



Les nouveaux antalgiques

Pr Frédéric Aubrun
Hôpitaux Nord
Hospices Civils de Lyon



Conflits d'intérêt:

Nordic pharma en 2013

Pr Frédéric Aubrun
Hôpitaux Nord
Hospices Civils de Lyon



Treatment of acute postoperative pain

Wu CL, Raja SN. 2011

New analgesic agents or techniques

- Sustained-release or extended-release formulations of conventional agents
- Extended-release local anaesthetics
- Extended-release epidural morphine
- Iontophoretic transdermal delivery of fentanyl
- Peripherally acting μ -opioid receptor antagonists
- Continuous infusions of local anaesthetics
- Complementary and alternative modalities

Extended-Release Epidural Morphine Delivery System (EREM)

- Microscopic spherical liposomes
- Nonconcentric vesicles surrounded by a lipid membrane and containing an aqueous chamber with morphine solution
- Reorganization of the lipid membrane leads to drug release in the epidural space



EREM Studies: Adverse Events*

- **Total hip arthroplasty**
 - Vomiting and pruritus significantly more common than placebo
 - 12.5% (opioid*) vs 0% (placebo) require opioid antagonist for respiratory depression, nausea, and somnolence
- **Lower abdominal surgery**
 - Pruritus and urinary retention significantly more common than morphine 5 mg
 - Pruritus was the most common reason that 12% (EREM) vs 4.5% (morphine) required opioid antagonist
- **Elective cesarean delivery**
 - Side effects were typical of opioid class*
 - No significant difference in any adverse event among treatment groups
 - Neurologic adverse events occurred in 6 EREM patients and 4 morphine patients (NS)

Carvalho B, et al. *Anesth Analg*. 2005;100:1150-1158.

Gambling D, et al. *Anesth Analg*. 2005;100:1065-1074.

Viscusi ER, et al. *Anesthesiology*. 2005;102:1014-1022.



Treatment of acute postoperative pain

WU CL, Raja SN. 2011

New analgesic agents or techniques

- Sustained-release or extended-release formulations of conventional agents
- Extended-release local anaesthetics
- Extended-release epidural morphine
- Iontophoretic transdermal delivery of fentanyl
- Peripherally acting μ -opioid receptor antagonists
- Continuous infusions of local anaesthetics
- Complementary and alternative modalities

USER FRIENDLY AUDIOVISUAL CUES

- Allows both the patient and the nurse to:
 - Confirm dose activation
 - Track the number of doses delivered
 - Monitor the system function

RECESSED DOSING BUTTON

- Guards against inadvertent dosing

10-MIN LOCKOUT MECHANISM

- Prevents overdosing

NON-INVASIVE

- No opportunities for needle sticks injuries, line infiltration or occlusion, or IV site infections

NO PROGRAMMING OR MIXING REQUIRED

- Minimizes risk of human error during setup

IONTOPHORESIS

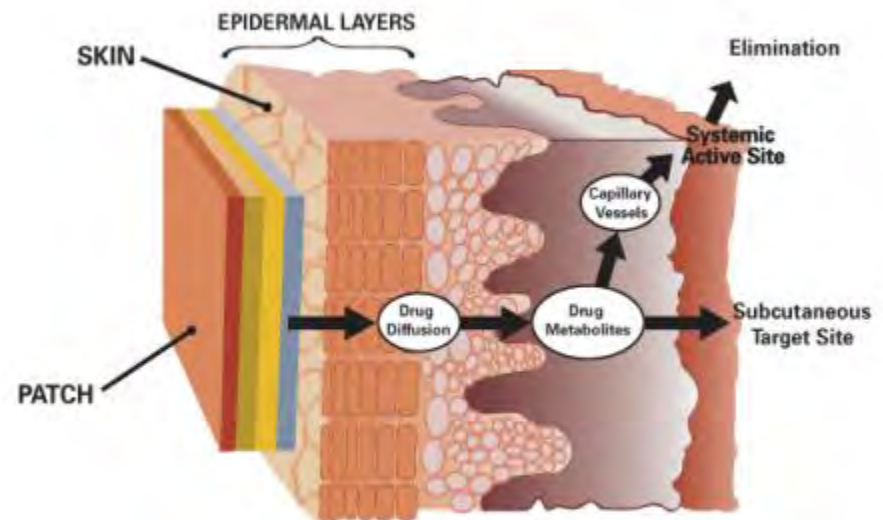
- Low, imperceptible electric field actively transports fentanyl into the bloodstream



Patient-controlled Transdermal System (PCTS) With Fentanyl

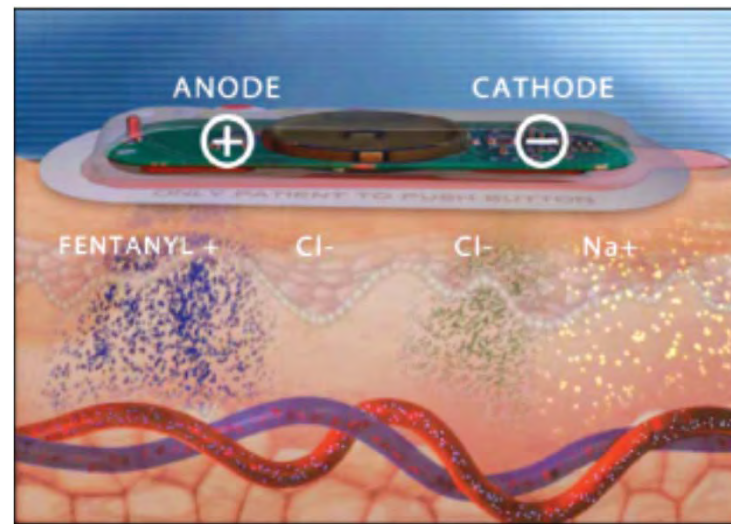


- Iontophoresis with electrotransport delivery technology
- Electrical repulsion of ionized drug particles



Iontophoretic Transdermal Delivery

Iontophoresis: generally imperceptible electrical field transports 40mcg fentanyl dose through intact skin and into the bloodstream



Transdermal delivery	Onset	Skin Depot	Patient-Controlled
Iontophoresis	Rapid	No	Yes
Passive Delivery	Slow	Yes	No



Treatment of acute postoperative pain

Wu CL, Raja SN. 2011

New analgesic agents or techniques

- Sustained-release or extended-release formulations of conventional agents
- Extended-release local anaesthetics
- Extended-release epidural morphine
- Iontophoretic transdermal delivery of fentanyl
- **Peripherally acting μ -opioid receptor antagonists**
- Continuous infusions of local anaesthetics
- Complementary and alternative modalities

Quel est l'opioïde idéal?

- Balance bénéfices-risques « favorable »: **absence d'iléus notamment après certaines chirurgies**
- Une galénique intéressante
- une synergie d'action avec des antalgiques non opioïdes
- Une hyperalgésie limitée
- Des métabolites inactifs
- Pas ou peu de risques chez un patient insuffisant rénal ou hépatique
- Pas de risque lié à un polymorphisme génétique
- Un coût raisonnable

Quel est l'opioïde idéal?

- Balance bénéfices-risques « favorable »
- Une galénique intéressante
- une synergie avec des analgésiques non opioïdes
- Une tolérance acceptable
- Des effets secondaires acceptables
- Pas de risque de dépendance
- Pas de risque de surdose
- Pas de risque de phénocène génétique
- Un coût raisonnable

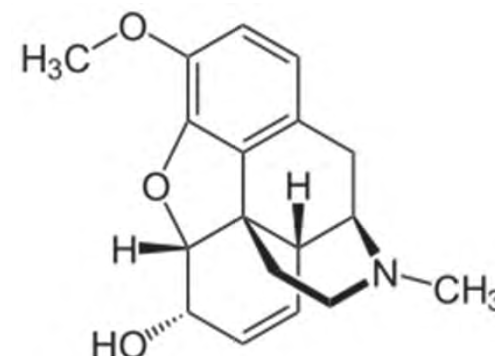
Il n'existe pas

....



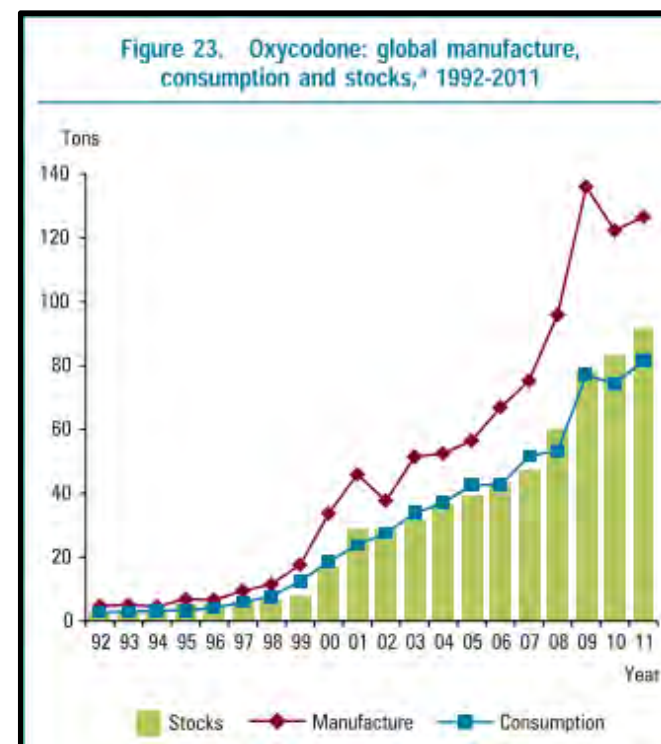
Oxycodone

Agoniste μ et κ



- Dérivé semi synthétique de la **thébaïne** en usage clinique depuis **1917**
- Apparaît sur le marché américain en **1939**
- Très utilisé en Finlande depuis **1960**
- La FDA autorise l'Oxycontin® en **1995**
- AMM en France pour l'Oxycontin® en **2000**
- Forte progression dans l'utilisation
- **galéniques disponibles**
 - Formes LI (5 à 20 mg)
 - Formes LP (5 à 120 mg)
 - Formes injectables (10 à 50 mg/mL)

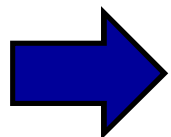
**Entre 1997 et 2006: Augmentation
des ventes d'oxycodone
aux USA de + 732%**



Oxycodone

- Dérivé semi synthétique de la **thébaïne** en usage clinique depuis **1917**
- Apparaît sur le marché américain en **1939**
- Très utilisé en Finlande depuis **1960**
- La FDA autorise l'Oxycontin® en **1995**
- AMM en France pour l'Oxycontin® en **2000**
- Forte progression dans l'utilisation
- **galéniques disponibles**
 - Formes LI (5 à 20 mg)
 - Formes LP (5 à 120 mg)
 - Formes injectables (10 à 50 mg/mL)

Traitement des douleurs sévères



qui ne peuvent être correctement traitées par des analgésiques opioïdes forts, en particulier les douleurs d'origine cancéreuse

Oxycodone

- Dérivé semi synthétique de la **thébaïne** en usage clinique depuis 1917



Avis sur le chlorhydrate d'oxycodone de sept 2012

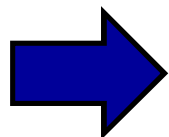
Avis favorable au remboursement dans
les douleurs sévères d'origine cancéreuse,
les douleurs aiguës sévères et les douleurs neuropathiques

Dans les douleurs sévères d'origine cancéreuses, les douleurs neuropathiques et les douleurs aiguës sévères,
l'intérêt clinique de ces spécialités est établi.

