusqu'à 4 fois 40 gouttes (400 mg de chlorhydrate de tilidine/jour). Dans les cas de douleurs extrêmement sévères, difficilement contrôlables, la posologie journalière peut être augmentée jusqu'à un maximum de 6 fois 40 gouttes.

**IL EST DECONSEILLE DE DEPASSER CETTE DOSE MAXIMALE.**

##### **Comprimés à libération prolongée:**

Valtran Retard est particulièrement indiqué pour le traitement de la douleur chronique.

Généralement, prendre 100 mg deux fois par jour et maintenir un intervalle de 12 heures entre les deux prises.

La dose journalière de Valtran Retard, selon l'intensité de la douleur et la réaction individuelle au traitement, se situe entre 100 mg et 600 mg au maximum (sur base d'équivalent en chlorhydrate de tilidine).

Les dosages disponibles (50 mg, 100 mg, 150 mg en équivalent de chlorhydrate de tilidine) peuvent être combinés selon les besoins.

##### Directive

Les doses conseillées ci-dessus sont des recommandations. Pour le traitement de douleurs intenses, il peut être nécessaire de dépasser la dose maximale recommandée et de réduire l'intervalle d'administration, dans des cas individuels.

Valtran Retard a une durée d'action jusqu'à 12 heures. Cette durée d'action peut varier sur base des facteurs individuels. En toute circonstance, il est important que Valtran Retard soit pris selon un schéma fixe, c.à.d. à la même heure le matin et le soir. Les comprimés doivent être avalés sans les croquer, avec suffisamment de liquide. Les comprimés ne peuvent pas être divisés afin de garantir l'effet prolongé.

Pour un traitement d'entretien, un schéma d'administration fixe doit être respecté, par exemple le matin à 8 heures et le soir à 20 heures.

Au début du traitement, la dose et l'intervalle d'administration doivent être adaptés individuellement. Dans cette phase (phase de titration), un traitement complémentaire avec la solution Valtran, à effet rapide, sera conseillé pour le traitement des pics de douleur éventuels.

*Pour le traitement d'entretien, on peut passer de Valtran solution buvable en gouttes à Valtran Retard comprimés.*

#### **Tableau de conversion Valtran Retard – doses journalières**

<b>Tilidine-HCl en mg</b>	<b>Valtran gouttes *</b>	<b>Valtran Retard comprimés</b>
100	2 x 20 gouttes ou 4 x 10 gouttes	2 x 1 comprimé Valtran Retard 50 mg/4 mg
200	4 x 20 gouttes	2 x 1 comprimé Valtran Retard 100 mg/8 mg

300	6 x 20 gouttes 3 x 40 gouttes	2 x 1 comprimé Valtran Retard 150 mg/12 mg
400	4 x 40 gouttes	2 x 2 comprimés Valtran Retard 100 mg/8 mg
600	6 x 40 gouttes	2 x 2 comprimés Valtran Retard 150 mg/12 mg

\* 1 goutte = 2,5 mg de chlorhydrate de tilidine

#### Population pédiatrique au-dessus de 2 ans

##### Solution buvable en gouttes :

Donner, par dose, soit 0,5 mg de chlorhydrate de tilidine par kg de poids corporel (< 20 kg de poids corporel) ou 0,7 mg de chlorhydrate de tilidine par kg de poids corporel (> 20 kg de poids corporel). Une dose maximale de 1 mg/kg ne devra pas être dépassée. On évitera des traitements prolongés chez les enfants.

#### Exemples calculés pour chaque dose individuelle en prise unique

Poids corporel de l'enfant en kg	Calcul	Chlorhydrate de tilidine en mg	Nombre de gouttes *
15	15 x 0,5	7,5	3
25	25 x 0,7	17,5	7
35	35 x 0,7	24,5	10
45	45 x 0,7	31,5	13

\* 1 goutte = 2,5 mg de chlorhydrate de tilidine

#### Comprimés à libération prolongée :

Valtran Retard ne peut pas être administré aux enfants en dessous de 14 ans (cf. rubrique 4.3 Contre-indications).

#### Posologie en cas de diminution de la fonction rénale

En cas d'insuffisance rénale, on réduira la posologie du Valtran.

