CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Palexia, 50 mg, tabletki powlekane
Palexia, 75 mg, tabletki powlekane
Palexia, 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Palexia, 50 mg
Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg tapentadolu (w postaci chlorowodorku).

Palexia, 75 mg
Każda tabletka powlekana zawiera 75 mg tapentadolu (w postaci chlorowodorku).

Palexia, 100 mg
Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg tapentadolu (w postaci chlorowodorku).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Palexia, 50 mg
Produkt leczniczy Palexia, 50 mg zawiera 24,7 mg laktozy.

Palexia, 75 mg
Produkt leczniczy Palexia, 75 mg zawiera 37,1 mg laktozy.

Palexia, 100 mg
Produkt leczniczy Palexia, 100 mg zawiera 49,5 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).

Palexia, 50 mg
Białe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy 7 mm, oznaczone logo Grünenthal z jednej strony i „H6” z drugiej strony.

Palexia, 75 mg
Bladożółte, okrągłe tabletki powlekane o średnicy 8 mm, oznaczone logo Grünenthal z jednej strony i „H7” z drugiej strony.

Palexia, 100 mg
Bladoróżowe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy 9 mm, oznaczone logo Grünenthal z jednej strony i „H8” z drugiej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Palexia jest wskazany do leczenia ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do

dużego u osób dorosłych, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Cele leczenia i zakończenie leczenia
Przed rozpoczęciem leczenia produktem Palexia należy uzgodnić z pacjentem strategię leczenia obejmującą czas trwania i cele leczenia oraz plan zakończenia leczenia, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia bólu. Podczas leczenia lekarz powinien mieć częsty kontakt z pacjentem w celu oceny konieczności dalszego leczenia, rozważenia jego przerwania i modyfikacji dawkowania w razie konieczności. Jeśli pacjent nie potrzebuje już leczenia produktem Palexia, wskazane może być stopniowe zmniejszanie dawki, aby zapobiec objawom odstawienia. Jeśli ból nie zostaje odpowiednio uśmierzony, należy rozważyć możliwość wystąpienia hiperalgezji, tolerancji i progresji choroby podstawowej (patrz punkt 4.4).

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

Zalecaną dawką początkową jest tabletka powlekana zawierająca 50 mg tapentadolu stosowana co 4 do 6 godzin. Większe dawki początkowe mogą być konieczne w zależności od nasilenia dolegliwości bólowych oraz wcześniejszego doświadczenia pacjenta z zastosowaniem środków przeciwbólowych.
Następna dawka może być zastosowana pierwszego dnia leczenia nawet po upływie 1 godziny od przyjęcia dawki początkowej, jeżeli nie osiągnięto dostatecznego zmniejszenia bólu.
Dawkowanie powinno być dostosowywane indywidualnie do poziomu, który zapewnia właściwy efekt analgetyczny i mimimalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych przy ścisłej kontroli ze strony lekarza.
Nie badano całkowitych dawek dobowych większych niż 700 mg tapentadolu pierwszego dnia leczenia i podtrzymujących dawek dobowych większych niż 600 mg tapentadolu, w związku z czym nie zaleca się ich stosowania.

Czas trwania leczenia
Tabletki powlekane są przeznaczone do stosowania w bólu ostrym.
Jeżeli przewiduje się lub jeżeli stanie się to konieczne, żeby pacjent był leczony długotrwale produktem Palexia i osiągnięto skuteczne zmniejszenie bólu, przy nieobecności niedających się tolerować działań niepożądanych, należy rozważyć możliwość przestawienia pacjenta na leczenie tabletkami o przedłużonym uwalnianiu.
Jak w przypadku każdego leczenia objawowego, należy ciągle oceniać konieczność kontynuowania leczenia tapentadolem.
Produktu Palexia nie należy stosować dłużej niż to konieczne.