Le rapport efficacité/effets indésirables de l'oxycodone est similaire à celui de la morphine

- Formes injectables (10 à 50 mg/mL)

Traitement des douleurs sévères



**qui ne peuvent être correctement traitées par des
analgésiques opioïdes forts, en particulier les douleurs
d'origine cancéreuse**

Coefficients de conversion des principaux opioïdes de palier 2 et 3 de l'OMS

DCI	Coef.de conversion	Équivalence de dose de morphine orale
Codéine	1/6	60 mg de codéine = 10 mg de morphine
Dihydrocodéine	1/3	60 mg de D-codéine = 20 mg de morphine
Dextropropoxyphène	1/6	60 mg de dextropropoxyphène = 10 mg morph.
Tramadol	1/5 à 1/6	50 à 60 mg de tramadol = 10 mg de morphine
Péthidine	1/5	50 mg de péthidine = 10 mg de morphine
Fentanyl transdermique	variable	25 µg/h de Durogésic # 60 mg de morphine
Buprénorphine sublinguale	30	0,2 mg de buprénorphine _{sl} = 6 mg de morphine
Nalbuphine sous-cutanée	2	5 mg de nalbuphine _{sc} = 10 mg de morphine
Hydromorphone	7,5	4 mg d'hydromorphone = 30 mg de morphine
Oxycodone	2	5 mg d'oxycodone = 10 mg de morphine
Méthadone	3-4/10	1 mg méthadone = 3-4 mg morphine si dose ≤ 90 mg morphine orale ou = 10 mg si dose équivalente > 90 mg
Morphine intraveineuse (IV)	3	1 mg de morphine _{iv} = 3 mg de morphine PO
Morphine sous-cutanée (SC)	2	1 mg de morphine _{sc} = 2 mg de morphine PO

**Certains calculs de conversion peuvent varier
d'une source bibliographique à l'autre et demeurent donc empiriques**

Cod

Par rapport à la morphine:

Meilleure biodisponibilité de la voie orale: 60 à 80% vs 30%
(moindre effet de premier passage hépatique)

Moindre variabilité PK

Codéine

Dihydrocodéine

1/3

60 mg de D-codéine = 20 mg de morphine

Dextroprop

Tramadol

Péthidine

Fentanyl

Buprénor

Nalbuphin

Hydromor

Oxycodone peros et par voie parentérale:

10 mg voie orale = 5 mg voie IV = 5 mg voie SC

Oxycodone IV vs morphine IV

Ratio 1/2: 10 mg d'oxycodone = 20 mg de morphine

Oxycodone

2

5 mg d'oxycodone = 10 mg de morphine

Méthadone

3-4/10

1 mg méthadone = 3-4 mg morphine si dose ≤ 90 mg morphine orale ou = 10 mg si dose équivalente > 90 mg

Morphine intraveineuse (IV)

3

1 mg de morphine IV = 3 mg de morphine PO

Morphine sous-cutanée (SC)

2

de morphine SC = 2 mg de morphine PO

**Certains calculs de conversion peuvent varier
d'une source bibliographique à l'autre et demeurent donc empiriques**

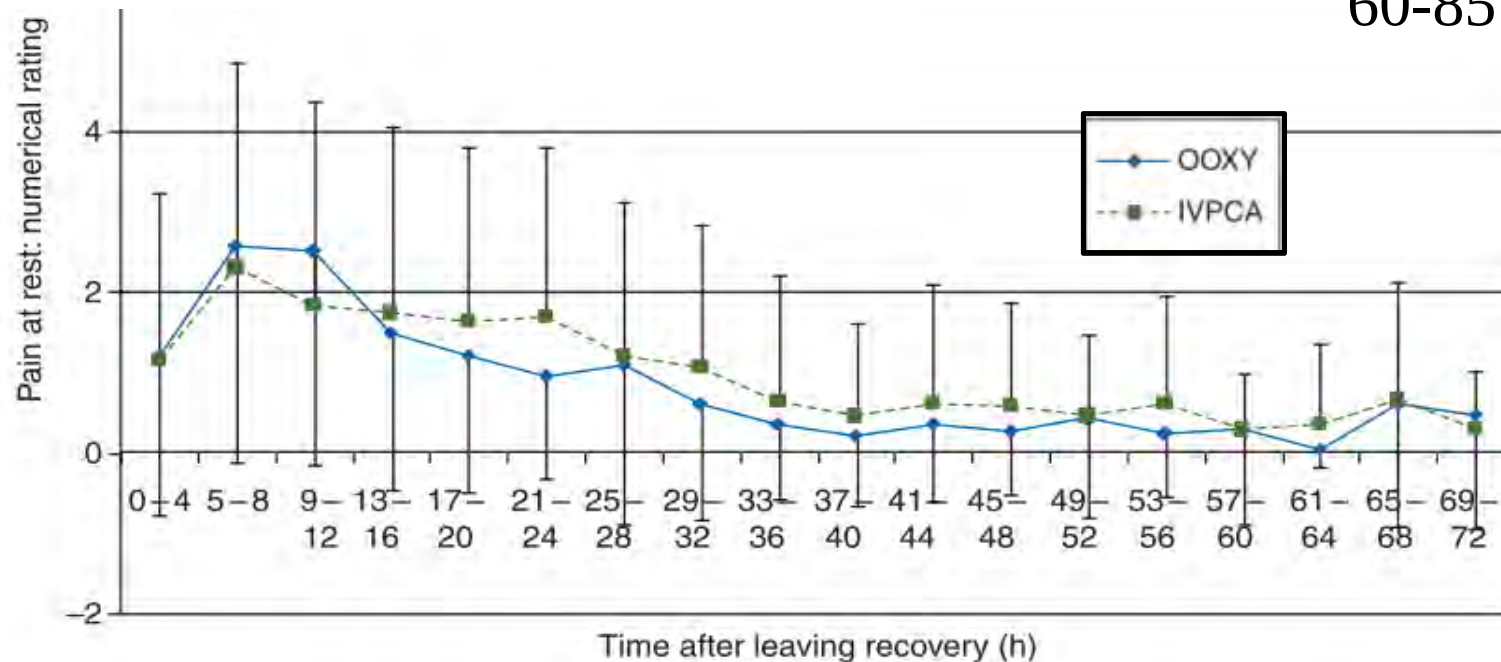
Oxycodone versus Morphine

	Chirurgie	Oxycodone / control	Résultats	Conclusion
Silvasti 1998	N = 50 sein, rachis	PCA morphine vs PCA oxycodone, 24h	NS	PCA oxy = PCA morphine Agents équivalents
Kalso 1991	N = 39 abdominal	Bolus 0,05 mg/kg, 2h	Analgésie plus rapide et plus longue avec moins d'oxycodone	IV oxy > IV morph Analgésie plus rapide Moins de sédation
Davis 2006	N = 93 Césarienne	Oxycodone paracétamol oral vs PCA morphine	Moins douleur à 6 et 24h, moins NVPO à H6	Oxy + paracétamol PO > PCA morphine Meilleure tolérance
Lenz 2009	N = 99; hystérectomie	PCA morphine vs PCA oxycodone, 24h	Moins oxy, moins sédation, analgésie + pdt 1 h	PCA oxy > PCA morphine Oxycodone: + puissante
Rothwell 2011	N = 110, PTH	Oxycodone LP et LI vs PCA morphine	Analgésie et dose similaire ; moins NVPO si oxy, moins cher	Oxy orale = PCA morphine Efficacité comparable pour un plus faible coût
Pedersen 2013	N = 44, lithotomie	Morphine IV vs oxycodone IV, 4h	Efficacité et dose similaires, moins de NVPO avec morphine	Oxycodone IV < morphine IV (nausées ++)
Ruetzler 2013	N = 51, chirurgie cardiaque	Oxycodone + naloxone versus PCA morphine	Moins d'oxycodone ; analgésie NS	Oxy PO > PCA morphine Scores de douleur identiques
Richard 2013	N = 522 hallux valgus	MoxDuo vs oxy vs morphine orale	MoxDuo > oxy = morphine	Oxy orale = morphine orale Efficacité analgésique comparable

Oxycodone orale vs PCA iv

Rothwell MP. BJA 2011 106 865

60-85 ans

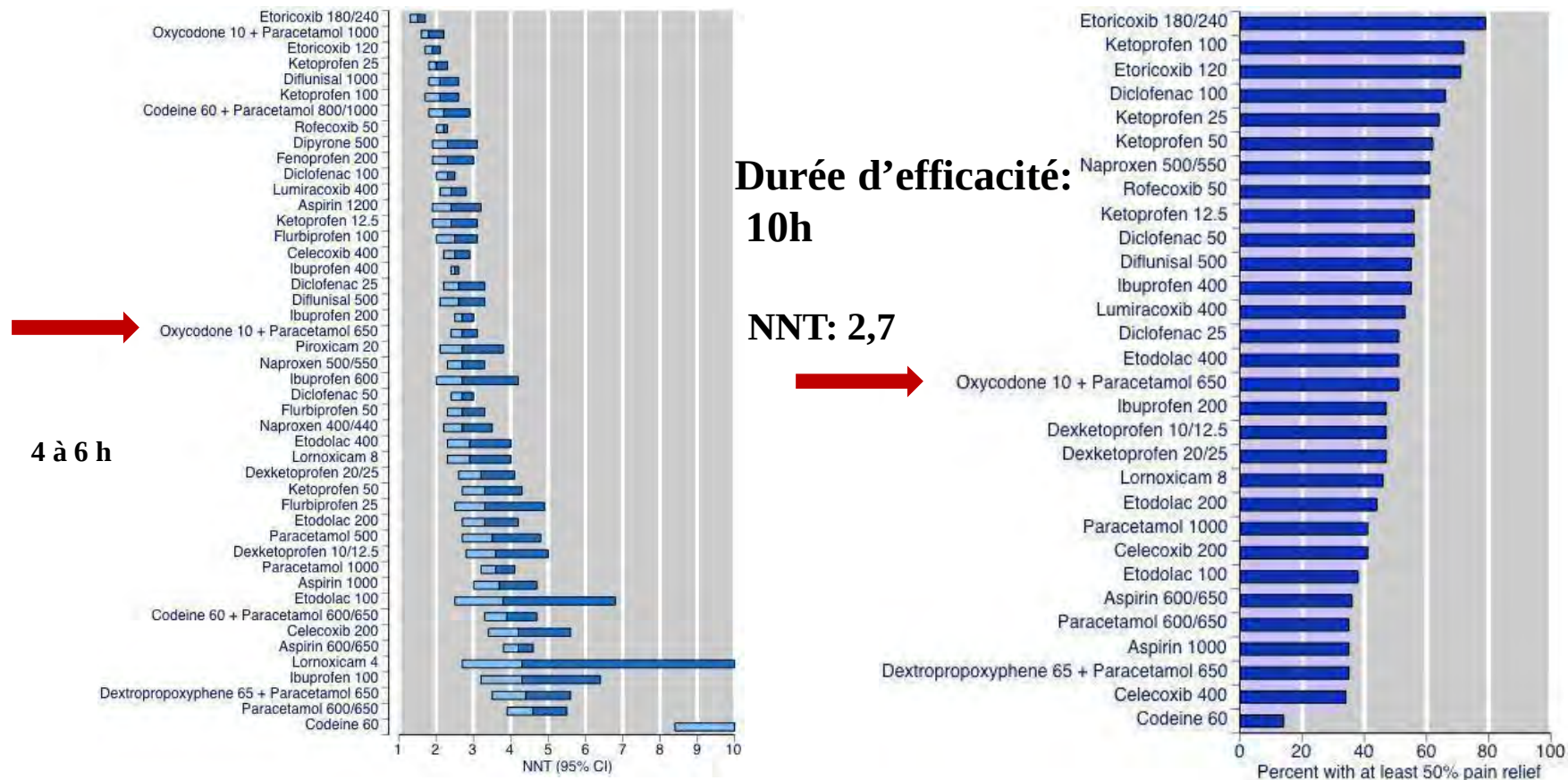


PTH (n=110); oxycodone orale vs PCA morphine iv
Efficacité similaire; moins de NVPO; moins cher