#### Posologie en cas de diminution de la fonction hépatique

En cas d'insuffisance hépatique sévère (p. ex cirrhose hépatique grave), une diminution de l'activité de Valtran peut se produire suite au métabolisme diminué de la tilidine et de la naloxone (cf. rubriques 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et 5.2 Pharmacocinétique).

#### Posologie chez les personnes âgées

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les personnes âgées.

### 4.3. Contre-indications

Valtran ne sera pas administré :

- en cas d'hypersensibilité connue à la tilidine ou à la naloxone, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à un autre analgésique d'action centrale puissant ;
- pendant la grossesse ou l'allaitement (cf. rubrique 4.6) ;
- chez les patients présentant une dépression respiratoire ;
- chez les patients présentant une porphyrie aiguë ;

- chez les patients dépendant aux opiacés (héroïne, morphine) ou aux opioïdes, à cause du danger des symptômes aigus d'abstinence (cf. rubrique 4.4) ;
- chez les patients présentant une dépendance à d'autres substances.

Une insuffisance hépatique prononcée (telle qu'une cirrhose hépatique grave) peut entraîner une perte d'activité de Valtran en raison d'une diminution de la métabolisation hépatique de tilidine ou de naloxone.

Les contre-indications des analgésiques morphiniques seront également prises en compte pour Valtran : syndrome abdominal d'étiologie inconnue, traumatisme crânien et situations comportant un risque d'hypertension intracrânienne ainsi qu'intoxication alcoolique aiguë et insuffisance respiratoire. L'administration d'un produit de ce type n'est pas conseillée aux patients traités par des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (jusqu'à 10 jours après l'arrêt du traitement IMAO).

Valtran Retard est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Valtran solution buvable en gouttes ne peut pas être administré aux enfants en dessous de 2 ans. Valtran Retard ne peut pas être administré aux enfants en dessous de 14 ans.

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

La prudence est recommandée lorsque Valtran est administré concomitamment avec des médicaments qui affectent les systèmes de neurotransmission sérotoninergique. Le développement d'un syndrome sérotoninergique potentiellement fatal peut se produire avec l'utilisation concomitante de médicaments sérotoninergiques (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Cela peut se produire dans l'intervalle du dosage recommandé. Le syndrome sérotoninergique peut inclure des changements de l'état mental (par ex. agitation, hallucinations, coma), une instabilité du système autonome (par ex. tachycardie, tension artérielle instable, hyperthermie), des anomalies neuromusculaires (par ex. hyperréflexie, incoordination, rigidité) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (par ex. nausées, vomissements, diarrhée). Si un syndrome sérotoninergique est suspecté, l'arrêt de Valtran doit être envisagé.

Il n'est pas recommandé d'administrer Valtran à un malade suspecté d'abus ou ayant un passé de pharmacodépendance.

Il est important de noter que l'emploi abusif de Valtran (à des doses dépassant les doses thérapeutiques préconisées) chez des sujets toxicomanes aux opiacés ou sous l'effet d'un traitement antérieur avec un analgésique morphinique, pourra provoquer un syndrome de sevrage ou intensifiera celui-ci s'il est déjà présent.

Les principaux signes de sevrage peuvent être de l'angoisse, de l'agitation, des tremblements et de la transpiration. Valtran n'est pas destiné au traitement du sevrage.

Des cas d'insuffisance surrénale ont été rapportés avec l'utilisation d'opioïdes. L'insuffisance surrénale peut se manifester par des symptômes et des signes non spécifiques tels que nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse, étourdissements et tension artérielle basse. L'essai d'autres opioïdes peut être envisagé car certains cas d'utilisation d'un autre opioïde ont été rapportés sans récurrence d'insuffisance surrénale. Les informations disponibles ne permettent pas d'identifier les opioïdes plus particulièrement susceptibles d'être associés à une insuffisance surrénale.

L'utilisation chronique d'opioïdes peut influencer l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique conduisant à une carence androgénique qui peut se manifester par une faible libido, une impuissance, une dysfonction érectile, de l'aménorrhée ou une infertilité. Les patients présentant des symptômes de carence androgénique doivent subir une évaluation en laboratoire.

Chez les patients ayant reçu des opioïdes pour des raisons thérapeutiques, le passage à un traitement avec Valtran ne nécessite aucune précaution particulière en ce qui concerne la teneur en naloxone aux doses recommandées.

