

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Palexia retard, 25 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Palexia retard, 50 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Palexia retard, 100 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Palexia retard, 150 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Palexia retard, 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Palexia retard, 250 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

#### Palexia retard, 25 mg

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 25 mg tapentadolu (w postaci chlorowodorku).

#### Palexia retard, 50 mg

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 50 mg tapentadolu (w postaci chlorowodorku).

#### Palexia retard, 100 mg

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

#### Palexia retard, 150 mg

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 150 mg tapentadolu (w postaci chlorowodorku).

#### Palexia retard, 200 mg

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 200 mg tapentadolu (w postaci chlorowodorku).

#### Palexia retard, 250 mg

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 250 mg tapentadolu (w postaci chlorowodorku).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Produkt leczniczy Palexia retard zawiera 3,026 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

#### Palexia retard, 25 mg

Lekko pomarańczowo-brązowe tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu o podłużnym kształcie (5,5 mm x 10 mm), oznaczone logo Grünenthal z jednej strony i „H9” z drugiej strony.

#### Palexia retard, 50 mg

Białe tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu o podłużnym kształcie (6,5 mm x 15 mm), oznaczone logo Grünenthal z jednej strony i „H1” z drugiej strony.

#### Palexia retard, 100 mg

Bładożółte 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.

#### Palexia retard, 150 mg

Bładoróżowe tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu o podłużnym kształcie (6,5 mm x 15 mm), oznaczone logo Grünenthal z jednej strony i „H3” z drugiej strony.

#### Palexia retard, 200 mg

Bładopomarańczowe tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu o podłużnym kształcie (7 mm x 17 mm), oznaczone logo Grünenthal z jednej strony i „H4” z drugiej strony.

#### Palexia retard, 250 mg

Brązowo czerwone tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu o podłużnym kształcie (7 mm x 17 mm), oznaczone logo Grünenthal z jednej strony i „H5” 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;
- bólu przewlekłego o dużym nasileniu u dzieci w wieku powyżej 6 lat i młodzieży, 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.

#### **Dorośli**

##### *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 przeciwbólowe:*

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 przeciwbólowe 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**

Zalecana dawka dla dzieci zależy od wieku i masy ciała.

### *Rozpoczęcie leczenia*

#### *Rozpoczęcie leczenia u pacjentów nieprzyjmujących obecnie opioidowych leków przeciwbólowych*

Dla dzieci i młodzieży w wieku od 6 do mniej niż 18 lat zalecana dawka początkowa wynosi 1,5 mg na kg masy ciała podawana co 12 godzin. Niemniej jednak nie należy przekraczać dawki początkowej 50 mg. Spośród dostępnych mocy tabletek, jako dawki początkowe należy rozważyć 25 mg lub 50 mg.

#### *Rozpoczęcie leczenia u pacjentów przyjmujących obecnie opioidowe leki przeciwbólowe*

Podczas zamiany opioidów na lek Palexia retard i wyboru dawki początkowej należy wziąć pod uwagę charakter poprzedniego produktu leczniczego, sposób podawania i średnią dawkę dobową. Może to wymagać większych dawek początkowych leku Palexia retard u pacjentów przyjmujących obecnie opioidy w porównaniu z pacjentami, którzy nie przyjmowali opioidów przed rozpoczęciem leczenia lekiem Palexia retard.

### *Ustalenie dawki i utrzymanie*

Po rozpoczęciu leczenia dawka powinna być dopasowana indywidualnie pod ścisłym nadzorem lekarza prowadzącego do poziomu, który zapewnia odpowiednią analgezję i minimalizuje działania niepożądane, z przyrostami dawki o 25 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg lub z przyrostami dawki o 25 mg lub 50 mg dla pacjentów o masie ciała >40 kg po upływie co najmniej 2 dni od ostatniego zwiększenia dawki.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 3,5 mg na kg masy ciała podawana co 12 godzin. Należy rozważyć dostępne moce tabletek, aby uzyskać optymalną dawkę w ogólnym zalecanym zakresie dawek (od 1,5 mg/kg do 3,5 mg/kg), zgodnie z opinią lekarza przepisującego lek. Nie należy przekraczać całkowitej dawki 500 mg na dobę, tj. 250 mg podawanych co 12 godzin. Niektórzy pacjenci odnieśli korzyści z dawek do 1,0 mg/kg.