Zaburzenia nerek
U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek nie jest wymagane dostosowywanie dawki (patrz punkt 5.2).
Produktu leczniczego Palexia 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 należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Leczenie u tych pacjentów należy rozpoczynać od możliwie najmniejszej dostępnej dawki, np. 50 mg tapentadolu w postaci tabletki powlekanej stosowanej nie częściej niż raz na 8 godzin. Na początku leczenia nie zaleca się stosowania dawki dobowej większej niż 150 mg tapentadolu w postaci tabletki powlekanej. Dalsze leczenie należy prowadzić podtrzymując działanie przeciwbólowe z akceptowalną tolerancją poprzez skracanie lub wydłużanie przerw między dawkami

(patrz punkty 4.4 i 5.2).
Nie badano produktu leczniczego Palexia 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 u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów.

Sposób podawania
Produkt leczniczy Palexia stosuje się doustnie.
Tabletkę należy przyjmować, popijając wystarczającą objętością płynu.
Produkt leczniczy Palexia może być przyjmowany z pokarmem lub niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Palexia 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 jelit 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

Tolerancja i zaburzenia związane ze stosowaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie)
Podczas wielokrotnego podawania opioidów może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie fizyczne i psychiczne oraz zaburzenia związane ze stosowaniem opioidów, takich jak produkt leczniczy Palexia (OUD, ang. opioid use disorder). Większa dawka i dłuższy czas leczenia opioidami mogą zwiększać ryzyko OUD. Nadużycie lub świadome niewłaściwe użycie opioidów może spowodować przedawkowanie i (lub) zgon. Ryzyko rozwoju OUD jest zwiększone u pacjentów, u których w wywiadzie lub w rodzinie (rodzice lub rodzeństwo) stwierdzono zaburzenia związane z używaniem substancji (w tym zaburzenia spowodowane używaniem alkoholu), u pacjentów aktualnie używających tytoniu lub u pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie (np. ciężkie zaburzenie depresyjne, zaburzenia lękowe i zaburzenia osobowości).
Przed rozpoczęciem i podczas leczenia produktem Palexia należy uzgodnić z pacjentem cele i plan zakończenia leczenia (patrz punkt 4.2). Przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie należy informować pacjenta o zagrożeniach i objawach OUD. Należy zalecić pacjentowi, aby skontaktował się z lekarzem w razie wystąpienia takich objawów.
Konieczna będzie obserwacja, czy u pacjenta nie występują objawy zachowań związanych z poszukiwaniem produktu leczniczego (np. zbyt wczesne zgłaszanie się po nowy zapas leku). Obejmuje to przegląd stosowanych równocześnie opioidów i leków psychoaktywnych (takich jak pochodne benzodiazepiny). U pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami OUD należy rozważyć konsultację ze specjalistą ds. uzależnień.

Ryzyko jednoczesnego stosowania uspokajających produktów leczniczych, takich jak benzodiazepiny lub podobne substancje
Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Palexia 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 ograniczne do pacjentów, u których alternatywne opcje leczenia nie są możliwe. Jeżeli zostanie podjęta decyzja o przepisaniu produktu Palexia 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 może powodować zależną od dawki depresję oddechową. Tym samym należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Palexia u pacjentów z zaburzeniami czynności oddechowych. Należy rozważyć zastosowanie alternatywnego, przeciwbólowego agonisty receptora opioidowego μ, a produkt leczniczy Palexia 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 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 przysłaniać obraz kliniczny u pacjentów po urazie głowy. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Palexia 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 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 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 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 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 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, tabletki powlekane, zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Palexia, tabletki powlekane, zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze o działaniu ośrodkowym [leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (OUN)], w tym alkohol i leki narkotyczne hamujące czynność OUN
Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Palexia z produktami leczniczymi stosowanymi w sedacji, takimi jak benzodiazepiny lub inne środki hamujące czynność układu oddechowego lub OUN (inne opioidy, leki przeciwkaszlowe lub leczenie substytucyjne, barbiturany, leki przeciwpsychotyczne, H1-antyhistaminy, alkohol) zwiększa ryzyko sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i śmierci ze względu na addycyjne działanie hamujące na OUN. W związku z tym w przypadku rozważania skojarzonej terapii produktem leczniczym Palexia i lekiem hamującym czynność układu oddechowego lub OUN, należy rozważyć zmniejszenie dawki jednego lub obu leków, a czas jednoczesnego stosowania należy ograniczyć (patrz punkt 4.4). Jednoczesne stosowanie opioidów i gabapentynoidów (gabapentyna i pregabalina) zwiększa ryzyko przedawkowania opioidów, depresji oddechowej i zgonu.