La solution buvable en gouttes est destinée à l'administration orale et n'est pas appropriée pour l'injection. Les symptômes de sevrage consécutifs à ce type d'utilisation inappropriée peuvent être d'une sévérité telle que des complications mettant la vie en danger, comme des crises hypertensives ou des arrêts cardiaques, peuvent apparaître.

Comme pour tout analgésique d'action centrale puissant, la prudence est de rigueur en cas d'hypothyroïdie, d'insuffisance cortico-surrénalienne, d'insuffisance hépatique ou rénale, d'hypertrophie prostatique, d'état de choc et chez les sujets âgés, de même que lors de la prise simultanée d'autres dépresseurs du système nerveux central.

Il n'est pas exclu que, chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la formation du métabolite actif nortilidine soit si limitée qu'une activité analgésique suffisante ne puisse être atteinte et que par ailleurs l'inactivation insuffisante de la naloxone puisse provoquer une perte d'activité complémentaire par antagonisme de l'activité de la nortilidine. De ce fait, un traitement judicieux au Valtran chez ce type de patients devient globalement problématique.

L'association agoniste-antagoniste narcotique ne peut être utilisée ou n'a aucun sens lorsque les doses analgésiques doivent être augmentées au delà des doses maximales, par exemple chez des patients au stade terminal.

L'adjonction de la naloxone à la tilidine a pour but de réduire le risque d'abus et de dépendance psychique et physique. La possibilité d'abus ou de dépendance ne peut cependant pas être totalement exclue.

Chez les patients recevant l'association Valtran/phenprocoumone, le taux de prothrombine doit être déterminé car l'INR peut être diminué (cf. rubrique 4.5). Le taux de prothrombine doit également être déterminé chez les patients présentant des troubles de la coagulation.

Valtran Retard comprimés à libération prolongée contient du lactose anhydre. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose.

Valtran solution buvable en gouttes contient une petite quantité d'éthanol, moins de 100 mg par prise (20 gouttes).

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

Comme avec tous les analgésiques d'action centrale, Valtran peut potentialiser les effets de l'alcool et des substances à action déprimante sur le système nerveux central. Valtran ne doit pas être utilisé en même temps qu'un autre analgésique narcotique.

En cas d'administration d'autres dépresseurs du SNC, une apnée ne peut être exclue dans certains cas.

En cas d'administration simultanée de Valtran, à des doses supérieures aux doses maximales recommandées, et d'opiacés, il est à noter que Valtran peut réduire par antagonisme l'effet analgésique de ces derniers.

Il n'est pas indiqué d'associer un traitement analgésique d'action centrale avec un IMAO.

L'administration concomitante de tilidine/naloxone avec un agent sérotoninergique, tel qu'un Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) ou un Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la

Norépinéphrine (IRSN), un antidépresseur tricyclique (ATC), un triptan, un antagoniste du récepteur 5-HT<sub>3</sub>, un médicament qui affecte le système de neurotransmission sérotoninergique (par ex. mirtazapine, trazodone, tramadol) ou un inhibiteur sélectif de la monoamine-oxydase (IMAO), peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, une condition potentiellement fatale (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Lors de cas isolés, une diminution de l'INR a été observée chez des patients qui recevaient Valtran en association à un traitement anticoagulant continu par phenprocoumone.

Par conséquent, le taux de prothrombine/INR doit être précisément suivi lors de la mise en route et lors de l'arrêt du traitement par Valtran, afin de pouvoir, si nécessaire, ajuster les doses de phenprocoumone.

Sur base d'une étude effectuée sur des microsomes hépatiques humains, les iso-enzymes 3A4 et 2C19 du cytochrome P450 semblent avoir un rôle majeur dans la conversion de la tilidine en son métabolite actif plus puissant, la nortilidine. Les inhibiteurs puissants de ces enzymes peuvent affecter le profil de sureté et d'efficacité de la tilidine. Dans une étude clinique effectuée sur 16 sujets, l'utilisation concomitante de voriconazole, qui inhibe fortement ces deux enzymes, a résulté en une augmentation de la concentration de nortilidine d'environ 2,5 fois, associée d'une augmentation de l'effet analgésique et de la possibilité d'une dépression respiratoire.

