

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Palexia retard, 100 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 100 mg tapentadolu (w postaci chlorowodoru).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Produkt leczniczy Palexia retard, 100 mg zawiera 3,026 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Bledożółte tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu o podłużnym kształcie (6,5 mm x 15 mm), oznaczone logo Grünenthal z jednej strony i „H2” z drugiej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Palexia retard jest wskazany do leczenia bólu przewlekłego o dużym nasileniu u osób dorosłych, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Schemat dawkowania należy dostosować do indywidualnego nasilenia dolegliwości bólowych danego pacjenta, wcześniejszego doświadczenia w leczeniu oraz możliwości monitorowania pacjenta.

Produkt leczniczy Palexia retard powinien być stosowany dwa razy na dobę, co około 12 godzin.

Rozpoczęcie leczenia

Rozpoczęcie terapii u pacjentów, którzy obecnie nie przyjmują opioidowych leków przeciwbólowych: pacjenci powinni rozpoczynać leczenie, przyjmując dwa razy na dobę pojedynczą dawkę 50 mg tapentadolu w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Rozpoczęcie terapii u pacjentów, którzy obecnie przyjmują opioidowe leki przeciwbólne: podczas zmiany z leków opioidowych na produkt leczniczy Palexia retard i wybierania dawki początkowej, należy wziąć pod uwagę rodzaj uprzednio stosowanego leku, schemat jego dawkowania oraz dawkę dobową. Może to bowiem wymagać zastosowania większych dawek początkowych produktu leczniczego Palexia retard u pacjentów, którzy aktualnie przyjmują opioidowe leki przeciwbólne w porównaniu do pacjentów, którzy przed rozpoczęciem przyjmowania produktu leczniczego Palexia retard wspomnianych leków nie przyjmowali.

Dobieranie dawki i jej utrzymywanie

Po rozpoczęciu terapii, dawkowanie powinno być dostosowywane indywidualnie do poziomu, który zapewnia właściwy efekt analgetyczny i minimalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych przy ścisłej kontroli ze strony lekarza.

Doświadczenie wynikające z badań klinicznych wykazało, że schemat dawkowania przy zwiększaniu po 50 mg tapentadolu w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu stosowanej dwa razy na dobę co 3 dni było właściwe do osiągnięcia adekwatnego łagodzenia bólu u większości pacjentów. Tabletki 25 mg może być użyta w celu dostosowania dawkowania do indywidualnych wymagań pacjenta. Stosowanie całkowitej dawki dobowej produktu Palexia retard większej niż 500 mg tapentadolu nie zostało jeszcze zbadane i dlatego nie jest zalecane.

Przerwanie leczenia

Po nagłym przerwaniu stosowania tapentadolu mogą wystąpić objawy odstawienne (patrz punkt 4.8). Jeżeli pacjent nie wymaga już dłuższego leczenia tapentadolem, właściwym może być stopniowe zmniejszanie dawki, aby zapobiec wystąpieniu objawów odstawiennych.

Zaburzenia nerek

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek nie jest wymagane dostosowywanie dawki (patrz punkt 5.2).

Produktu leczniczego Palexia retard nie poddawano badaniom skuteczności klinicznej z grupą kontrolną, u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia wątroby

U pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby nie jest wymagane dostosowywanie dawki (patrz punkt 5.2).

Produkt leczniczy Palexia retard należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Leczenie u tych pacjentów należy rozpoczynać od możliwie najmniejszej dostępnej dawki, np. 25 mg tapentadolu w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu stosowanej nie częściej niż raz na 24 godziny. Na początku leczenia nie zaleca się stosowania dawki dobowej większej niż 50 mg tapentadolu w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu. Dalsze leczenie należy prowadzić podtrzymując działanie przeciwbólowe z akceptowalną tolerancją (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Nie badano produktu leczniczego Palexia retard u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby i dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

W zasadzie nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Jednakże, ponieważ u pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia zmniejszonej czynności nerek i wątroby, należy zachować ostrożność przy doborze dawki, zgodnie z zaleceniami (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Palexia retard u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów.

Sposób podawania

W celu utrzymania przedłużonego mechanizmu uwalniania, tabletki produktu leczniczego Palexia retard należy przyjmować w całości, nie należy ich dzielić ani żuć. Tabletki produktu leczniczego Palexia retard należy przyjąć, popijając wystarczającą objętością płynu.