Oral analgesia with OOXY after THR offers non-inferior analgesia to IVPCA and may offer some logistical and cost advantages.



Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults



Longue durée d'action (≥ 8 heures) rapportée pour l'étoricoxib 120 mg, le diflunisal 500 mg, **l'oxycodone 10 mg + paracétamol 650 mg**, le naproxène 500/550 mg et le célécoxib 400 mg.

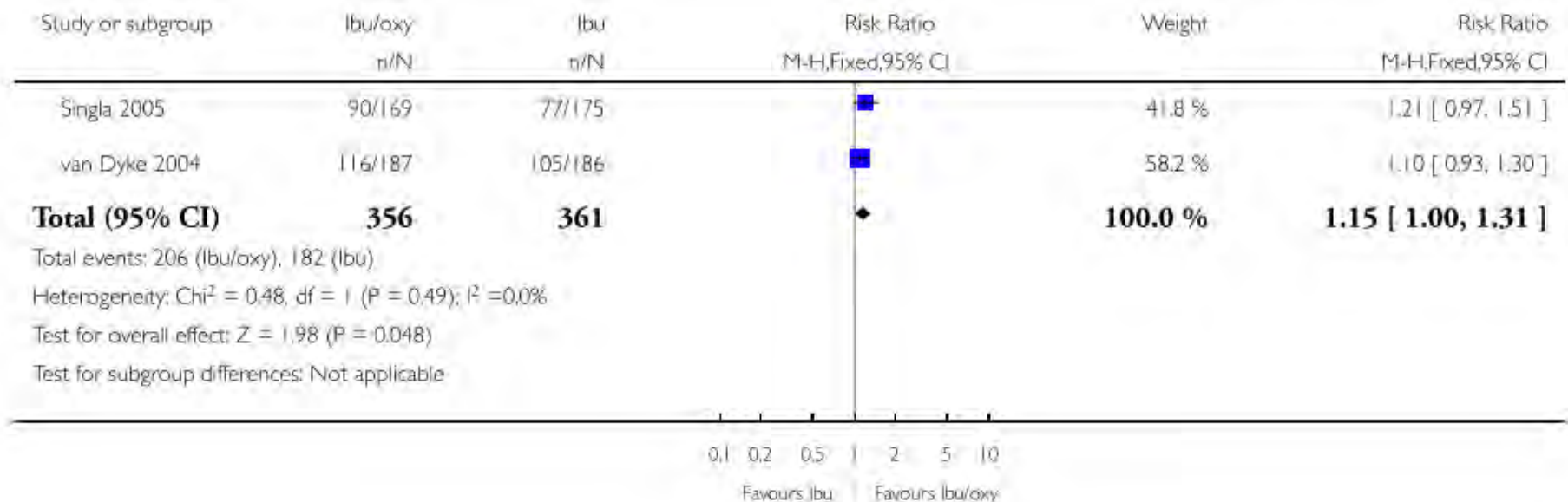


THE COCHRANE LIBRARY

Independent high-quality evidence for health care decision making

Oxycodone + Ibuprofène

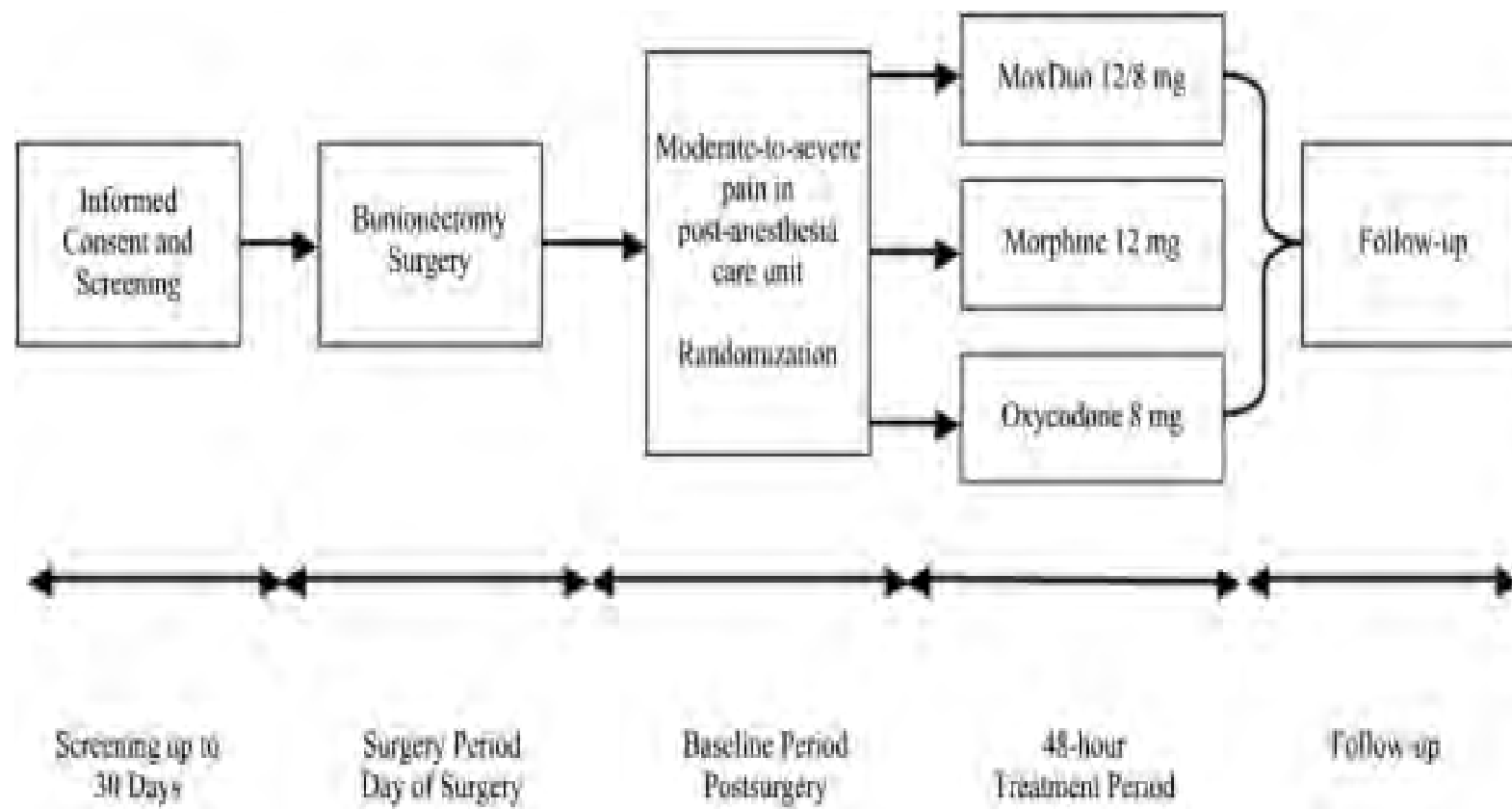
Derry S. Cochrane 2013



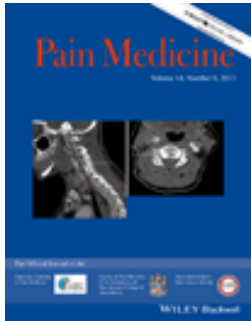
Association (**Ibuprofène 400 mgr + oxycodone 5 mg**)
Efficacité supérieure à celle de l'oxycodone seule (avec
une plus longue durée d'analgésie)
Efficacité comparable à celle de l'ibuprofène seule avec
Toutefois moins de recours à une analgésie de secours



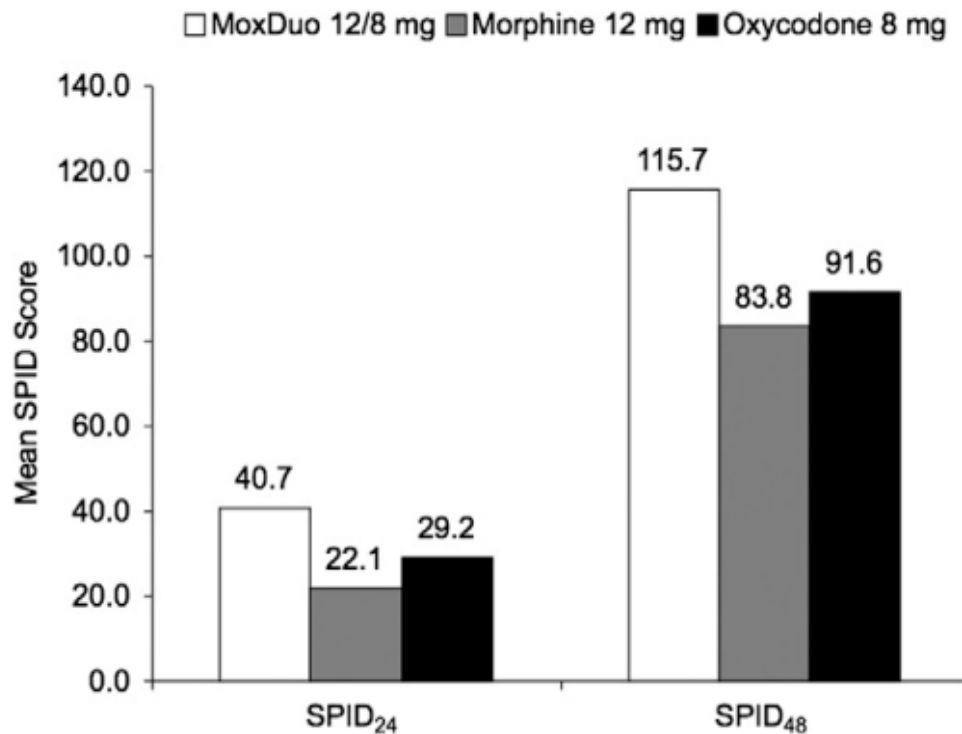
A Phase 3, Randomized, Double-Blind Comparison of Analgesic Efficacy and Tolerability of Q8003 vs Oxycodone or Morphine for Moderate-to-Severe Postoperative Pain Following Bunionectomy Surgery