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

##### Grossesse

Les données disponibles sur l'utilisation de tilidine/naloxone chez les femmes enceintes sont limitées. Des effets indésirables maternels et fœtaux ont été rapportés suite à l'utilisation de tilidine/naloxone pendant la grossesse. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères en ce qui concerne la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

La tilidine/naloxone ne doit pas être utilisée pendant la grossesse à moins que le traitement de l'état clinique maternel ne contrebalance le risque potentiel pour le fœtus.

##### Allaitement

Il a été montré que la tilidine est excrétée dans le lait maternel. L'allaitement doit être interrompu pendant un traitement avec tilidine/naloxone.

##### Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles sur les effets de la tilidine/naloxone sur la fertilité humaine. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères en ce qui concerne la fertilité mâle ou femelle (voir rubrique 5.3).

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

Valtran peut avoir un impact négatif sur l'attention et la capacité à réagir, et ainsi altérer l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

Ces effets sont particulièrement présents en début de traitement, en cas d'augmentation de la dose, de modification de la préparation ou en association avec l'alcool, les tranquillisants, les sédatifs, les antihistaminiques, etc.

La décision sera prise par le médecin. Dans le cadre d'un traitement stabilisé, la conduite automobile ne sera pas obligatoirement interdite.

#### **4.8. Effets indésirables**

Les effets indésirables sont fonction de la sensibilité individuelle du patient, de la dose administrée et de la durée du traitement. Ils sont généralement plus prononcés chez les patients ambulants.

Ces effets ont été regroupés dans une seule liste figurant ci-dessous, par classe et par fréquence : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  et  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  et  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquent : hypersudation.

Affections gastro-intestinales :

Très fréquent : nausées, vomissements. Ces effets surviennent en début de traitement et s'atténuent à la poursuite de celui-ci. Les vertiges et nausées sont minimisés en limitant l'effort physique chez le patient ambulant et, en cas de nécessité, peuvent être aisément maîtrisés par le fait de coucher le patient.

Fréquent : diarrhées et des douleurs abdominales.

Affections du système nerveux :

Fréquent : vertiges, étourdissements, fatigue, maux de tête, nervosité.

Peu fréquent : somnolence.

Fréquence indéterminée : sensations de relaxation, hallucinations, confusion, euphorie, tremblement, hyperréflexie, clonus et sensations ébrieuses.

Les études de pharmacologie animale ont démontré que la tilidine, à doses thérapeutiques, ne provoquait pas de dépression respiratoire, cependant, en cas d'abus ou de surdosage, une dépression respiratoire peut se produire chez l'homme.

Bien que cela n'ait pas été observé avec Valtran, les effets indésirables suivants peuvent survenir avec les analgésiques puissants :

Affections du système nerveux : risque d'hypertension intracrânienne.

Affections gastro-intestinales : augmentation de la pression dans les voies biliaires.

Affections du rein et des voies urinaires : rétention urinaire.

Troubles généraux : myosis.

Effets de la classe des opiacés :

Un syndrome sérotoninergique en cas d'utilisation concomitante avec des médicaments sérotoninergiques (voir rubriques 4.4 et 4.5), une insuffisance surrénale (voir rubrique 4.4) et un déficit androgénique (voir rubrique 4.4) sont apparus avec d'autres opiacés.

#### **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 l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles (site internet: [www.afmps.be](http://www.afmps.be); e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)).

## **4.9 Surdosage**

### Symptômes

Les symptômes possibles d'un surdosage sont : somnolence, perte de sensation, nausées, vomissement et ataxie. Des signes d'irritation du SNC peuvent survenir sous forme d'agitation du système moteur, hyperréflexie et convulsions.

En cas de surdosage sévère, les temps de demi-vie de la tilidine et de la nortilidine peuvent être significativement prolongés tandis que la biodisponibilité orale de la naloxone sera insuffisante pour

assurer un effet protecteur adéquat. Ceci a pour conséquence possible : dépression respiratoire, hypotension, myosis, diminution de la conscience ou coma.

Dans tous les cas, la possibilité d'une intoxication multiple (alcool, substances psychoactives, tentative de suicide) doit être prise en considération.

#### Traitement des intoxications

Le traitement d'un surdosage au Valtran consiste en des mesures générales telles que : élimination des substances toxiques p.ex. par lavage gastrique et administration de charbon de bois activé.