Leki o mieszanych właściwościach agonistycznych i antagonistycznych w stosunku do receptorów opioidowych
Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania pacjentowi produktu leczniczego Palexia 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 wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. SSRI), inhibitorów wychwytu 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 serotoninergicznymi produktami leczniczymi, takimi jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwytu 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˚C oraz indukowany oczny klonus.

Odstawienie serotoninergicznych 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 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.

Jednoczesne podawanie produktu Palexia z lekami przeciwcholinergicznymi lub lekami o działaniu przeciwcholinergicznym (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwhistaminowe, leki przeciwpsychotyczne, leki zwiotczające mięśnie, leki przeciw chorobie Parkinsona) może powodować nasilenie działań niepożądanych o charakterze przeciwcholinergicznym.

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). Długotrwałe stosowanie przez matkę opioidów podczas ciąży może wpływać na rozwijający się płód. W efekcie u noworodka może wystąpić zespół odstawienny. Noworodkowy zespół odstawienny opioidów może zagrażać życiu, jeśli nie jest rozpoznany i leczony. Powinna być dostępna odtrutka gotowa do podania noworodkowi.
Produktu leczniczego Palexia 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 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 nie należy stosować u kobiet karmiących piersią.

Płodność
Brak jest dostępnych danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Palexia na płodność u ludzi. W badaniu płodności i wczesnego rozwoju embrionalnego, nie zaobserwowano wpływu na parametry rozrodu u samców i samic szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Palexia może wywierać znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania 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 miały głównie łagodne i umiarkowane nasilenie. Najczęściej występowały działania niepożądane ze strony żołądka i jelit, a także ośrodkowego układu nerwowego (nudności, wymioty, senność, zawroty i bóle głowy).

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

Bardzo często	(≥1/10)
Często	(≥1/100 do <1/10)
Niezbyt często	(≥1/1000 do <1/100)
Rzadko	(≥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			
Zaburzenia psychiczne		Lęk, stan splątania, halucynacje, zaburzenia snu, niezwykłe marzenia senne	Nastrój depresyjny, dezorientacja, pobudzenie, nerwowość, niepokój ruchowy, nastrój euforyczny, uzależnienie od leków	Nieprawidłowe myślenie	Majaczenie**
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, senność, bóle głowy	Drżenie	Zaburzenia uwagi, pogorszenie pamięci, uczucie zbliżającego się zasłabnięcia, uspokojenie polekowe, ataksja, dyzartria, niedoczulica, parestezja, mimowolne skurcze mięśni	Drgawki, zaburzenia przytomności, nieprawidłowa koordynacja	
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia		
Zaburzenia serca			Zwiększenie częstości rytmu serca, palpitacje	Zmniejszenie częstości rytmu serca	
Zaburzenia naczyniowe		Nagłe zaczerwienie nie twarzy	Zmniejszenie ciśnienia tętniczego		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Depresja oddechowa, zmniejszona saturacja tlenem, duszność		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty	Zaparcia, biegunka, dyspepsja, suchość w jamie ustnej	Dyskomfort w obrębie jamy brzusznej	Zaburzone opróżnianie żołądka	
Zaburzenia skóry		Świąd,	Pokrzywka		

i tkanki podskórnej		nadmierne pocenie się, wysypka			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Kurcze mięśni	Uczucie ociężałości		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zaburzenia mikcji, częstomocz		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia, zmęczenie, uczucie zmiany temperatury ciała	Zespół odstawienny, obrzęki, uczucie nienormalności, uczucie upojenia alkoholowego, drażliwość, 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 stosowano u pacjentów przez okres do 90 dni 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.