Tabletki mogą być przyjmowane z pokarmem lub niezależnie od posiłków.

Otoczka (matrix) tabletki z tapentadolem może nie zostać całkowicie strawiona, może być usuwana i widoczna w stolcu pacjenta. Ten fakt nie jest istotny klinicznie, ponieważ substancja czynna tabletki została już wcześniej wchłonięta.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Palexia retard jest przeciwwskazany:

- u pacjentów z nadwrażliwością na tapentadol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą

- wymienioną w punkcie 6.1,
- w sytuacjach, w których przeciwwskazane są leki z grupy agonistów receptora opioidowego μ , np. u pacjentów z istotną depresją oddechową (w pomieszczeniach pozbawionych nadzoru medycznego lub przy braku sprzętu resuscytacyjnego) oraz u pacjentów z ostrą lub ciężką astmą oskrzelową lub hiperkapnią,
 - u pacjentów z niedrożnością lub podejrzeniem niedrożności jelit,
 - u pacjentów z ostrym zatruciem alkoholem, lekami nasennymi, ośrodkowo działającymi lekami przeciwbólowymi lub substancjami psychoaktywnymi (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Potencjał uzależniający i możliwość nadużywania oraz uzależnienie od tapentadolu

Produkt leczniczy Palexia retard ma potencjał uzależniający i może być nadużywany.

Należy rozważyć przepisywanie lub wydawanie produktu leczniczego Palexia retard w sytuacjach, w których istnieje obawa zwiększonego ryzyka niewłaściwego zastosowania, nadużywania, uzależnienia lub innych nieprawidłowości.

Wszyscy pacjenci, którzy zażywają leki z grupy agonistów receptora opioidowego μ muszą być uważnie monitorowani, czy nie występują u nich oznaki nadużywania i uzależnienia.

Ryzyko jednoczesnego stosowania uspokajających produktów leczniczych, takich jak benzodiazepiny lub podobne substancje

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Palexia retard i uspokajających produktów leczniczych, takich jak benzodiazepiny lub podobne substancje, może powodować działanie uspokajające, depresję oddechową, śpiączkę i śmierć. Ze względu na takie zagrożenia jednoczesne przepisywanie takich produktów leczniczych o działaniu uspokajającym powinno być ograniczone do pacjentów, u których alternatywne opcje leczenia nie są możliwe. Jeżeli zostanie podjęta decyzja o przepisaniu produktu Palexia retard jednocześnie z uspokajającymi produktami leczniczymi, należy rozważyć zmniejszenie dawki jednego lub obu środków, a czas jednoczesnego leczenia powinien być najkrótszy. Stan pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych depresji oddechowej i działania uspokajającego. W związku z tym zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o możliwości wystąpienia takich objawów (patrz punkt 4.5).

Depresja oddechowa

Podczas stosowania dużych dawek lub u pacjentów wrażliwych na działanie leków z grupy agonistów receptora opioidowego μ , produkt leczniczy Palexia retard może powodować zależną od dawki depresję oddechową. Tym samym należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Palexia retard u pacjentów z zaburzeniami czynności oddechowych. Należy rozważyć zastosowanie alternatywnego, przeciwbólowego agonisty receptora opioidowego μ , a produkt leczniczy Palexia retard należy zastosować u tych pacjentów wyłącznie pod ścisłym nadzorem medycznym w możliwie najmniejszej, skutecznej dawce. W razie wystąpienia depresji oddechowej, powinna być ona leczona jak każda depresja, wywołana przez agonistę receptora opioidowego μ (patrz punkt 4.9).

Uraz głowy i zwiększone ciśnienie wewnątrzczaszkowe

Produkt leczniczy Palexia retard nie powinien być stosowany u pacjentów szczególnie wrażliwych na wewnątrzczaszkowy efekt retencji dwutlenku węgla, takich jak pacjenci z objawami zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego, zaburzeniami świadomości lub śpiączką. Leki przeciwbólowe z grupy agonistów receptora opioidowego μ mogą przysłać obraz kliniczny u pacjentów po urazie głowy. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Palexia retard u pacjentów po urazie głowy i z guzami mózgu.

Drgawki

Nie oceniano systematycznie produktu leczniczego Palexia u pacjentów z napadami drgawek, ponieważ pacjentów tych wykluczano z badań klinicznych. Jednakże, tak jak w przypadku innych leków z grupy agonistów receptora opioidowego μ , nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Palexia u pacjentów z napadami drgawek w wywiadzie lub ze zwiększonym ryzykiem drgawek.