Patricia Richards, 2013



MoxDuo: oxycodone + morphine *Efficacité*



MoxDuo 12/8 mg
Versus morphine (12 mg)
Versus oxycodone (8 mg)

Hallux valgus (522 patients)
Suivi de 48 heures
Analgésie de Secours:
Ibuprofène

Association > traitement seul



MoxDuo: oxycodone + morphine *Tolérance*

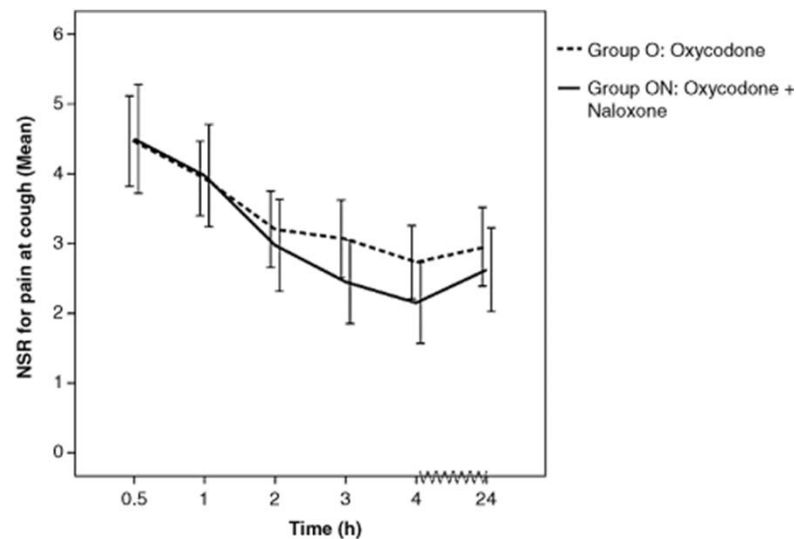
	Q8003 12 mg/8 mg (N = 171)	Morphine 12 mg (N = 176)	Oxycodone 8 mg (N = 175)
Any TEAE	152 (88.9)	111 (63.1)	122 (69.7)
Any severe TEAE	15 (8.8)	12 (6.8)	10 (5.7)
Any AE leading to discontinuation	7 (4.1)	4 (2.3)	6 (3.4)
Any SAE	0	1 (0.6)	0
Moderate-to-severe events	70 (40.9)	51 (29.0)	45 (25.7)
Nausea	36 (21.1)	31 (17.6)	23 (13.1)
Vomiting	38 (22.2)	23 (13.1)	13 (7.4)
Dizziness	10 (5.8)	5 (2.8)	7 (4.0)
Headache	8 (4.7)	17 (9.7)	5 (2.9)
Pruritus	9 (5.3)	1 (0.6)	3 (1.7)
Constipation	4 (2.3)	0	0
Somnolence	3 (1.8)	2 (1.1)	2 (1.1)

Moins bonne tolérance

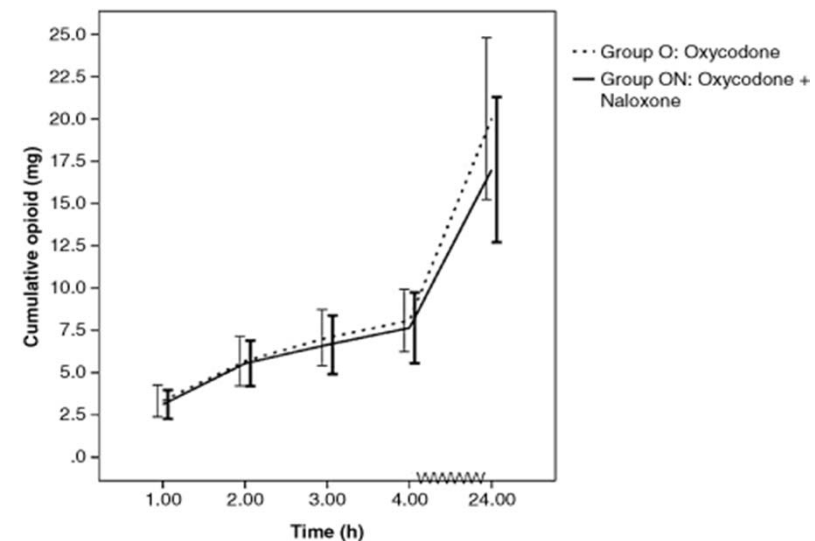


A comparison of oxycodone prolonged-release vs. oxycodone + naloxone prolonged-release after laparoscopic hysterectomy

M. COMELON¹, K. WISLOEFF-AASE¹, J. RAEDER^{1,2}, T. DRAEGNI³, H. UNDERSRUD⁴, E. QVIGSTAD^{2,5}, C. E. BJERKELUND¹ and H. LENZ¹ **oxycodone LP vs oxycodone + naloxone preop puis pendant 3j**



NRS = numerical rating scale for pain. Error bars: 95% confidence interval.



Error bars: 95% confidence interval.

Addition of naloxone to **oxycodone** PR tablets in a **pain** regimen

administered twice daily the first three post-operative days

had no significant clinical effects on **constipation** or other variables

during the first week after hysterectomy

Place de l'oxycodone ?

- Alternative à la morphine: **rotation**

Changement du type d'opioïde utilisé pour répondre à un **déficit d'efficacité** ou un **excès d'effets secondaires**

- Intérêt de la **voie orale** car biodisponibilité au moins deux fois plus élevée que celle de la morphine
- Associations avec des ANM: **paracétamol, AINS** mais études complémentaires nécessaires
- **Voies alternatives** à développer ?

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**PALEXIA LP** (tapentadol), antalgique opioïde**Agoniste μ ,
inhibiteur recapture NA**

Intérêt clinique faible dans le traitement des douleurs chroniques sévères de l'adulte d'origine cancéreuse ne pouvant être correctement traitées que par antalgiques opioïdes
Intérêt clinique insuffisant dans le traitement de ces douleurs chroniques sévères d'origine non cancéreuse ne pouvant être correctement traitées que par antalgiques opioïdes

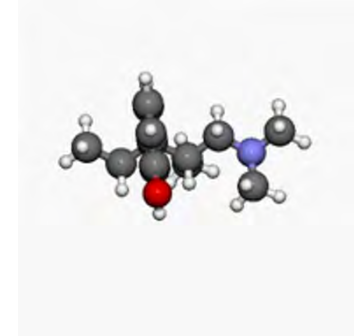
L'essentiel

- ▶ PALEXIA LP a l'AMM dans le traitement des douleurs chroniques sévères de l'adulte, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes.
- ▶ Dans les douleurs chroniques sévères d'origine cancéreuse, la supériorité de PALEXIA LP par rapport au placebo et sa non-infériorité par rapport à des doses faibles d'oxycodone LP ont été démontrées avec une faible quantité d'effet et sur des périodes courtes.
- ▶ Dans les douleurs chroniques sévères d'origine non cancéreuse, la supériorité de PALEXIA LP par rapport au placebo a été cliniquement faible.

Apparaît sur le marché américain en 2009
La FDA l'autorise en 2011; AMM en France en 2014
Forme disponible à LP (50 à 250 mg)

Tapentadol - Mécanisme d'action

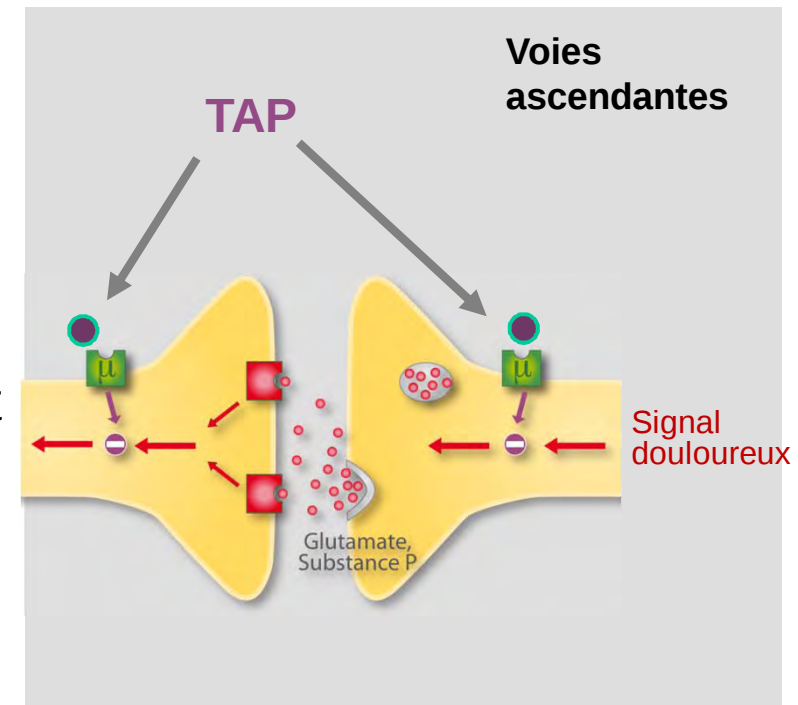
MOR – Agoniste des récepteurs μ -opioïdes



► La transmission de la douleur par les voies ascendantes est bloquée au niveau des récepteurs μ -opioïdes (MOR)

► Le Tapentadol se fixe sélectivement sur les récepteurs μ -opioïdes et ainsi:

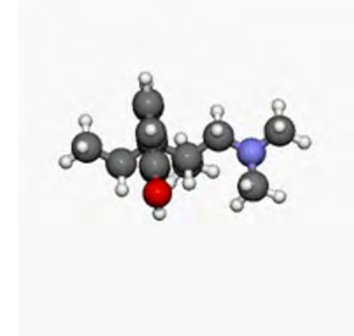
- Bloque la transmission de la douleur au niveau pré-synaptique
- Bloque la transmission de la douleur au niveau post-synaptique