### *Przerwanie leczenia*

Po nagłym przerwaniu leczenia tapentadolem mogą wystąpić objawy odstawienia (patrz punkt 4.4 i 4.8). Gdy pacjent nie wymaga już leczenia tapentadolem, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki, aby zapobiec objawom odstawienia.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Lek Palexia retard nie był badany u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek, dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej populacji (patrz punkt 4.4 i 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Lek Palexia retard nie był badany u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej populacji (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Palexia retard u dzieci w wieku poniżej 6 lat, dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Palexia retard stosuje się doustnie.

W celu utrzymania przedłużonego mechanizmu uwalniania, tabletkę należy przyjmować w całości, nie należy dzielić ani żuć tabletek. 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  $\mu$ , 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**

#### *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 (OUD, ang. opioid use disorder). 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).

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.

Lekarze powinni zwracać uwagę na objawy odstawienia po wielokrotnym podaniu tapentadolu i

unikać nagłego odstawienia leku (patrz punkt 4.2 i 4.8).

#### *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  $\mu$ , 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  $\mu$ , 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  $\mu$  (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  $\mu$  mogą przysłaniać 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  $\mu$ , 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  $\mu$  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 podczas snu*

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania podczas snu, w tym centralny bezdech senny (CBS) i hipoksemię. 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  $\mu$  (jak pentazocyna, nalbufina) lub częściowymi agonistami receptora opioidowego  $\mu$  (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  $\mu$  (jak tapentadol) staje się konieczne w przypadku wystąpienia ostrego bólu.

Donoszono, że w przypadku jednoczesnego zastosowania pełnego agonisty receptora opioidowego  $\mu$  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, całkowitym brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### *Dzieci i młodzież*

Te same ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania produktu leczniczego Palexia retard dotyczą dzieci, z następującymi dodatkowymi uwagami:

Produkt leczniczy Palexia retard nie był badany u dzieci w wieku poniżej 6 lat (patrz punkt 4.1 i 4.2), dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów.

Produkt leczniczy Palexia retard nie był systematycznie oceniany u dzieci i młodzieży z otyłością, dlatego pacjenci pediatryczni z otyłością powinni być ściśle monitorowani i nie należy przekraczać zalecanej dawki maksymalnej.

Produkt leczniczy Palexia retard nie był badany u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, dlatego nie zaleca się stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

### **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 retard 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 przeciwpyschotyczne, 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 retard 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

opiodów, depresji oddechowej i zgonu.

#### *Leki o mieszanych właściwościach agonistycznych i antagonistycznych w stosunku do receptorów opiodowych*

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania pacjentowi produktu leczniczego Palexia retard z lekami o mieszanych właściwościach agonistycznych i antagonistycznych w stosunku do receptorów opiodowych  $\mu$  (jak pentazocyna, nalbuina) lub lekami będącymi częściowymi agonistami receptora opiodowego  $\mu$  (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 trójcycliczne 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 opiodowego  $\mu$ , 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 opiodów 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 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  $\mu$ .

#### *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.

#### *Płodność*

Brak jest dostępnych danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Palexia retard 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 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). |

| <b>Działania niepożądane</b>              |                      |               |                       |               |                          |
|-------------------------------------------|----------------------|---------------|-----------------------|---------------|--------------------------|
| <b>Klasyfikacja układów i narządów</b>    | <b>Częstość</b>      |               |                       |               |                          |
|                                           | <b>Bardzo często</b> | <b>Często</b> | <b>Niezbyt często</b> | <b>Rzadko</b> | <b>Częstość nieznana</b> |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b> |                      |               | Nadwrażliwość na lek* |               |                          |