Dodatkowo, tapentadol może powodować zwiększenie ryzyka drgawek u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze, które obniżają próg drgawkowy (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano produktu leczniczego Palexia retard w kontrolowanych badaniach skuteczności klinicznej u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, dlatego też nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu klinicznym u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stwierdzono odpowiednio 2-krotny i 4,5-krotny wzrost ekspozycji układowej na tapentadol w porównaniu do osób z prawidłową czynnością wątroby. Należy zachować ostrożność w stosowaniu produktu leczniczego Palexia retard u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby umiarkowanego stopnia (patrz punkty 4.2 i 5.2), szczególnie na początku terapii.

Nie badano stosowania produktu leczniczego Palexia retard u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Stosowanie u pacjentów z chorobami trzustki i dróg żółciowych

Substancje czynne z grupy agonistów receptora opioidowego μ mogą powodować skurcz zwieracza Oddiego. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Palexia retard u pacjentów z chorobami dróg żółciowych, w tym z ostrym zapaleniem trzustki.

Zaburzenia oddychania w czasie snu

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania w czasie snu, w tym centralny bezdech senny (CBS) oraz niedotlenienie podczas snu. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko wystąpienia CBS w sposób zależny od dawki. U pacjentów, u których występuje CBS należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki opioidów.

Leki o mieszanych właściwościach agonistycznych i antagonistycznych w stosunku do receptorów opioidowych

Produkt leczniczy Palexia retard należy stosować ostrożnie z lekami o mieszanych właściwościach agonistycznych i antagonistycznych w stosunku do receptorów opioidowych μ (jak pentazocyna, nalbufina) lub częściowymi agonistami receptora opioidowego μ (jak buprenorfina).

U pacjentów stosujących buprenorfinę w celu leczenia uzależnienia od opioidów należy rozważyć alternatywną możliwość leczenia (np. przerwanie stosowania buprenorfiny na pewien czas), jeżeli zastosowanie pełnego agonisty receptora opioidowego μ (jak tapentadol) staje się konieczne w przypadku wystąpienia ostrego bólu.

Donoszono, że w przypadku jednoczesnego zastosowania pełnego agonisty receptora opioidowego μ z buprenorfiną zachodzi konieczność użycia większej dawki pełnego agonisty oraz ciągłej kontroli pacjenta w kierunku wystąpienia działań niepożądanych, takich jak depresja oddechowa.

Produkt leczniczy Palexia retard, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lappa) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uspokajające produkty lecznicze takie jak benzodiazepiny lub substancje pokrewne

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Palexia retard z uspokajającymi produktami leczniczymi, takimi jak benzodiazepiny lub inne produkty o działaniu depresyjnym na układ oddechowy, lub OUN (inne opioidy, leki przeciwkaszlowe lub leczenie substytucyjne, barbiturany, leki przeciwpyschotyczne, leki przeciwhistaminowe H1, alkohol) zwiększa ryzyko działania uspokajającego, działania depresyjnego na układ oddechowy, śpiączki i śmierci ze względu na dodatkowe działanie depresyjne na OUN. W związku z tym, jeśli rozważa się leczenie skojarzone produktem leczniczym Palexia retard z produktem o działaniu depresyjnym na układ oddechowy lub

OUN, należy rozważyć obniżenie dawki jednego lub obu środków oraz ograniczyć czas jednoczesnego stosowania produktów (patrz punkt 4.4).

Leki o mieszanych właściwościach agonistycznych i antagonistycznych w stosunku do receptorów opioidowych

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania pacjentowi produktu leczniczego Palexia retard z lekami o mieszanych właściwościach agonistycznych i antagonistycznych w stosunku do receptorów opioidowych μ (jak pentazocyna, nalbufina) lub lekami będącymi częściowymi agonistami receptora opioidowego μ (jak buprenorfina) (patrz także punkt 4.4).

Produkt leczniczy Palexia może wywoływać drgawki i nasilać działanie selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. SSRI), inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. SNRI), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, przeciwpsychotycznych i innych produktów leczniczych, które obniżając próg drgawkowy wywołują drgawki.

Notowano występowanie zespołu serotoninowego podczas jednoczesnego stosowania tapentadolu z serotonergicznymi produktami leczniczymi, takimi jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) i trójcykliczne leki przeciwdepresyjne.