Valtran contenant de la naloxone, l'administration intraveineuse supplémentaire de naloxone (p.ex. 0,4 mg) sera évaluée en fonction du tableau clinique (il y a lieu de tenir compte de la courte durée d'activité de la naloxone).

On peut également recommander les mesures suivantes : perfusion électrolytique, inhalation d'oxygène ou respiration assistée et contrôlée. L'activité stimulante sur le SNC peut être contrecarrée par une administration intraveineuse de diazépam en dose usuelle.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : la tilidine est un analgésique opioïde et la naloxone est un antidote.

Code ATC : N02AX01 (tilidine), V03AB15 (naloxone)

#### Mécanisme d'action

La tilidine est une substance originale à propriétés analgésiques, d'action centrale et chimiquement apparentée au groupe des morphiniques.

Pharmacologiquement, la tilidine est un agoniste-antagoniste qui agit par fixation sur les récepteurs opioïdes.

#### Effets pharmacodynamiques

L'activité analgésique de 100 mg de tilidine a été évaluée comme étant équivalente à 10 mg de morphine. Un des avantages de Valtran réside dans le fait que son action analgésique est rapide et puissante après administration orale ; cette caractéristique se retrouve rarement chez les autres analgésiques puissants.

L'action analgésique de Valtran débute environ 10 à 20 minutes après l'administration et sa durée d'action est généralement de 4 à 6 heures. La durée d'action de Valtran Retard est d'environ 12 heures et assure ainsi un effet analgésique continu avec deux administrations par jour.

A dose thérapeutique, Valtran ne provoque pas de dépression respiratoire, n'inhibe pas le réflexe de la toux et n'exerce généralement pas d'influence significative sur les paramètres cardiovasculaires.

Valtran Retard contient du phosphate de tilidine et du chlorhydrate de naloxone comme principes actifs dans la même proportion de poids de 100:8 (en équivalent de chlorhydrate de tilidine) que la solution Valtran.

#### Particularité de l'association tilidine/naloxone :

La naloxone est un antagoniste pur des analgésiques de type morphinique. Administrée par voie orale aux doses thérapeutiques de Valtran, la naloxone subit un métabolisme hépatique intense (first-pass effect) et est pharmacologiquement inactive.

Aux doses thérapeutiques, la naloxone n'exerce pas d'effet antagoniste. Cependant, lors de l'ingestion accidentelle ou volontaire de doses supérieures aux doses maximales préconisées, une partie de la naloxone ingérée ne sera pas inactivée par le foie et antagonisera les effets de la tilidine.

De ce fait, la possibilité d'abus du Valtran gouttes ou Valtran Retard paraît très réduite ; on ne peut cependant pas la considérer comme inexistante.

### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

#### Absorption



On peut détecter la tilidine dans le sang 10 minutes après administration orale de 50 mg de la substance marquée au C<sup>14</sup>.

#### Distribution

La naloxone et la tilidine ne se retrouvent que pendant une très courte période et en très faibles concentrations dans le plasma.

Le temps nécessaire pour atteindre les concentrations maximales de nortilidine ( $t_{max}$ ) est environ 5,5 fois supérieur pour Valtran Retard (en moyenne 4,7 heures) que pour Valtran gouttes (en moyenne 0,9 heures). Le  $T_{max}$  pour la naloxone est plus long pour Valtran Retard que pour Valtran gouttes. En conséquence, Valtran Retard peut être administré deux fois par jour afin d'obtenir un effet analgésique continu (comparé avec une administration de quatre fois par jour pour la solution).

La bio-équivalence par rapport à l'AUC et la  $C_{max}$  entre Valtran gouttes et Valtran Retard a été démontrée pour la nortilidine et la naloxone totale.

#### Biotransformation

Après résorption, la tilidine est presque totalement métabolisée en deux principaux métabolites : nortilidine (métabolite actif) et bisnortilidine (métabolite inactif) La nortilidine possède une forte activité analgésique centrale.

La naloxone, par contre, est métabolisée de façon quantitativement équivalente en un métabolite de faible activité pharmacologique, le b-naloxol, et en conjugués glucuronides de naloxone et b-naloxol.