|                                                                       |                                    |                                                                      |                                                                                                                                                                |                                                                           |              |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                            |                                    | Zmniejszenie apetytu                                                 | Spadek masy ciała                                                                                                                                              |                                                                           |              |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>                                          |                                    | Lęk, nastrój depresyjny, zaburzenia snu, nerwowość, niepokój ruchowy | Dezorientacja, stan splątania, pobudzenie, zaburzenia percepcji, niezwykle marzenia senne, nastrój euforyczny                                                  | Uzależnienie od leku, nieprawidłowe myślenie                              | Majaczenie** |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    | 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 |              |
| <b>Zaburzenia oka</b>                                                 |                                    |                                                                      | Zaburzenia widzenia                                                                                                                                            |                                                                           |              |
| <b>Zaburzenia serca</b>                                               |                                    |                                                                      | Zwiększenie częstości rytmu serca, zmniejszenie częstości rytmu serca, palpacje                                                                                |                                                                           |              |
| <b>Zaburzenia naczyń</b>                                              |                                    | Nagłe zaczerwienie nie twarzy                                        | Zmniejszenie ciśnienia tętniczego                                                                                                                              |                                                                           |              |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                                    | Duszność                                                             |                                                                                                                                                                | Depresja oddechowa                                                        |              |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     | Nudności, zaparcia                 | Wymioty, biegunka, dyspepsja                                         | Dyskomfort w obrębie jamy brzusznej                                                                                                                            | Zaburzone opróżnianie żołądka                                             |              |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                           |                                    | Świąd, nadmierne pocenie się, wysypka                                | Pokrzywka                                                                                                                                                      |                                                                           |              |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                              |                                    |                                                                      | Zaburzenia mikcji, częstomocz                                                                                                                                  |                                                                           |              |
| <b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>                         |                                    |                                                                      | Dysfunkcja seksualna                                                                                                                                           |                                                                           |              |
| <b>Zaburzenia ogólne</b>                                              |                                    | Astenia,                                                             | Zespół                                                                                                                                                         | Uczucie                                                                   |              |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |                                                                              |                                                 |                                           |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|--|
| <b>i stany w miejscu podania</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  | zmęczenie, uczucie zmiany temperatury ciała, suchość błon śluzowych, obrzęki | odstawienny, uczucie nienormalności, drażliwość | upojenia alkoholowego, uczucie odprężenia |  |
| <p><i>*Po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano rzadkie przypadki występowania obrzęku naczynioruchowego, anafilaksji i wstrząsu anafilaktycznego.</i></p> <p><i>**Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowywano przypadki majaczenia u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka, takimi jak nowotwór i podeszły wiek.</i></p> |  |                                                                              |                                                 |                                           |  |

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.

#### ***Dzieci i młodzież***

Oczekuje się, że częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży leczonych produktem Palexia retard będą takie same jak u dorosłych leczonych produktem Palexia retard. W zakończonych badaniach pediatrycznych nie zidentyfikowano żadnych nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa w żadnej z badanych podgrup wiekowych. Dostępne są ograniczone dane z badań klinicznych dotyczące objawów odstawienia u dzieci stosujących tapentadol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

#### **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 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  $\mu$ . Zasadniczo, do tych objawów klinicznych zalicza się:

zwiększenie źrenic, wymioty, zapasć 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  $\mu$ . 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 połygnięciu 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  $\mu$  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*

Rozszerzenie wskazania na dzieci w wieku powyżej 6 lat opiera się na podejściu ekstrapolacji dopasowania ekspozycji popartym symulacjami modelu popPK. Przy stosowaniu zalecanych dawek u dzieci osiąga się podobną ekspozycję na tapentadol jak u dorosłych.

Przeprowadzono jedno randomizowane, aktywnie kontrolowane, otwarte badanie typu non-inferiority (KF5503/66) z udziałem 69 dzieci w wieku od 6 do mniej niż 18 lat cierpiących na silny ból, który wymagał leczenia opioidami przez co najmniej 14 dni. 45 z tych dzieci zostało losowo przydzielonych

do grupy otrzymującej tapentadol PR. Dzieci leczono dawkami dostosowanymi do masy ciała, wynoszącymi od 25 mg do 250 mg tapentadolu PR dwa razy na dobę lub równoważnymi dawkami leku porównawczego podczas 14-dniowego okresu leczenia. Profil bezpieczeństwa tapentadolu PR u tych dzieci był porównywalny z lekiem porównawczym i podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego u dorosłych leczonych tapentadolem PR. Profil bezpieczeństwa tapentadolu PR został utrzymany u 9 dzieci podczas otwartego okresu przedłużenia trwającego do jednego roku.

#### *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 pregabalinę 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 osiągany 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 bogatotłuszczowym, wysokokalorycznym śniadaniu. Oceniono to jako fakt bez znaczenia klinicznego, jako, że mieści się w granicach normalnej zmienności międzypersonicznej 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 sprzęganie z kwasem glukuronowym i powstawanie glukuronidów. Po podaniu doustnym około 70% dawki jest wydalone 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 wydalone 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 wydalone 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.

### *Dzieci i młodzież*

#### *Wchłanianie*

Stosując dawkowanie dostosowane do masy ciała, średnie stężenia tapentadolu w surowicy obserwowane w populacji pediatrycznej mieściły się w zakresie stężeń obserwowanych u osób dorosłych.

#### *Efekt przyjmowania leku po spożyciu posiłku*

U dzieci i młodzieży nie przeprowadzono specjalnych badań wpływu podania leku po posiłku. W badaniu fazy II/III przeprowadzonym u dzieci i młodzieży lek Palexia retard podawano niezależnie od przyjmowanej żywności.