Zespół serotoninowy można stwierdzić, jeśli zaobserwuje się jeden z następujących objawów:

- spontaniczny klonus
- indukowany lub oczny klonus z pobudzeniem lub obrzękiem
- drżenie i hiperrefleksja
- nadciśnienie i temperatura ciała $> 38^{\circ}\text{C}$ oraz indukowany oczny klonus.

Odstawienie serotonergicznych produktów leczniczych zwykle przynosi szybką poprawę. Leczenie zależy od rodzaju i nasilenia objawów.

Głównym szlakiem eliminacji tapentadolu jest mechanizm sprzęgania z kwasem glukuronowym za pośrednictwem transferazy urydynodifosforanowej (ang. uridine diphosphate transferase – UGT), głównie jej izoform UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7. Z tego powodu jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów tych izoenzymów (np. ketokonazolu, flukonazolu, kwasu meklofenamowego) może prowadzić do zwiększonego ogólnoustrojowego narażenia na działanie tapentadolu (patrz punkt 5.2).

Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych tapentadolem podczas jednoczesnego stosowania z silnymi lekami indukującymi enzymy (np. ryfampicyna, fenobarbital, dziurawiec zwyczajny [*Hypericum perforatum*]) podczas rozpoczynania lub kończenia ich przyjmowania, ponieważ może to prowadzić odpowiednio do zmniejszenia skuteczności tapentadolu lub ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

Należy unikać stosowania produktu leczniczego Palexia retard u pacjentów przyjmujących inhibitory oksydazy monoaminowej (ang. MAOI) lub u pacjentów, którzy przyjmowali je w ciągu ostatnich 14 dni z powodu potencjalnego efektu zwiększenia stężenia noradrenaliny w synapsach, co może wywołać działania niepożądane ze strony układu krążenia, jak przełom nadciśnieniowy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Doświadczenia ze stosowaniem tapentadolu u kobiet w ciąży są bardzo ograniczone.

W badaniach na zwierzętach nie zaobserwowano działania teratogennego. Jednakże, obserwowano opóźnienie rozwoju i działanie embriotoksyczne podczas stosowania dawek powodujących wystąpienie nasilonego działania farmakodynamicznego (skutkujące objawami ze strony ośrodkowego układu nerwowego związanymi z aktywnością receptora opioidowego μ , po zastosowaniu dawek większych niż z zakresu terapeutycznego). Wpływ na rozwój pourodzeniowy obserwowano podczas stosowania u matki dawki na poziomie niewywołującym dających się zaobserwować działań niepożądanych (ang. No Observable Adverse Effect Level-NOAEL) (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Palexia retard nie należy stosować w ciąży, chyba, że potencjalna korzyść z jego

stosowania jest większa niż potencjalne ryzyko dla płodu.

Poród

Wpływ tapentadolu na przebieg porodu u kobiet nie jest znany. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Palexia retard podczas porodu i bezpośrednio przed porodem. Noworodki, których matki przyjmowały tapentadol powinny być obserwowane w kierunku wystąpienia depresji oddechowej ze względu na agonistyczne działanie tapentadolu na receptory opioidowe μ .

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących wydzielania tapentadolu z mlekiem kobiet. Z badania w grupie osesków szczurzych ssących mleko samic, u których stosowano tapentadol wynika, że przenika on do mleka (patrz punkt 5.3). Dlatego nie można wykluczyć ryzyka w przypadku dzieci karmionych piersią. Produktu leczniczego Palexia retard nie należy stosować u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Palexia retard może wywierać znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn ze względu na możliwość niekorzystnego wpływu na funkcje ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 4.8). Należy spodziewać się tego szczególnie na początku leczenia, po każdej zmianie dawki oraz w przypadku jednoczesnego stosowania z alkoholem lub lekami uspokajającymi (patrz punkt 4.4). Należy ostrzec pacjenta i poinformować, czy prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn jest dozwolone.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych nad stosowaniem produktu leczniczego Palexia retard miały głównie łagodne i umiarkowane nasilenie. Najczęściej występowały działania niepożądane ze strony żołądka i jelit, a także ośrodkowego układu nerwowego (nudności, zawroty głowy, zaparcia, bóle głowy, senność).