Diminution du signal douloureux ascendant

Tapentadol - Mécanisme d'action

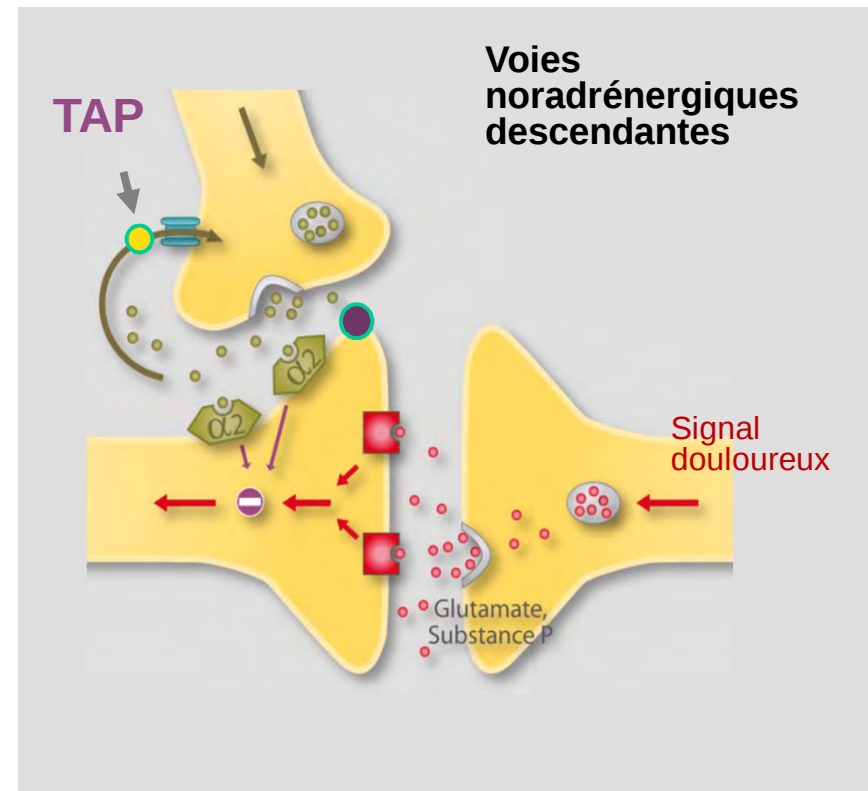
NRI – inhibition de la recapture de la Noradrénaline



- **Le Tapentadol se fixe sur le transporteur de la noradrénaline (NA) :**

- Empêche la recapture de la noradrénaline
- La noradrénaline reste plus longtemps dans la fente synaptique
- L'inhibition physiologique de la douleur via les voies descendantes est amplifiée

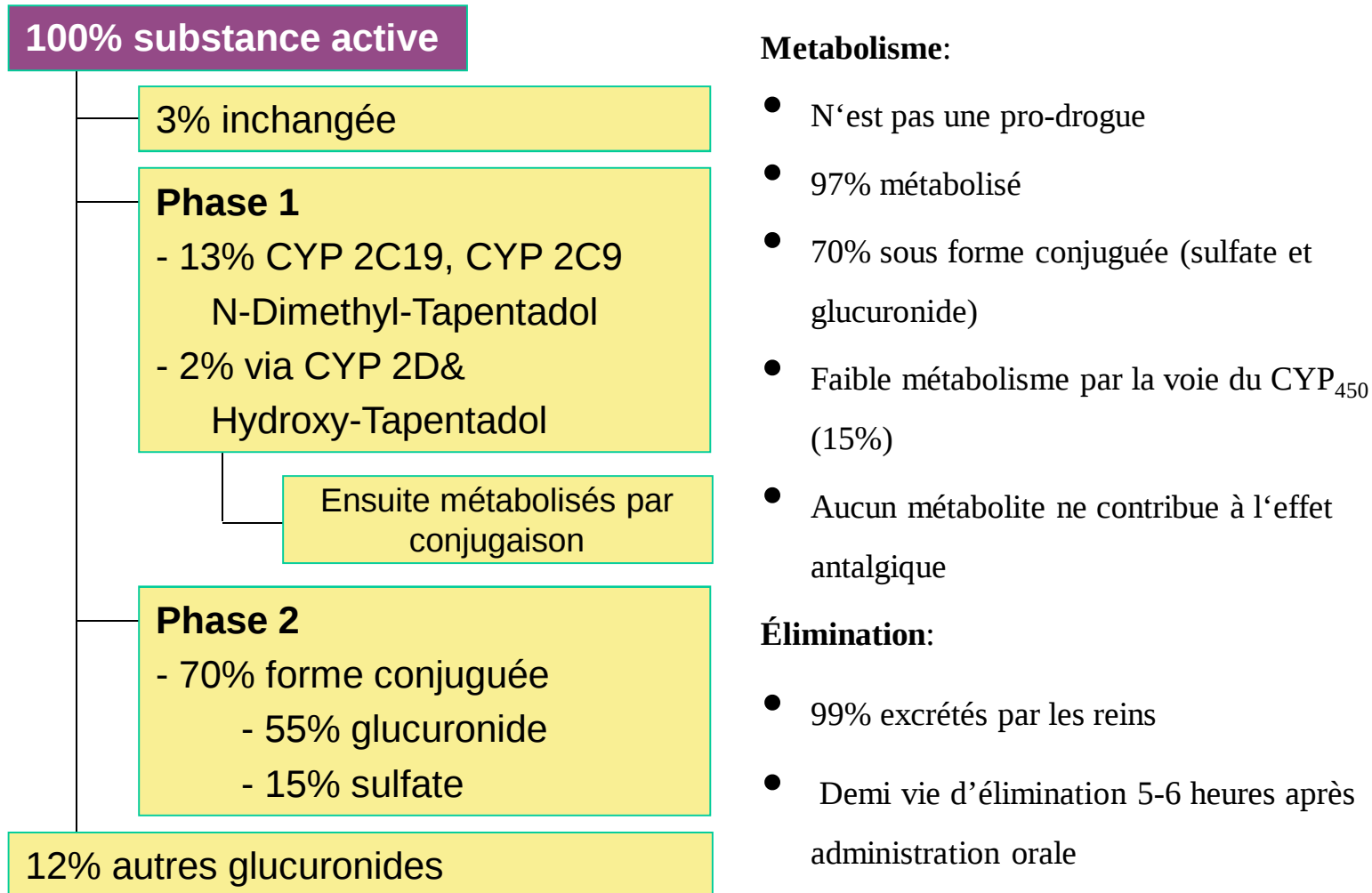
➔ **Renforcement du contrôle descendant de la douleur**



	Tramadol	Tapentadol
Mode d'action Activité sérotoninergique	Agoniste faible récepteurs μ et inhibition recapture sérotonine (5 fois plus élevée que celle du tapentadol) et noradrénaline significative	Agoniste faible récepteurs μ affinité identique à celle du M1 + inhibition recapture noradrénaline (++) et sérotonine (+) et inhibition récepteurs muscariniques faible
Puissance d'action	peu élevée : palier 2	Plus élevée que celle du tramadol : palier 3
T max / $\frac{1}{2}$ vie β Métabolisme	2 heures / 5 à 7 heures Hépatique (O- desméthyltramadol à efficacité analgésique) Cytochrome P2D6 et P3A4	1,2 heures / 4,9 heures Hépatique (glucuro- sulfoconjugaison) Cytochromes : métabolisme faible

Tapentadol - Pharmacocinétique

Métabolisme

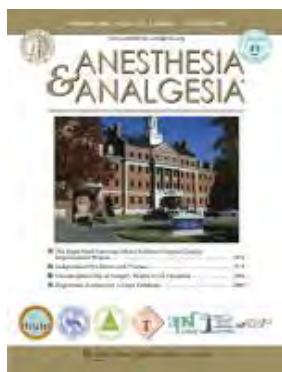




Cost-effectiveness analysis of tapentadol immediate release for the treatment of acute pain Kwong WJ et al. 2010

Tapentadol IR vs Oxycodone IR

- **Tapentadol** IR was associated with a greater mean number of treatment days with $\geq 30\%$ improvement in **pain** intensity without opioid-related AEs compared with oxycodone IR and a greater mean number of **QALDs** (surgical **pain**: 1.73 vs 1.68; nonsurgical **pain**: 6.03 vs 4.92).
- The results of this model suggest that at doses providing comparable analgesia, **tapentadol** IR is a cost-effective alternative to oxycodone IR for the treatment of acute surgical and nonsurgical **pain**



Single dose analgesic efficacy of **tapentadol** in postsurgical dental **pain**: the results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study

Table 1. Demographic and Baseline Characteristics

Variable	Tapentadol HCl					Morphine sulfate	Ibuprofen	Placebo	P
	25 mg n = 49	50 mg n = 50	75 mg n = 50	100 mg n = 48	200 mg n = 50	60 mg n = 51	400 mg n = 51	n = 51	
Mean age (SD), yr	23.6 (5.3)	23.3 (5.4)	22.7 (4.5)	23.2 (3.9)	23.8 (4.8)	23.0 (4.3)	23.1 (5.1)	23.6 (4.2)	0.952*
Sex, %									
Male	43	40	50	60	42	41	53	47	0.423†
Female	57	60	50	40	58	59	47	53	
Race, %									
White	69	70	70	71	62	43	61	63	0.357†
Black	6	6	8	8	8	12	2	6	
Other	25	24	22	22	30	45	37	31	
Mean BMI (SD), kg/m ²	25.7 (6.0)	26.3 (6.0)	27.9 (5.8)	26.2 (4.6)	25.8 (4.3)	26.4 (6.8)	25.7 (4.4)	26.6 (5.4)	0.526*
Baseline pain intensity, %									
Moderate	63	58	52	62	54	51	55	51	0.848†
Severe	37	42	48	38	46	49	45	49	
Mean baseline VAS scores (SD), mm	71.2 (11.1)	70.0 (11.4)	71.1 (12.0)	71.8 (11.4)	74.0 (12.1)	75.8 (10.7)	70.6 (13.6)	72.7 (12.9)	0.248*

SD = standard deviation; BMI = body mass index; VAS = visual analog scale.
 * Two-way analysis of variance with factors for treatment and center.
 † Cochran-Mantel-Haenszel test, adjusting for center.

Kleinert et al.

Table 2. Efficacy End Point Results

Efficacité

Variable	Tapentadol HCl					Morphine sulfate	Ibuprofen	Placebo
	25 mg n = 49	50 mg n = 50	75 mg n = 50	100 mg n = 48	200 mg n = 50	60 mg n = 51	400 mg n = 51	
TOTPAR-8	6.3 (8.4)	7.9 (8.1)*	9.7 (8.5)†‡	11.6 (8.2)†§	15.3 (7.5)†§	13.8 (10.3)†§	17.9 (9.9)†§	4.7 (7.3)
TOTPAR-4	2.6 (3.5)	3.7 (3.6)	4.3 (3.7)	5.2 (3.7)¶	7.1 (3.5)¶	5.8 (4.6)¶	8.2 (4.6)¶	2.0 (2.9)
SPID-4	0.6 (2.3)	1.2 (2.9)	1.4 (2.9)	2.0 (3.0)¶	3.5 (2.7)¶	3.0 (3.4)¶	4.1 (3.6)¶	0.5 (2.5)
SPID-8	1.6 (5.3)	2.7 (6.5)	3.0 (6.4)	4.4 (6.6)¶	7.1 (6.0)¶	7.3 (7.7)¶	8.5 (7.3)¶	1.2 (5.9)
SPRID-4	3.3 (5.4)	4.9 (6.2)	5.7 (6.2)¶	7.2 (6.4)¶	10.6 (5.7)¶	8.9 (7.8)¶	12.3 (7.8)¶	2.5 (5.1)
SPRID-8	7.9 (13.0)	10.6 (13.8)	12.6 (14.3)¶	15.9 (4.2)¶	22.5 (12.7)¶	21.1 (17.6)¶	26.2 (16.5)¶	5.9 (12.5)
PPR	1.2 (1.4)	1.5 (1.4)¶	1.7 (1.3)¶	2.2 (1.3)¶	2.8 (1.0)¶	2.3 (1.6)¶	2.8 (1.5)¶	0.9 (1.2)
PPID	0.6 (0.8)	0.7 (1.0)	0.8 (0.8)	1.0 (1.0)	1.4 (0.8)¶	1.3 (1.1)¶	1.5 (1.0)¶	0.6 (0.9)
Percentage of patients experiencing 50% pain relief	32.7	46.0¶	46.0¶	64.6¶	87.8¶	64.7¶	76.5¶	25.5

Scores are expressed as mean (standard deviation).

