

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PALEXIA 50 mg, filmomhulde tabletten
PALEXIA 75 mg, filmomhulde tabletten
PALEXIA 100 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet PALEXIA 50 mg bevat 58,24 mg tapentadol hydrochloride overeenkomend met 50 mg tapentadol.

Elke tablet PALEXIA 75 mg bevat 87,36 mg tapentadol hydrochloride overeenkomend met 75 mg tapentadol.

Elke tablet PALEXIA 100 mg bevat 116,48 mg tapentadol hydrochloride overeenkomend met 100 mg tapentadol.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke tablet PALEXIA 50 mg bevat 24,74 mg lactose.

Elke tablet PALEXIA 75 mg bevat 37,1 mg lactose.

Elke tablet PALEXIA 100 mg bevat 49,5 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

PALEXIA 50 mg: Witte, ronde filmomhulde tabletten met een diameter van 7 mm, gemarkeerd met het Grünenthal-logo (\pm) aan één zijde en "H6" aan de andere zijde.

PALEXIA 75 mg: Lichtgele, ronde filmomhulde tabletten met een diameter van 8 mm, gemarkeerd met het Grünenthal-logo (\pm) aan één zijde en "H7" aan de andere zijde.

PALEXIA 100 mg: Lichtroze, ronde filmomhulde tabletten met een diameter van 9 mm, gemarkeerd met het Grünenthal-logo (\pm) aan één zijde en "H8" aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

PALEXIA is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige acute pijn bij volwassenen, die alleen met opioïde analgetica adequaat behandeld kan worden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Het doseringsregime dient individueel te worden afgestemd op de ernst van de te behandelen pijn, eerdere behandelervaring en de mogelijkheden om de patiënt te controleren.

Patiënten dienen de behandeling te starten met één filmomhulde tablet van 50 mg tapentadol om de 4 tot 6 uur. Een hogere startdosis kan nodig zijn afhankelijk van de intensiteit van de pijn en eventueel eerder gebruik van analgetica.

Op de eerste dag van de behandeling mag op zijn vroegst één uur na de startdosis een aanvullende dosis worden ingenomen als er geen pijncontrole is bereikt. Daarna dient de dosis onder nauwgezet

toezicht van de voorschrijvend arts individueel te worden getitreerd tot een niveau waarbij adequate analgesie wordt bereikt en ongewenste effecten worden geminimaliseerd.

Een totale dagelijkse dosis van meer dan 700 mg tapentadol tijdens de eerste dag van de behandeling en een totale dagelijkse dosis van meer dan 600 mg tapentadol tijdens de volgende dagen van de behandeling is niet onderzocht en wordt derhalve niet aanbevolen.

Duur van de behandeling

De filmomhulde tabletten zijn bedoeld voor acute pijnsituaties. Als een lange termijn behandeling verwacht wordt, of nodig wordt en een effectieve pijnverlichting bereikt werd met PALEXIA in afwezigheid van ondraaglijke bijwerkingen, moet de mogelijkheid overwogen worden om de patiënt over te schakelen naar therapie met PALEXIA retard tabletten met verlengde afgifte.

Zoals voor alle symptomatische behandelingen, moet voortgezet gebruik van tapentadol regelmatig geëvalueerd worden

Stopzetting van de behandeling

Na abrupt stoppen van de behandeling met tapentadol kunnen onthoudingsverschijnselen optreden (zie rubriek 4.8). Wanneer een patiënt niet langer met tapentadol hoeft te worden behandeld, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om onthoudingsverschijnselen te voorkomen.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een lichte of matige nierinsufficiëntie is dosisaanpassing niet nodig (zie rubriek 5.2). PALEXIA is niet bestudeerd in gecontroleerde effectiviteitsstudies bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie. Derhalve wordt gebruik bij deze populatie niet aanbevolen (zie rubriek 4.4. en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een lichte leverinsufficiëntie is dosisaanpassing niet nodig (zie rubriek 5.2). PALEXIA dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie. Behandeling van deze patiënten dient te worden gestart met de laagste beschikbare dosis, d.w.z. 50 mg tapentadol als filmomhulde tablet, die niet vaker dan eenmaal per 8 uur mag worden ingenomen. Bij aanvang van de behandeling wordt een hogere dagelijkse dosis dan 150 mg tapentadol als filmomhulde tablet niet aanbevolen. Verdere behandeling dient uit te komen op behoud van de analgesie met een acceptabele verdraagbaarheid, hetgeen bereikt kan worden door het doseringsinterval te verkorten of te verlengen (zie rubriek 4.4 en 5.2).

PALEXIA is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie. Derhalve wordt gebruik bij deze populatie niet aanbevolen (zie rubriek 4.4. en 5.2).