W poniższej tabeli zawarte są wszystkie działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych nad produktem leczniczym Palexia retard oraz po wprowadzeniu leku do obrotu. Wymienione są zgodnie z klasyfikacją i częstością występowania. Częstość występowania zdefiniowano jak niżej:

Bardzo często	($\geq 1/10$)
Często	($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Niezbyt często	($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Rzadko	($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
Bardzo rzadko	($< 1/10\ 000$)
Nieznana:	(częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane					
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość na lek*		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie apetytu	Spadek masy ciała		
Zaburzenia psychiczne		Lęk, nastrój depresyjny, zaburzenia snu, nerwowość, niepokój ruchowy	Dezorientacja, stan splątania, pobudzenie, zaburzenia percepcji, niezwykle marzenia	Uzależnienie od leku, nieprawidłowe myślenie	Majaczenie**

			senne, nastrój euforyczny		
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, senność, bóle głowy	Zaburzenia uwagi, drżenie, mimowolne skurcze mięśni	Zaburzenia przytomności, pogorszenie pamięci, zaburzenia psychiczne, omdlenia, uspokojenie polekowe, zaburzenia równowagi, dyzartria, niedoczulica, parestezja	Drgawki, uczucie zbliżającego się zasłabnięcia, nieprawidłowa koordynacja	
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia		
Zaburzenia serca			Zwiększenie częstości rytmu serca, zmniejszenie częstości rytmu serca, palpacje		
Zaburzenia naczyniowe		Nagłe zaczerwienienie twarzy	Zmniejszenie ciśnienia tętniczego		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność		Depresja oddechowa	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, zaparcia	Wymioty, biegunka, dyspepsja	Dyskomfort w obrębie jamy brzusznej	Zaburzone opróżnianie żołądka	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd, nadmierne pocenie się, wysypka	Pokrzywka		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zaburzenia mikcji, częstomocz		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Dysfunkcja seksualna		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia, zmęczenie, uczucie zmiany temperatury ciała, suchość błon śluzowych, obrzęki	Zespół odstawienny, uczucie nienormalności, drażliwość	Uczucie upojenia alkoholowego, uczucie odprężenia	

**Po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano rzadkie przypadki występowania obrzęku*

naczynioruchowego, anafilaksji i wstrząsu anafilaktycznego.

****Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowywano przypadki majaczenia u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka, takimi jak nowotwór i podeszły wiek.**

Badania kliniczne, w których produkt leczniczy Palexia retard stosowano u pacjentów przez okres do 1 roku, wykazały niewiele dowodów na występowanie objawów odstawiennych po nagłym odstawieniu leku i zasadniczo były one sklasyfikowane jako łagodne, jeżeli wystąpiły. Mimo to, należy uważnie obserwować leczonych pacjentów pod kątem wystąpienia objawów odstawiennych (patrz punkt 4.2) i wdrożyć odpowiednie leczenie w razie ich wystąpienia.

Ryzyko wystąpienia myśli samobójczych i popełnienia samobójstwa jest większe u pacjentów z bólem przewlekłym. Dodatkowo, stosowanie substancji posiadających wyraźny wpływ na układ monoaminergiczny jest związane ze wzrostem ryzyka samobójstw u pacjentów z depresją, szczególnie na początku leczenia. Dane uzyskane z badań klinicznych oraz z raportów po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu nie dostarczyły dowodów na istnienie zwiększonego ryzyka w przypadku tapentadolu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Dane dotyczące przedawkowania tapentadolu u ludzi są bardzo ograniczone. Dane z badań nieklinicznych pozwalają przypuszczać, że po zatruciu tapentadolem należy oczekiwać objawów podobnych jak po zatruciu innymi ośrodkowo działającymi opioidowymi lekami przeciwbólowymi, będącymi agonistami receptora opioidowego μ . Zasadniczo, do tych objawów klinicznych zalicza się: zwężenie źrenic, wymioty, zapaść krążeniową, zaburzenia świadomości aż do śpiączki, drgawki oraz zahamowanie oddychania aż do całkowitego jego zatrzymania.

Leczenie

Leczenie przedawkowania powinno być ukierunkowane na leczenie objawów pobudzenia receptora opioidowego μ . Przede wszystkim, w razie podejrzenia zatrucia tapentadolem należy zapewnić drożność dróg oddechowych, podtrzymywać oddychanie metodą wentylacji wspomaganą lub kontrolowaną.