Uzależnienie od leków
Wielokrotne stosowanie produktu Palexia może prowadzić do uzależnienia od leku, nawet podczas stosowania dawek terapeutycznych. Ryzyko uzależnienia od leków może się różnić w zależności od czynników ryzyka występujących u danego pacjenta, dawkowania i czasu trwania leczenia opioidami (patrz punkt 4.4).

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
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy
Dane dotyczące przedawkowania tapentadolu u ludzi są 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 i depresję oddechową aż do całkowitego zatrzymania oddechu, co może powodować śmierć.

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 wspomaganej lub kontrolowanej.
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 wskazówek 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 powlekanych obejmujących leczenie bólu nocyceptywnego włączając ból pooperacyjny w ortopedii, ból trzewny oraz przewlekły ból z powodu choroby zwyrodnieniowej stawu biodowego lub kolanowego. Na ogół, efekt przeciwbólowy tapentadolu w badaniach klinicznych nad leczeniem bólu nocyceptywnego był porównywalny do efektu obserwowanego przy zastosowaniu silnego opioidu 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 we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w związku ze stosowaniem w bólu ostrym o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Po podaniu doustnym produktu leczniczego Palexia tapentadol jest szybko i całkowicie wchłaniany. 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 po około 1,25 godziny po podaniu tabletek powlekanych. W zakresie doustnych dawek terapeutycznych tapentadolu w postaci tabletek powlekanych obserwowano proporcjonalne do dawki zwiększenie wartości C_{max} i AUC.
W badaniu, w którym wielokrotnie (co 6 godzin) podawano tapentadol w zakresie dawek od 75 mg do 175 mg, w postaci tabletek powlekanych, obserwowano współczynnik akumulacji od 1,4 do 1,7 dla macierzystej substancji czynnej i od 1,7 do 2,0 dla głównego metabolitu O glukuronidu tapentadolu, które to wartości wynikają zarówno z przerw między dawkami, jak i obserwowanego okresu półtrwania tapentadolu i jego metabolitu. Stały poziom stężenia tapentadolu w surowicy jest osiągany drugiego dnia zastosowanej terapii.

Wpływ pokarmu
Wartości AUC i C_{max} zwiększały się odpowiednio o 25% i 16%, gdy tabletki powlekane były stosowane po bogatotłuszczowym, wysokokalorycznym śniadaniu. Czas osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy był w tym przypadku przedłużony do 1,5 godziny. Bazując na danych dotyczących skuteczności, uzyskanych podczas wstępnej oceny wyników badań klinicznych fazy II/III stwierdzono, że pokarm nie wywiera istotnego znaczenia klinicznego. Produkt leczniczy Palexia 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 sprzęganie 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-glukuronylotransferaza (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 sprzęgania. Tym samym metabolizm leku zachodzący przy udziale układu cytochromu P450 jest mniej ważny niż glukuronidacja.
Żaden z metabolitów nie ma udziału w działaniu przeciwbólowym.

Wydalanie
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 4 godziny po podaniu 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 stężeń 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 Amesa. 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

Palexia, 50 mg:
Rdzeń tabletki:
Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Powidon K30
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:
Opadry II white 85F18422:
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Talk

Palexia, 75 mg:
Rdzeń tabletki:
Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Powidon K30
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:
Opadry II yellow 85F32072:
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Talk
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Palexia, 100 mg:
Rdzeń tabletki:
Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Powidon K30
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:
Opadry II pink 8524141:

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Talk
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Opakowania po 5, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 tabletek powlekanych.
Blistry jednodawkowe PVC/PVDC/Aluminium.
Opakowania po 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 100x1 tabletek powlekanych.
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. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Palexia, 50 mg: 18208
Palexia, 75 mg: 18209
Palexia, 100 mg: 18210

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 maja 2011.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2016.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11.2025