Sur base d'une étude effectuée sur des microsomes hépatiques humains, les iso-enzymes 3A4 et 2C19 semblent avoir un rôle majeur dans la conversion de la tilidine en son métabolite actif plus puissant, la nortilidine. Les inhibiteurs puissants de ces enzymes peuvent affecter le profil de sureté et d'efficacité de la tilidine (voir rubrique 4.5 pour plus d'information).

#### Elimination

Les demi-vies d'élimination de la tilidine et de la nortilidine varient entre 3,5 et 5,1 heures.

La demi-vie d'élimination apparente pour la formule retard est d'environ 5,5 heures pour la nortilidine et pour les métabolites de la naloxone.

*Insuffisance rénale* : dans l'attente de données complémentaires sur le métabolisme de la nortilidine et de la naloxone chez les patients atteints d'insuffisance rénale, il est recommandé de diminuer la dose chez ces patients.

*Insuffisance hépatique* : l'effet de premier passage de la tilidine ainsi que le métabolisme de la nortilidine sont diminués en cas de diminution de la fonction hépatique, avec comme conséquence que la concentration plasmatique maximale de nortilidine est plus basse, en fonction du degré de sévérité de l'insuffisance hépatique, que chez les personnes ayant une fonction hépatique normale, alors que la demi-vie est prolongée. La naloxone ne se retrouve dans le plasma d'une personne avec une fonction normale du foie que pendant une période très courte et en quantités faibles, ou pas du tout. Chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique, les concentrations de naloxone sont nettement plus élevées et diminuent avec une demi-vie d'environ 2 heures dû à une métabolisation ultérieure.

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

Les effets observés dans les études non-cliniques étaient typiquement ceux qui sont attendus pour un opiacé mixte de type agoniste/antagoniste et incluaient des effets sur le tonus musculaire (élevé), la respiration (dépression), le tonus intestinal (diarrhée), une sédation et à des doses  $\geq 100$  mg/kg/jour, des convulsions toni-cloniques.

Les études chez les animaux néonataux ont suscité des réponses similaires à celles des adultes. Les études de toxicité sur la reproduction avec la tilidine, et les études de tératogénicité avec l'association de tilidine et de naloxone n'ont indiqué aucune toxicité sur la reproduction ni aucun effet sur la fertilité indépendante de la toxicité maternelle.

Il a été montré que la tilidine est excrétée dans le lait maternel.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

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

Valtran solution buvable en gouttes :

Edétate disodique, éthanol, acide chlorhydrique dilué, eau purifiée.

Valtran Retard comprimés à libération prolongée :

Noyau : lactose anhydre, huile de ricin hydratée, béhénate de glycéryle, hydroxyéthylcellulose, stéarate de magnésium.

Pelliculage : hypromellose, macrogol 6000, talc, dioxyde de titane (E171), silicone S 184, éthylcellulose 30 % dispersion aqueuse.

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

Durée de conservation dans le conditionnement d'origine :

Valtran 50 mg/4 mg solution buvable en gouttes : 3 ans.

Valtran Retard 50 mg/4 mg, 100 mg/8 mg et 150 mg/12 mg comprimés à libération prolongée : 18 mois.

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

Valtran solution buvable en gouttes : ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Valtran Retard comprimés à libération prolongée: à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver les comprimés dans l'emballage d'origine fermé, à l'abri de l'humidité.

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

Valtran solution buvable en gouttes : flacon compte-gouttes contenant 10, 20 ou 60 ml de solution.

Valtran Retard comprimés à libération prolongée : flacon contenant 10, 30 ou 60 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Pas d'exigences particulières.

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

PFIZER S.A., Boulevard de la Plaine, 17, 1050 Bruxelles, Belgique.

## **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Valtran 50 mg/4 mg solution buvable en gouttes : BE118517

Valtran Retard 50 mg/4 mg comprimés à libération prolongée : BE211093

Valtran Retard 100 mg/8 mg comprimés à libération prolongée : BE211102

Valtran Retard 150 mg/12 mg comprimés à libération prolongée : BE211111

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

A. Date de première autorisation :

Valtran solution buvable en gouttes : 01/12/1981

Valtran Retard comprimés : 29/03/2000

B. Date de dernier renouvellement : 19/01/2007

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

10/2017

Date d'approbation : 01/2018

BEL 17J30