Leki z grupy czystych antagonistów receptora opioidowego, takie jak nalokson, są specyficznymi odtrutkami w razie depresji oddechowej spowodowanej przez przedawkowanie opioidu. Depresja oddechowa po przedawkowaniu może trwać dłużej niż czas działania antagonisty receptora opioidowego. Zastosowanie antagonisty receptora opioidowego po przedawkowaniu opioidu nie zastępuje ciągłego nadzoru nad drożnością dróg oddechowych, oddychaniem i krążeniem. W razie jedynie suboptymalnego lub zbyt krótkiego działania antagonisty receptora opioidowego należy podać dodatkową dawkę antagonisty (np. nalokson) według wskazań właściwego podmiotu odpowiedzialnego.

W celu usunięcia niewchłoniętej substancji czynnej można rozważyć opróżnienie żołądka i jelit.

Wykonanie płukania żołądka lub podanie węgla aktywowanego należy rozważyć w czasie do 2 godzin

po połknięciu tapentadolu. Przed wykonaniem płukania żołądka i jelit należy zapewnić drożność dróg oddechowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe, opioidy, inne opioidy, kod ATC: N02AX06.

Tapentadol jest silnie działającą substancją przeciwbólową z właściwościami agonisty receptora opioidowego μ i dodatkowymi właściwościami hamowania wychwytu zwrotnego noradrenaliny. Tapentadol wywołuje działanie przeciwbólowe bezpośrednio, bez udziału aktywnych farmakologicznie metabolitów.

Wykazano skuteczność tapentadolu w modelach przedklinicznych w leczeniu bólu nocyceptywnego, neuropatycznego, trzewnego i zapalnego. Skuteczność została zweryfikowana w badaniach klinicznych tapentadolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu obejmujących leczenie bólu nienowotworowego nocyceptywnego i przewlekłego bólu neuropatycznego jak również przewlekłego bólu nowotworowego.

Badania dotyczące bólu związanego z chorobą zwyrodnieniową oraz przewlekłego bólu okolicy lędźwiowo-krzyżowej wykazały porównywalne działanie przeciwbólowe tapentadolu do silnego opioidu, użytego jako komparatora.

W badaniach nad bolesną, obwodową neuropatią cukrzycową, tapentadol miał działanie różne od placebo użytego jako komparatora.

Działanie na układ krążenia

W dokładnych badaniach nad wpływem tapentadolu na odstęp QT u ludzi, nie wykazano wpływu wielokrotnych dawek terapeutycznych ani znacznie większych niż terapeutyczne na odstęp QT. Podobnie, tapentadol nie miał istotnego wpływu na inne parametry EKG (częstotliwość rytmu serca, odcinek PR, zespół QRS, morfologię fali T i U).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Palexia retard we wszystkich kategoriach populacji dzieci i młodzieży w związku ze stosowaniem w bólu przewlekłym o dużym nasileniu (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Dane uzyskane po wprowadzeniu leku na rynek

Po wprowadzeniu leku na rynek przeprowadzono 2 badania w celu uzyskania danych dotyczących stosowania tapentadolu w praktyce.

Skuteczność tabletek tapentadolu o przedłużonym uwalnianiu została zweryfikowana w badaniu wieloośrodkowym, randomizowanym, z podwójną ślepą próbą na pacjentach cierpiących na ból okolicy lędźwiowo-krzyżowej z komponentą neuropatyczną (KF 5503/58).

Redukcje bólu o średniej intensywności były porównywane w grupie pacjentów stosujących tapentadol oraz w grupie pacjentów stosujących lek stanowiący odnośnik, to jest otrzymujących połączenie tapentadolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu oraz pregabaliny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu.

W badaniu otwartym, wieloośrodkowym, randomizowanym u pacjentów z ostrym, przewlekłym bólem okolicy lędźwiowo-krzyżowej z komponentą neuropatyczną (KF 5503/60) stosowanie tapentadolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu było powiązane z istotną redukcją intensywności bólu o średnim nasileniu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Średnia biodostępność bezwzględna po podaniu (na czczo) dawki pojedynczej wynosi około 32% z powodu znacznego metabolizmu pierwszego przejścia. Maksymalne stężenie tapentadolu w

surowicy obserwuje się zwykle od 3 do 6 godzin po podaniu tabletek o przedłużonym uwalnianiu. W zakresie doustnych dawek terapeutycznych tapentadolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu obserwowano proporcjonalne do dawki zwiększenie wartości AUC. W badaniu, w którym wielokrotnie podawano tapentadol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu dwa razy na dobę, stosując dawkę 86 mg i 172 mg tapentadolu, obserwowano współczynnik akumulacji 1,5 dla macierzystej substancji czynnej, który wynika zarówno z przerw między dawkami jak i obserwowanego okresu półtrwania tapentadolu. Stały poziom stężenia tapentadolu w surowicy jest osiągnięty drugiego dnia zastosowanej terapii.

