

[→ export to word](#)**VALTRAN**

(PFIZER)

| III B 4 |

Dénomination du médicament:

VALTRAN, solution buvable en gouttes

VALTRAN Retard 50/4 comprimés à libération prolongée

VALTRAN Retard 100/8 comprimés à libération prolongée

VALTRAN Retard 150/12 comprimés à libération prolongée

Composition qualitative et quantitative:

Valtran 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 50/4 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 100/8 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 150/12 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.

Pour les excipients, cf. section "Liste des excipients".

Forme pharmaceutique:

Valtran: solution buvable en gouttes.

Valtran Retard: comprimés à libération prolongée pour administration orale.

Données cliniques:**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 retard sont particulièrement indiqués pour le traitement de la douleur chronique.

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.

Gouttes orales.

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 retard.

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

Les adultes et les jeunes à partir de 14 ans doivent généralement prendre Valtran Retard deux fois par jour.

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 retard.

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

Tilidine-HCl en mg	Valtran gouttes	Valtran Retard comprimés
100	2 x 20 gouttes ou 4 x 10 gouttes	2 x 1 comprimé Valtran Retard 50/4 mg
200	4 x 20 gouttes	2 x 1 comprimé Valtran Retard 100/8 mg
300	6 x 20 gouttes 3 x 40 gouttes	2 x 1 comprimé Valtran Retard 150/12 mg
400	4 x 40 gouttes	2 x 2 comprimés Valtran Retard 100/8 mg
600	6 x 40 gouttes	2 x 2 comprimés Valtran Retard 150/12 mg

Enfants.

Chez les enfants au dessus de 2 ans, on donnera, par dose, une goutte par année d'âge, 3 à 4 fois par jour. Une dose maximale de 1 mg/kg ne devra pas être dépassée (1 goutte = 2,5 mg). On évitera des traitements prolongés chez les enfants.

Valtran Retard ne peut pas être administré aux enfants en dessous de 14 ans (cf. section "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. sections "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi" et "Pharmacocinétique").

Posologie chez les personnes âgées.

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

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 du produit ou à un autre analgésique d'action centrale puissant.

Pendant la grossesse ou l'allaitement (cf. section "Grossesse et allaitement").

Chez les patients présentant une dépression respiratoire.

Chez les patients présentant une porphyrie aiguë.

Chez les patients dépendant d'opiacés (héroïne, morphine) ou d'opioïdes, à cause

du danger des symptômes aigus d'abstinence (cf. section "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi").

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 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.

Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi:

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.

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 déprimeurs 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 le temps de Quick peut être diminué (cf. section "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions"). Le taux de prothrombine doit également être déterminé chez les patients présentant des troubles de la coagulation.

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

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).

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 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.

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

Par conséquent, le taux de prothrombine 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.

Grossesse et allaitement:

Les études de reproduction chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou embryotoxique; cependant la sécurité d'emploi de Valtran au cours de la grossesse chez la femme n'a pas été établie. Jusqu'à plus ample informé, Valtran ne sera pas administré aux femmes enceintes.

Il n'est pas connu si Valtran passe dans le lait maternel. Si un traitement est absolument nécessaire durant la lactation, l'enfant devra être sevré avant le début du traitement.

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

On évitera de conduire un véhicule ou de s'engager dans des activités qui exigent une concentration mentale adéquate.

On sera attentif au fait que la somnolence parfois provoquée par Valtran peut être renforcée par des médicaments à action déprimante sur le système nerveux central (alcool, tranquillisants, sédatifs, antihistaminiques, etc.).

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.

Troubles généraux.

Des nausées et vomissements peuvent fréquemment (environ 10 %) survenir au début du traitement mais deviennent sporadiques (1 - 10 %) ou rares (moins de 1 %) lors de la poursuite du traitement. Par ailleurs, vertiges, fatigue et somnolence peuvent apparaître de façon sporadique (1 - 10 %). Une transpiration accrue a également été rapportée.

Les vertiges et nausées sont minimisés en limitant l'effort physique chez le malade ambulant et, en cas de nécessité, peuvent être aisément maîtrisés par le fait de coucher le patient.

Affections gastro-intestinales.

Des diarrhées et des douleurs abdominales aspécifiques ont été rapportées.

Affections du système nerveux.

Maux de tête, sensations de relaxation, hallucinations, somnolence, nervosité, 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.

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.

Propriétés pharmacologiques:

PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES.

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

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

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.

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.

PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES.

On peut détecter la tilidine dans le sang 10 minutes après administration orale de 50 mg de la substance marquée au C¹⁴.

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. 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). 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.

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.

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.

Données pharmaceutiques:

Liste des excipients:

Valtran solution buvable en gouttes.

Edétate disodique — Ethanol — 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 — Ethylcellulose hydrique 30 % dispersible.

Incompatibilités:

Pas d'application.

Durée de conservation:

Durée de conservation dans le conditionnement d'origine:

Valtran solution buvable en gouttes: 3 ans.

Valtran Retard 50/4 mg comprimés à libération prolongée: 2 ans.

Valtran Retard 100/8 mg comprimés à libération prolongée: 18 mois.

Valtran Retard 150/12 mg comprimés à libération prolongée: 2 ans.

Précautions particulières de conservation:

Valtran solution buvable en gouttes: pas de précautions particulières de conservation.

Valtran Retard comprimés à libération prolongée: conserver à une température ne dépassant pas 25° C.

Nature et contenu de l'emballage:

Valtran solution buvable en gouttes: flacons contenant 10, 20 ou 60 ml de solution.

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation:

Pas d'exigences particulières.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

Pfizer s.a., Boulevard de laPlaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique.

Numéros d'autorisation de mise sur le marché:

Valtran solution buvable en gouttes: 241 IS 62 F 11.

Valtran Retard 50/4 comprimés à libération prolongée: 241 IS 63 F 3.

Valtran Retard 100/8 comprimés à libération prolongée: 241 IS 64 F 3.

Valtran Retard 150/12 comprimés à libération prolongée: 241 IS 65 F 3.

Statut légal de délivrance:

Sur prescription médicale.

Date de première autorisation/de renouvellement 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 renouvellement de l'autorisation:

Date de dernière mise à jour/approbation du RCP:

A. Date de dernière mise à jour du résumé des caractéristiques du produit:
11.2006.

B. Date de l'approbation du résumé des caractéristiques du produit: 28.05.2007.

Prix:

10 ml (CNK: 0097-170 / CNK-hosp.: 0720-680): € 3,58 (B) / 20 ml (CNK:0097-188 / CNK-hosp.: 0720-680): € 6,49 (B) / 60 ml (CNK: 1499-185 / CNK-hosp.: 0720-680): € 17,16 (B) / 30 comp. 50/4 mg (CNK: 1682-269 / CNK-hosp.: 0769-877): € 11,92 (B) / 30 comp. 100/8 mg (CNK: 1682-277 / CNK-hosp.: 0769-885): € 22,54 (B) / 30 comp. 150/12 mg (CNK: 1682-285 / CNK-hosp.: 0769-893): € 29,28 (B) / 60 comp. 50/4 mg (CNK: 2086-916 / CNK-hosp.: 0769-877): € 23,50 (B) / 60 comp. 100/8 mg (CNK: 2086-924 / CNK-hosp.: 0769-885): € 36,84 (B) / 60 comp. 150/12 mg (CNK: 2086-932 / CNK-hosp.: 0769-893): € 48,49 (B).

R/