W oparciu o dane uzyskane podczas badania u dzieci i młodzieży dotyczące skuteczności, efekt podania leku po posiłku nie wydaje się mieć znaczenia klinicznego. Lek Palexia retard może być podawany z jedzeniem lub bez jedzenia.

#### *Dystrybucja*

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej, średnia ( $\pm$  SD) pozorna objętość dystrybucji (V/F) tapentadolu po doustnym podaniu tabletek tapentadolu PR w populacji pediatrycznej wynosiła 528 L ( $\pm$  227 L) dla dzieci w wieku od 6 lat do mniej niż 12 lat i 795 L ( $\pm$  220 L) dla dzieci w wieku od 12 lat do mniej niż 18 lat.

#### *Biotransformacja*

U pacjentów w wieku powyżej 5 miesięcy metabolizm tapentadolu jest ekstensywny.

#### *Wydalenie*

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej, średni ( $\pm$  SD) pozorny klirens doustny (CL/F) tapentadolu po doustnym podaniu tabletek tapentadolu PR w populacji pediatrycznej wynosił 135 L/h ( $\pm$  51 L/h) dla dzieci w wieku od 6 lat do mniej niż 12 lat i 180 L/h ( $\pm$  45 L/h) dla dzieci w wieku od 12 lat do mniej niż 18 lat.

#### *Szczególne grupy pacjentów*

##### *Zaburzenia czynności nerek i wątroby*

Lek Palexia retard nie był badany u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek i wątroby.

#### *Interakcje farmakokinetyczne*

Nie przeprowadzono specjalnych badań interakcji między lekami u dzieci i młodzieży.

### **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  $\mu$ , 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<sub>1</sub>, 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.

Młode szczury były leczone od 6 do 90 dnia po urodzeniu, co obejmowało okres rozwoju odpowiadający niemowlętwu, dzieciństwu i dojrzewaniu u ludzi. W ciągu pierwszych 3 dni leczenia obserwowano liczbowo większą śmiertelność przy dawkach  $\geq 25$  mg/kg/dobę, przy czym ekspozycja na tapentadol w osoczu przy najniższym obserwowanym poziomie działania niepożądanego (LOAEL) była porównywalna z przewidywaną kliniczną ekspozycją na tapentadol w osoczu u dzieci.

Tapentadol był dobrze tolerowany u młodych szczurów w wieku powyżej 10 dni. Nie zaobserwowano objawów klinicznych związanych z leczeniem, wpływu na masę ciała, spożycie pokarmu, rozwój przed odsadzeniem lub rozwój reprodukcyjny, wzrost kości długich, aktywność ruchową, zachowanie lub uczenie się i pamięć. Masa narządów oraz ocena makroskopowa lub mikroskopowa nie wykazały zmian związanych z leczeniem. Tapentadol nie wpływał na rozwój płciowy, krycie ani parametry ciąży u leczonych zwierząt.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

*Rdzeń tabletki:*

Hypromeloza

Celuloza mikrokrystaliczna

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Palexia retard, 25 mg

*Otoczka tabletki:*

Opadry II orange 30C230000:

Hypromeloza

Laktoza jednowodna

Talk

Makrogol

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Palexia retard, 50 mg

*Otoczka tabletki:*

Opadry II white 33G28488:

Hypromeloza

Laktoza jednowodna

Talk

Makrogol

Glikol propylenowy

Tytanu dwutlenek (E 171)

Palexia retard, 100 mg

*Otoczka tabletki:*

Opadry II yellow 33G32826:

Hypromeloza

Laktoza jednowodna

Talk

Makrogol

Glikol propylenowy

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Palexia retard, 150 mg

*Otoczka tabletki:*

Opadry II pink: 33G34210:

Hypromeloza

Laktoza jednowodna

Talk

Makrogol

Glikol propylenowy

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Palexia retard, 200 mg

*Otoczka tabletki:*

Opadry II orange 33G23931:

Hypromeloza

Laktoza jednowodna

Talk

Makrogol

Glikol propylenowy

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Palexia retard, 250 mg

*Otoczka tabletki:*

Opadry II red 33G35200:

Hypromeloza

Laktoza jednowodna

Talk

Makrogol

Glikol propylenowy

Tytanu dwutlenek (E 171)

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.

## **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**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Niemcy

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Palexia retard, 25 mg: 20417

Palexia retard, 50 mg: 18192

Palexia retard, 100 mg: 18193

Palexia retard, 150 mg: 18194

Palexia retard, 200 mg: 18195

Palexia retard, 250 mg: 18196

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Palexia retard, 25 mg: 20 lipca 2012

Palexia retard, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg: 24 maja 2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2016.

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

20.03.2024