Wpływ pokarmu

Wartości AUC i C_{max} zwiększały się odpowiednio o 8% i 18%, gdy tabletki o przedłużonym uwalnianiu były stosowane po bogatołuszczowym, wysokokalorycznym śniadaniu. Oceniono to jako fakt bez znaczenia klinicznego, jako, że mieści się w granicach normalnej zmienności międzyosobniczej parametrów farmakokinetycznych tapentadolu. Produkt leczniczy Palexia retard może być stosowany z pokarmem lub niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Tapentadol ulega znacznej dystrybucji w całym organizmie. Po podaniu dożylnym, objętość dystrybucji (V_z) tapentadolu wynosi 540 +/- 98 l. Wiązanie leku z białkami surowicy jest małe i wynosi około 20%.

Metabolizm

U ludzi metabolizm tapentadolu jest znaczny. Około 97% leku macierzystego jest metabolizowane. Głównym szlakiem metabolicznym jest sprzężanie z kwasem glukuronowym i powstawanie glukuronidów. Po podaniu doustnym około 70% dawki jest wydalane z moczem w postaci sprzężonej (55% jako glukuronid i 15% jako siarczan tapentadolu). UDP-glukurylotransferaza (UGT) jest podstawowym enzymem katalizującym reakcję glukuronidacji (głównie jej izoformy UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7). Ogółem 3% przyjętej dawki tapentadolu jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Poza tym tapentadol jest metabolizowany do N-desmetylotapentadolu (13%) przez CYP2C9 i CYP2C19 oraz do hydroksytapentadolu (2%) przez CYP2D6. Pochodne te następnie podlegają reakcji sprzężania. Tym samym metabolizm leku zachodzący przy udziale układu cytochromu P450 jest mniej ważny niż glukuronidacja. Żaden z metabolitów nie ma udziału w działaniu przeciwbólowym.

Wydalenie

Tapentadol i jego metabolity są wydalane prawie wyłącznie (99%) przez nerki. Klirens całkowity po podaniu dożylnym wynosi 1530 +/- 177 ml/min. Końcowy okres półtrwania wynosi przeciętnie 5-6 godzin po zastosowaniu doustnym.

Populacje specjalne

Pacjenci w podeszłym wieku

Średnia ekspozycja (AUC) na tapentadol w badaniu klinicznym była podobna w grupie osób w podeszłym wieku (65-78 lat) i młodych dorosłych (19-43 lat) z C_{max} mniejszym o 16% u osób w podeszłym wieku w porównaniu z grupą młodych dorosłych.

Zaburzenia czynności nerek

AUC i C_{max} tapentadolu w badaniach klinicznych były podobne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia (od prawidłowej do ciężkiego zaburzenia czynności). Odwrotnie, obserwowano zwiększoną ekspozycję (AUC) na O-glukuronid tapentadolu wraz ze zwiększeniem stopnia niewydolności nerek. U osób z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, AUC O-glukuronidu tapentadolu było odpowiednio 1,5, 2,5 i 5,5 razy większe w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Zastosowanie tapentadolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby powodowało zwiększenie ekspozycji na lek i stężenie tapentadolu w surowicy w porównaniu z osobami o prawidłowej czynności wątroby. Stosunek parametrów farmakokinetycznych dla grup pacjentów z łagodnymi

i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wynosił odpowiednio: 1,7 i 4,2 dla AUC; 1,4 i 2,5 dla C_{max} ; 1,2 i 1,4 dla $t_{1/2}$. Udział powstałego O-glukuronidu tapentadolu był mniejszy u osób z bardziej nasilonym zaburzeniem czynności wątroby.

Interakcje farmakokinetyczne

Tapentadol jest metabolizowany głównie w reakcjach glukuronidacji i jedynie niewielka jego ilość jest metabolizowana na drodze utleniania.