TOTPAR-8 = mean total pain relief over 8 h; TOTPAR-4 = mean total pain relief over 4 h; SPID = sum of pain intensity difference (at 4 and 8 h); SPRID = summed pain relief intensity difference (at 4 and 8 h); PPR = peak pain relief; PPID = peak pain intensity difference.

* $P \leq 0.05$ versus placebo using a post hoc nonparametric analysis.

† $P \leq 0.05$ versus placebo using a parametric analysis.

‡ $P \leq 0.001$ versus placebo using a post hoc nonparametric analysis.

§ $P \leq 0.001$ versus placebo using a parametric analysis.

¶ $P \leq 0.05$ versus placebo.

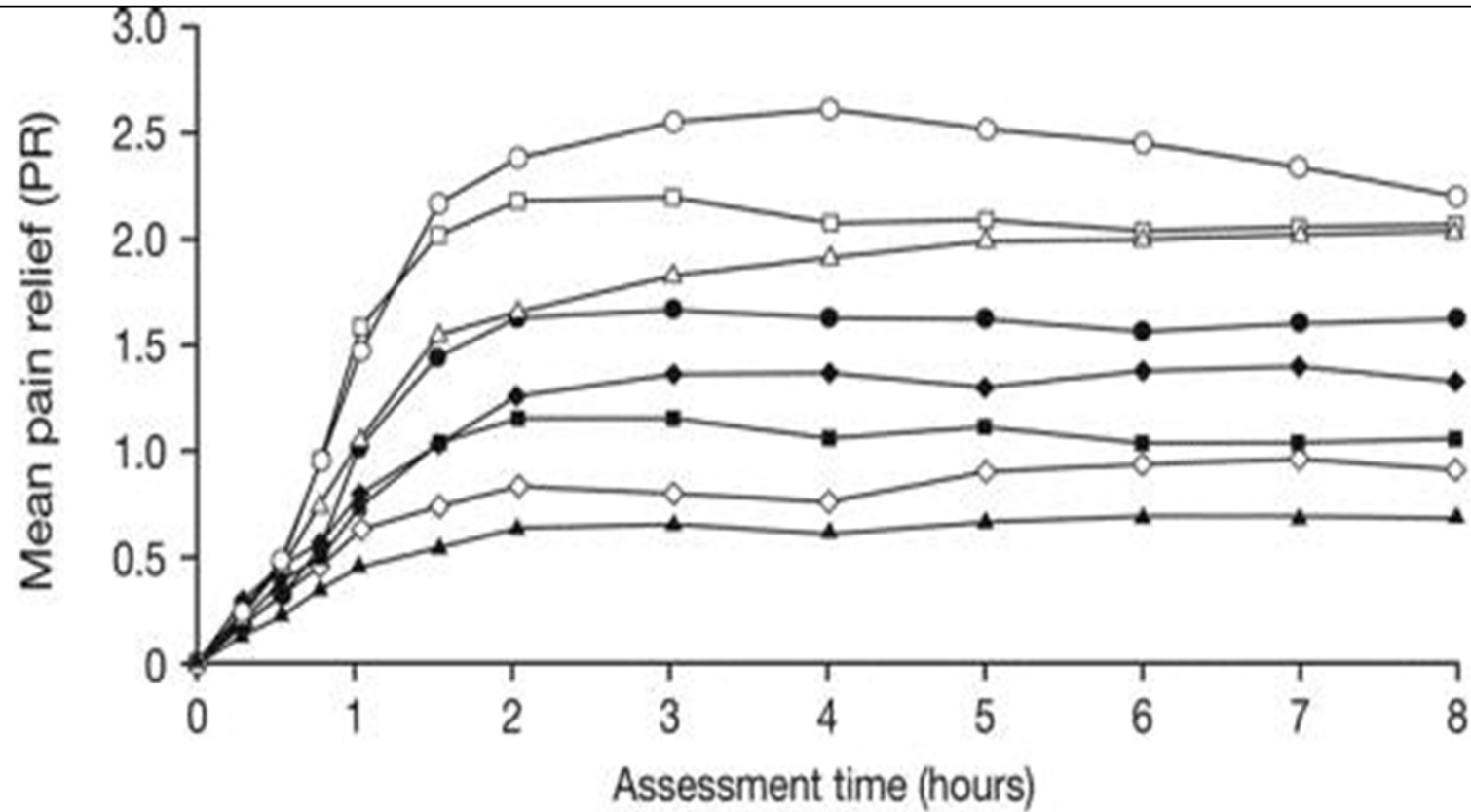
‡ $P \leq 0.001$ versus placebo using the Fisher least significant difference test.

Table 3. Time-to-Event Variables

Median time to: (h)	Tapentadol HCl					Morphine sulfate	Ibuprofen	Placebo
	25 mg	50 mg	75 mg	100 mg	200 mg	60 mg	400 mg	
Peak pain relief	6.0	3.5	3.0*	1.9†	2.0†	4.0*	1.9†	8.0
Perceptible pain relief	1.7	1.0	0.8†	0.9†	0.7†	0.8*	0.8†	8.0
Meaningful pain relief	8.0	8.0*	8.0*	3.9†	1.5†	2.6†	1.5†	8.0
Onset of analgesia	8.0	8.0†	8.0†	1.6†	0.7†	1.2†	0.9†	8.0
50% pain relief	8.0	8.0*	8.0*	2.0†	1.5†	3.0†	1.5†	8.0
First dose of rescue medication	2.3	3.1*	4.0*	4.0†	>8.0†	>8.0†	7.8†	1.6

* $P < 0.05$ versus placebo.

† $P \leq 0.001$ versus placebo.



- Tapentadol HCl 25 mg (N = 49)
- Tapentadol HCl 50 mg (N = 50)
- Tapentadol HCl 75 mg (N = 50)
- Tapentadol HCl 100 mg (N = 48)
- Tapentadol HCl 200 mg (N = 49)
- Morphine sulfate 60 mg (N = 51)
- Ibuprofen 400 mg (N = 51)
- Placebo (N = 51)

Table 4. Adverse Events Reported by $\geq 5\%$ of Patients in Any Treatment Group

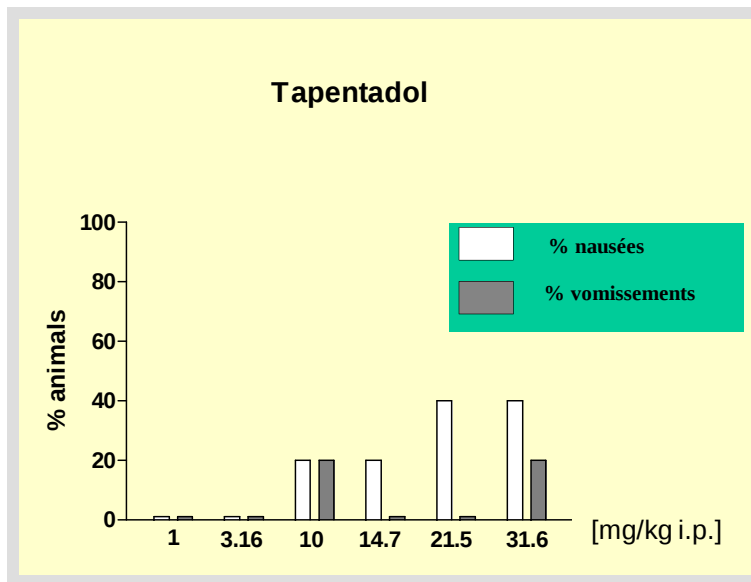
Adverse event, <i>n</i> (%)	Tapentadol HCl					Morphine sulfate	Ibuprofen	Placebo
	25 mg <i>n</i> = 49	50 mg <i>n</i> = 50	75 mg <i>n</i> = 50	100 mg <i>n</i> = 48	200 mg <i>n</i> = 50	60 mg <i>n</i> = 51	400 mg <i>n</i> = 51	<i>n</i> = 51
Dizziness	10 (20)	12 (24)	13 (26)	18 (38)	30 (60)	30 (59)	6 (12)	7 (14)
Nausea	5 (10)	11 (22)	8 (16)	5 (10)	25 (50)	31 (61)	1 (2)	1 (2)
Vomiting	1 (2)	5 (10)	3 (6)	3 (6)	18 (36)	30 (59)	1 (2)	1 (2)
Somnolence	2 (4)	3 (6)	6 (12)	9 (19)	13 (26)	8 (16)	5 (10)	1 (2)
Respiratory depression*	7 (14)	8 (16)	6 (12)	3 (6)	6 (12)	3 (6)	5 (10)	4 (8)
Headache	4 (8)	7 (14)	4 (8)	2 (4)	4 (8)	7 (14)	2 (4)	7 (14)
Hyperhidrosis	1 (2)	2 (4)	2 (4)	0 (0)	8 (16)	3 (6)	0 (0)	0 (0)
Bradycardia	2 (4)	4 (8)	3 (6)	0 (0)	2 (4)	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Hypertension	2 (4)	1 (2)	2 (4)	3 (6)	1 (2)	2 (4)	0 (0)	1 (2)
Fatigue	1 (2)	0 (0)	3 (6)	1 (2)	3 (6)	2 (4)	0 (0)	1 (2)
Tremor	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	3 (6)	3 (6)	1 (2)	2 (4)
Feeling hot	1 (2)	3 (6)	0 (0)	1 (2)	3 (6)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Ear pain	2 (4)	0 (0)	3 (6)	2 (4)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Asthenia	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	4 (8)	1 (2)	0 (0)
Feeling abnormal	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	3 (6)	2 (4)	1 (2)	0 (0)
Anxiety	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	3 (6)	1 (2)	0 (0)	1 (2)
Pharyngolaryngeal pain	1 (2)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	3 (6)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
Muscular weakness	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	3 (6)	0 (0)	0 (0)
Pruritus	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	3 (6)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Upper abdominal pain	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	3 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

* Respiratory depression was defined as oxygen saturation $< 90\%$ for any length of time based on pulse oximetry. All cases could be attributed to technical failure of the pulse oximetry device (e.g., improper fit or fingertip probe).

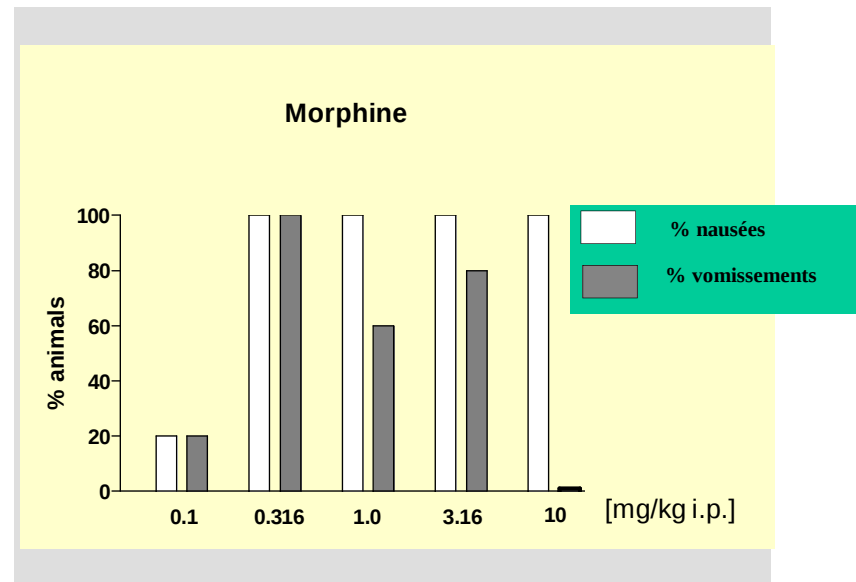
Modèles précliniques- Tolérance

Potentiel émétique du Tapentadol et de la morphine (chez le furet)

Tapentadol



Morphine



Le potentiel émétique du Tapentadol est significativement plus faible avec le Tapentadol comparativement à la morphine à doses equianalgésiques

Synthèse sur le tapentadol

- Puissance d'action **intermédiaire** entre celle du tramadol et celle de la morphine
- Mécanisme d'action potentiellement intéressant en cas de **douleur neuropathique**
- Efficacité comparable à celle de l'oxycodone et de la morphine (**alternative possible**)
- Meilleure **tolérance** (digestive) que la morphine.
- Pas d'AMM en postopératoire pour le moment



Treatment of acute postoperative pain

WU CL, Raja SN. 2011

New analgesic agents or techniques

- Sustained-release or extended-release formulations of conventional agents
- Extended-release local anaesthetics
- Extended-release epidural morphine
- Iontophoretic transdermal delivery of fentanyl
- Peripherally acting μ -opioid receptor antagonists
- Continuous infusions of local anaesthetics
- Complementary and alternative modalities

CLOROTEKAL® Chloroprocaine 10 mg/ml



Anesthésique local de type **ester**⁽¹⁾
Solution injectable **isobare** à 10 mg/ml (50 mg pour 5 ml)⁽¹⁾

Indication⁽¹⁾

Anesthésie intrathécale chez l'adulte avant intervention chirurgicale programmée ne devant pas excéder 40 minutes

Recommandations posologiques chez l'adulte⁽¹⁾

La durée d'action est dose-dépendante

	ml	mg	Durée d'action moyenne (minutes)
Niveau du bloc sensitif requis T10	4	40	80
	5	50	100

La dose maximale recommandée est de 50 mg (= 5 ml)

BARITEKAL® Prilocaine 20 mg/ml



Anesthésique local de type **amide**⁽²⁾
Solution injectable **hyperbare** à 20 mg/ml (100 mg pour 5 ml)⁽²⁾

Indication⁽²⁾

Anesthésie intrathécale chez l'adulte avant intervention chirurgicale de courte durée

Recommandations posologiques chez l'adulte⁽²⁾

La durée d'action est dose-dépendante

	ml	mg	Durée d'action moyenne (minutes)
Niveau du bloc sensitif requis T10	2	40	Approximativement 100
	3	60	130

La dose maximale recommandée est de 80 mg (= 4 ml)

Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr

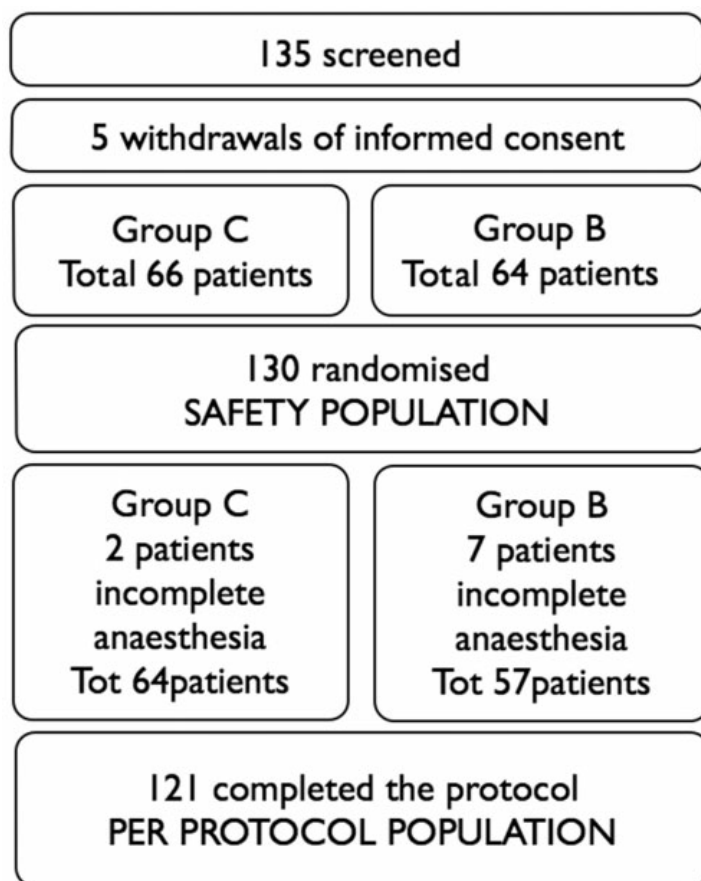
Comparaison de Clorotekal® vs Baritekal®

	Clorotekal®	Baritekal®
Lancement	Lancement le 26 Juin 2013	Lancement en Septembre 2014
Indication	Anesthésie intrathécale chez l'adulte Interventions < 40 minutes	Anesthésie intrathécale chez l'adulte avant intervention chirurgicale de courte durée
Structure chimique	Ester (LE SEUL)	Amide (comme les concurrents)
Baricité	isobare	Hyperbare (comme les concurrents)
Durée d'action moyenne	80-100 min (très court) → prédictible	100-130 min (court) → prédictible
Packaging	Boîte de 10 ampoules Non double stérile	Boîte de 10 ampoules Non double stérile

- 3 points différentiants : ester/amide, Iso/hyperbare et <100 min/>100 min



Intrathecal 1% 2-chloroprocaine vs. 0.5% bupivacaine in ambulatory surgery: a prospective, observer-blinded, randomised, controlled trial



Abdom/limb surg

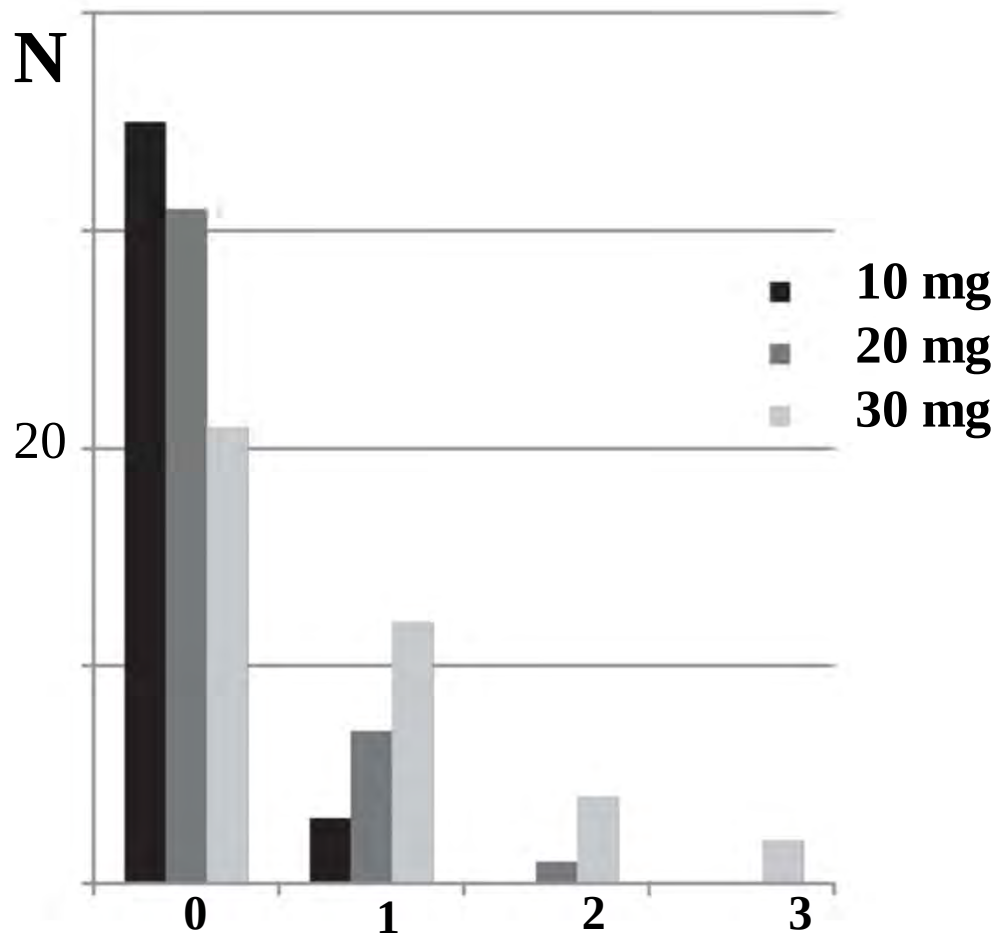
50 mg vs 10 mg	C Chloro	B Bupi	P
Time to sensory block T10 (Tsb)	7 (1-30)	8 (1-27)	0.18
Time to motor block (Tmb = Bromage $\geq$ 2)	5 (1-26)	6 (1-27)	0.03
Time to maximum sensory block (TsbMAX)	8.5 (2-36)	14 (4-80)	0.00
Time to end of motor block Tmb0	100 (40-194)	210 (120-415)	0.00
Time to unassisted ambulation Tua	142.5 (86-454)	290.5 (190-490)	0.00
Time to first analgesic Tan	120 (65-912)	293.5 (1*96-580)	0.02
Time to home discharge Thd	150 (90-454)	325 (190-490)	0.00

Spinal anaesthesia with 50 mg of plain 1% 2-chloroprocaine is similar to 10 mg of plain 0.5% bupivacaine in terms of onset of sensory block at T10 but shows quicker recovery from anaesthesia than with 0.5% bupivacaine.