W związku z tym, że reakcja sprzęgania z kwasem glukuronowym jest układem o dużej wydajności/małym powinowactwie, nie wysycającym się łatwo nawet podczas choroby i ponieważ stężenia terapeutyczne leków zwykle są znacznie mniejsze niż potencjalnie hamujące glukuronidację, nie jest prawdopodobne wystąpienie żadnej klinicznie istotnej interakcji na drodze glukuronidacji.

W badaniach farmakokinetycznych interakcji lek-lek z paracetamolem, naproksenem, kwasem acetylosalicylowym i probenecydem badano możliwy wpływ wymienionych substancji czynnych na proces glukuronidacji tapentadolu. Badania kliniczne z testowanymi substancjami czynnymi: naproksenem (500 mg dwa razy na dobę przez okres 2 dni) i probenecydem (500 mg dwa razy na dobę przez okres 2 dni) wykazały wzrost stężenia i AUC tapentadolu odpowiednio o 17% i 57%. Ogólnie, nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu na stężenie tapentadolu w surowicy podczas tych badań.

Ponadto, przeprowadzono badania interakcji tapentadolu i metoklopramidu oraz omeprazolu w celu stwierdzenia możliwego wpływu tych substancji na wchłanianie tapentadolu. Badania te także nie wykazały klinicznie istotnego wpływu na stężenia tapentadolu w surowicy.

W badaniach *in vitro* nie wykazano żadnego potencjalnego wpływu tapentadolu na hamowanie lub indukcję enzymów cytochromu P450. Tym samym nie jest prawdopodobnym wystąpienie klinicznie istotnych interakcji za pośrednictwem układu cytochromu P450.

Stopień wiązania tapentadolu z białkami osocza jest mały (ok. 20%). Tym samym prawdopodobieństwo interakcji farmakokinetycznych lek-lek w mechanizmie wypierania z miejsc wiązań z białkami jest małe.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Tapentadol nie wykazał działania genotoksycznego u bakterii w teście Ames. Niejednoznaczne wyniki uzyskano w teście aberracji chromosomowych *in vitro*, ale po powtórzeniu testu wyniki były zdecydowanie negatywne. Tapentadol nie wykazał działania genotoksycznego *in vivo* w testach dotyczących dwóch punktów końcowych, aberracji chromosomowej i nieplanowanej syntezy DNA, kiedy testowano dawki aż do maksymalnej dawki tolerowanej. Długoterminowe badania na zwierzętach nie wykazały potencjalnego ryzyka działania rakotwórczego u ludzi.

Tapentadol nie miał wpływu na płodność osobników męskich ani żeńskich szczurów, jednakże po podaniu dużych dawek obserwowano zmniejszenie stopnia przeżywalności w macicy.

Nie wiadomo, czy zjawisko to zachodziło za pośrednictwem samców, czy samic. Nie stwierdzono wpływu teratogennego tapentadolu u szczurów i królików po podaniu dożylnym i podskórnym.

Pomimo tego, po podaniu dawek o nasilonym działaniu farmakodynamicznym obserwowano opóźnienie rozwoju i działanie embriotoksyczne (objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, związane z aktywnością receptora opioidowego μ , po zastosowaniu dawek większych niż z zakresu terapeutycznego). Po podaniu dożylnym obserwowano u szczurów zmniejszenie stopnia przeżywalności w macicy.

U szczurów, tapentadol powodował zwiększenie śmiertelności osesków szczurzych F_1 , które w okresie od 1 do 4 dnia po urodzeniu były bezpośrednio narażone na działanie leku, wydzielanego do mleka samic, już w dawkach nietoksycznych dla samic. Nie stwierdzono żadnego wpływu na parametry neurobehawioralne.

Wydzielanie z mlekiem samic szczurów badano u noworodków szczurzych karmionych przez samice, którym podawano tapentadol. U noworodków tych stwierdzono zależną od stosowanej dawki ekspozycję na tapentadol i O-glukuronid tapentadolu. Na tej podstawie wnioskuje się, że tapentadol przenika do mleka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Hypromeloza

Celuloza mikrokrystaliczna

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Opadry II yellow 33G32826:

Hypromeloza

Laktoza jednowodna

Talk

Makrogol 6000

Glikol propylenowy

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium/papier/PET w tekturowym pudełku.

Opakowania po 7, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Blistry dzielone z folii PVC/PVDC/Aluminium/papier/PET.

Opakowania po 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 100x1 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Grünenthal GmbH

Zieglerstraße 6

52078 Aachen

Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

18193

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 maja 2011.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2016.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

16.01.2020