Dosage finding for low-dose spinal anaesthesia using hyperbaric prilocaine in patients undergoing perianal outpatient surgery

V. Gebhardt et al. 2013



Motor block. Pre-operative Bromage score in association to the applied dosage of hyperbaric prilocaine 20 mg/ml. ($P = 0.0002$)

Hyperbaric **prilocaine** 20 mg/ml can be applied in dosages of 10, 20 and 30 mg for SPA in perianal surgery.

Because of sufficient analgesia, missing motor block and shorter recovery times, **10 mg of hyperbaric prilocaine 20 mg/ml** can be recommended for perianal outpatient surgery



Treatment of acute postoperative pain

WU CL, Raja SN. 2011

New analgesic agents or techniques

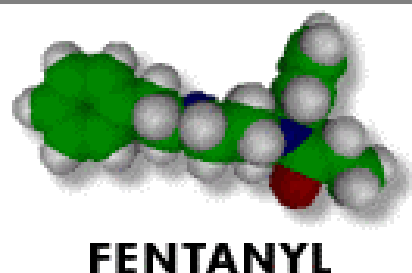
- Sustained-release or extended-release formulations of conventional agents
- Extended-release local anaesthetics
- Extended-release epidural morphine
- Iontophoretic transdermal delivery of fentanyl
- Peripherally acting μ -opioid receptor antagonists
- Continuous infusions of local anaesthetics
- Complementary and alternative modalities

O T F C : Oral Transmucosal Fentanyl Citrate



⇒ 6 dosages de citrate de fentanyl différents,
identifiables par le chiffre figurant sur le comprimé et le bâtonnet

⇒ 200 µg	
⇒ 400 µg	
⇒ 600 µg	
⇒ 800 µg	
⇒ 1200 µg	
⇒ 1600 µg	



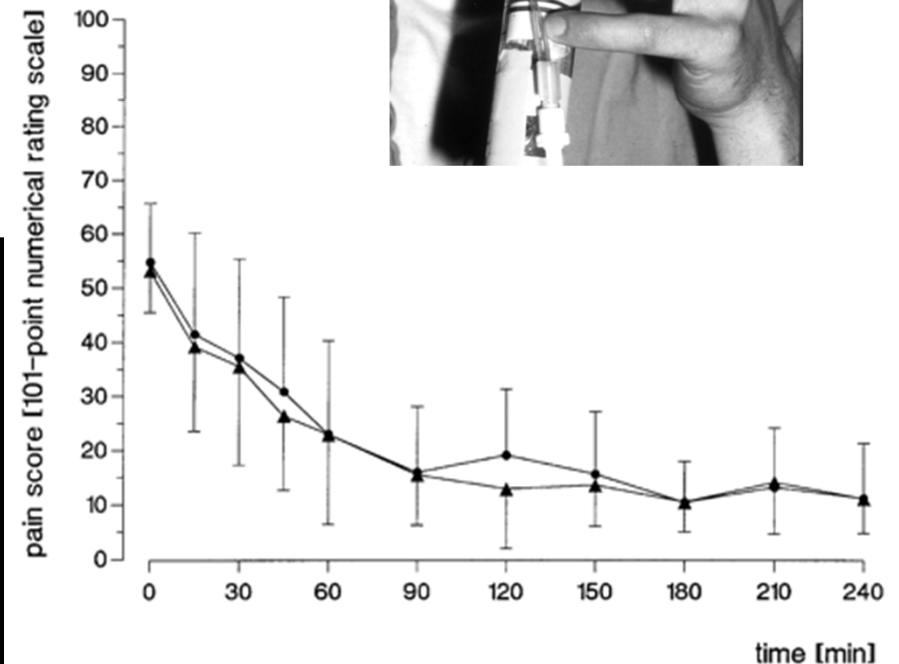
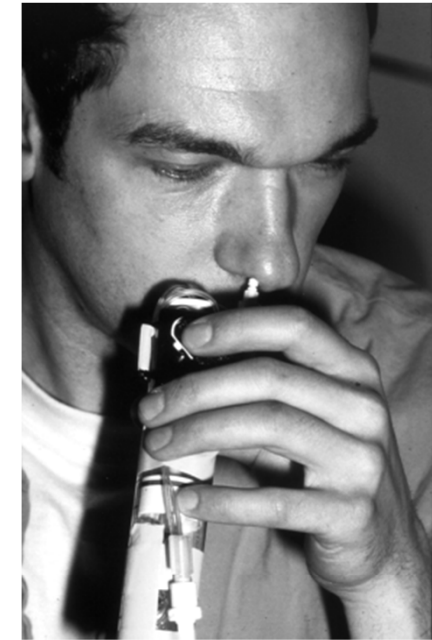
Analgésie auto-contrôlée par le patient

Voie intranasale

Délai d'action: 12-22 min
Pic d'action: 60-106 min
Biodisponibilité: 65 à 78 %
Satisfaction des patients: + + +
Alternative à la voie injectable et orale (ambulatoire + +)

Drugs	Dose/ volume	T max	C max	Bio- disponibilité
Alfentanil	0,54mg/ 1,08 ml	9 min	20,1 ng/ml	65%
Fentanyl	0,054 mg/ 1,08 ml	5 min	0,29 ng/ml	71%
Sufentanil	0,0150 mg/ 3 drops each nostril	10 min	0,08 ng/ml	78%
Buprénorp	0,3 mg/ 0,150 ml	30,6 min	1,77 ng/ml	48,2%

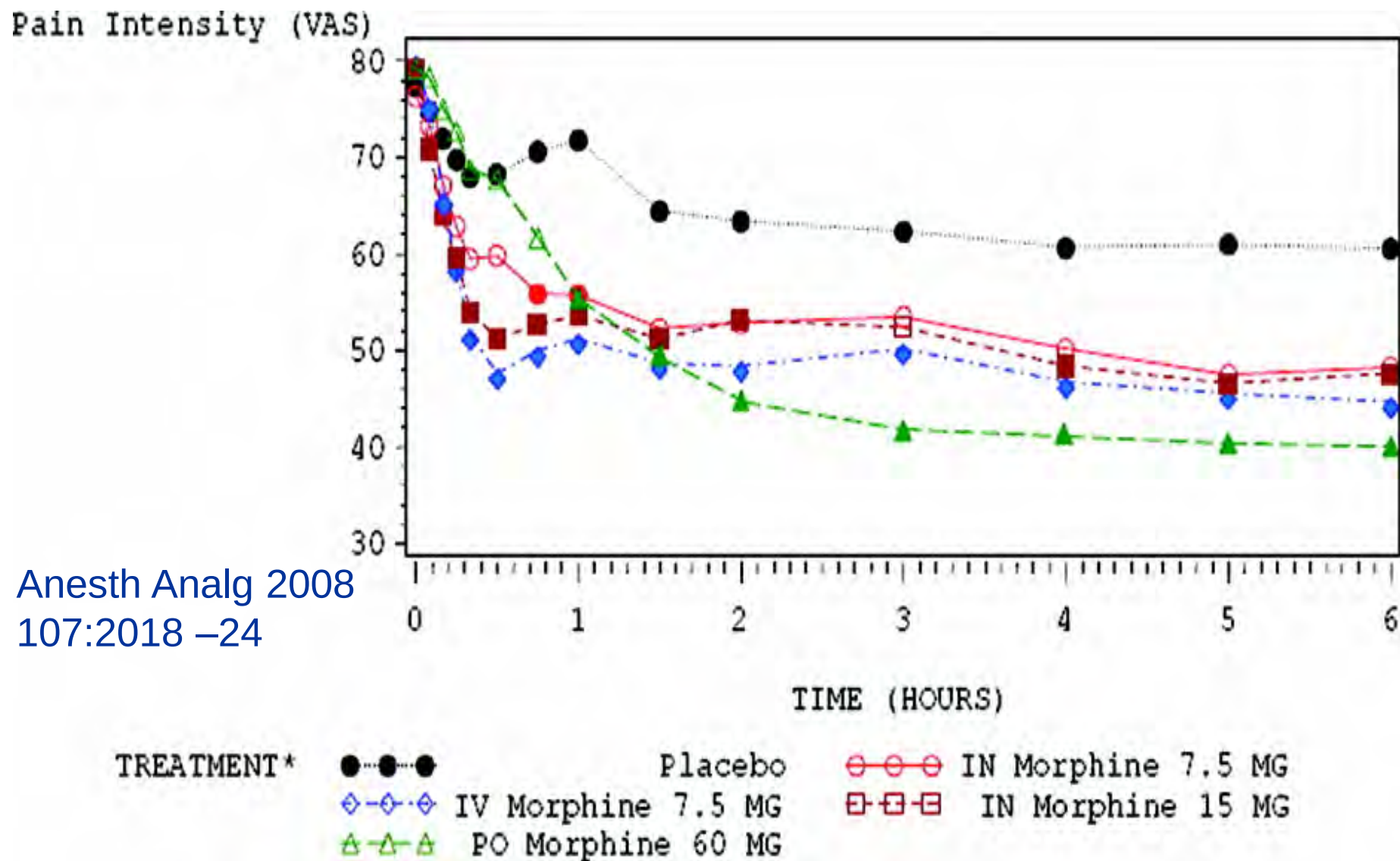
PCINA



Pain score on the 101-point numerical rating scale.
 Closed circles represent intranasal PCA
 triangles represent iv PCA (mean SD).

Toussaint et al. 2000

The Analgesic Efficacy and Safety of a Novel Intranasal Morphine Formulation (Morphine plus Chitosan), Immediate Release Oral Morphine, Intravenous Morphine, and Placebo in a Postsurgical Dental Pain Model. Kyle S. Christensen



Anesth Analg 2008
107:2018 -24

A novel formulation of ketorolac tromethamine for intranasal administration: preclinical safety evaluation.

Boyer KC et al; *Int J Toxicol.* 2010; 29:467-78.

“intranasal administration of SPRIX exhibits toxicity similar to that of other routes of administration and does not result in any adverse effects on the nasal passage and upper and lower respiratory system.”

Intranasal ketorolac for acute postoperative pain

Singla N et al; *Curr Med Res Opin.* 2010 ; 26:1915-23.

“Intranasal ketorolac was well tolerated and provided effective pain relief within 20 minutes with reduced opioid analgesia use”

Intranasal ketorolac for pain secondary to third molar impaction surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial

Grant GM et al. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68: 1025-31.

“A single IN ketorolac 31.5 mg dose was well tolerated and provided rapid and effective pain relief in oral surgery patients for a period up to 8 hours”.

Intranasal ketorolac for postoperative pain: a phase 3, double-blind, randomized study

Brown C et al. *Pain Med.* 2009; 10: 1106-14.

“IN ketorolac was well tolerated and effective in treating moderate-to-severe postoperative pain in inpatients”

Conclusion

- l'opioïde **idéal** reste le



- ➡ L'oxycodone et le tapentadol sont les alternatives possibles à la morphine
- ➡ L'association de l'oxycodone à un ANM a certainement un avenir
- ➡ Les particularités pharmacologiques du tapentadol constituent un atout

- L'anesthésique local idéal va peut être exister

- ➡ Plus grande précision
- ➡ Plus longue durée d'action ?

Quel avenir pour les galénique originales et les TNM ???