Ouderen (65 jaar en ouder)

In het algemeen is een dosisaanpassing bij ouderen niet nodig. Bij ouderen is de kans echter groter dat de nier- en leverfunctie verminderd is. Daarom dient de dosis zorgvuldig, conform de aanbevelingen, te worden bepaald (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van PALEXIA bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Daarom wordt PALEXIA niet aanbevolen voor gebruik bij deze populatie.

Wijze van toediening:

PALEXIA is voor oraal gebruik.

De tablet dient met voldoende vloeistof te worden ingenomen. PALEXIA kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

PALEXIA is gecontra-indiceerd:

- Bij patiënten met overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- In situaties waarin werkzame bestanddelen met mu-opioïd receptor agonistische werking gecontra-indiceerd zijn, d.w.z. bij patiënten met aanzienlijke ademhalingsdepressie (in omstandigheden zonder bewaking of bij afwezigheid van reanimatieapparatuur) en patiënten met acute of ernstige astma bronchiale of hypercapnie
- In elke patiënt met een aangetoonde of vermoede paralytische ileus

- In patiënten met acute intoxicatie met alcohol, hypnotica, centraal werkende analgetica of psychotrope werkzame bestanddelen (zie rubriek 4.5)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tolerantie en opioïde gebruikstoornis (misbruik en afhankelijkheid)

Tolerantie, fysieke en psychologische afhankelijkheid en een opioïde gebruikstoornis (opioid use disorder, OUD) kunnen optreden bij herhaalde toediening van opioïden.

Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van opioïden kan leiden tot een overdosis en/of overlijden. Het risico op het ontwikkelen van OUD is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of familieanamnese (ouders, broer of zus) van middelengebruikstoornissen (waaronder alcoholgebruikstoornis), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke geschiedenis van andere psychische stoornissen (bijv. zware depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen).

Patiënten dienen gecontroleerd te worden op tekenen van drugszoekend gedrag (bijv. te vroege verzoeken om aanvullingen). Dit omvat de beoordeling van gelijktijdige opioïden en psychoactieve middelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van OUD dient overleg met een verslavingsdeskundige te worden overwogen.

Risico's gerelateerd aan gelijktijdig gebruik van kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of aanverwante stoffen

Gelijktijdig gebruik van PALEXIA en kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of aanverwante stoffen kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet het gelijktijdig voorschrijven van deze kalmerende geneesmiddelen worden voorbehouden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Indien besloten wordt om PALEXIA gelijktijdig met kalmerende geneesmiddelen voor te schrijven, dan moet een verlaging van de dosis van een of beide middelen worden overwogen en moet de duur van de gelijktijdige behandeling zo kort mogelijk zijn.

De patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. Het wordt dan ook sterk aanbevolen om patiënten en hun verzorgers te informeren over deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Ademhalingsdepressie

In hoge doses of bij voor mu-opioïdreceptoragonisten gevoelige patiënten kan PALEXIA dosisgerelateerde ademhalingsdepressie veroorzaken. PALEXIA dient derhalve voorzichtig te worden toegediend aan patiënten met een verstoorde ademhalingsfunctie. Andere niet-mu-opioïdreceptoragonistische analgetica dienen te worden overwogen. Bij dergelijke patiënten mag PALEXIA uitsluitend worden toegepast onder zorgvuldige medische supervisie bij de laagste werkzame dosis. Als ademhalingsdepressie ontstaat, dient dit op dezelfde wijze te worden behandeld als elke door een mu-opioïdreceptoragonist geïnduceerde ademhalingsdepressie (zie rubriek 4.9).

Hoofddletsel en verhoogde intracraniale druk

PALEXIA mag niet worden gebruikt bij patiënten die bijzonder gevoelig kunnen zijn voor de intracraniale effecten van kooldioxideretentie, zoals patiënten met bewijs voor verhoogde intracraniale druk, bewustzijnsstoornis of coma. Analgetica met mu-opioïdreceptoragonistische werking kunnen het klinische beloop van patiënten met hoofddletsel maskeren. PALEXIA dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met hoofddletsel en hersentumoren.

Convulsies

PALEXIA is niet systematisch geëvalueerd bij patiënten met een convulsieve aandoening; dergelijke patiënten waren uitgesloten van klinisch onderzoek. Net als andere analgetica met mu-opioïdagonistische werking wordt PALEXIA niet aangeraden bij patiënten met een voorgeschiedenis van een convulsieve aandoening of met een aandoening waarbij de patiënt risico op convulsies loopt. Daarnaast kan tapentadol het risico op aanvallen verhogen bij patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die de convulsiedrempel verlagen (zie rubriek 4.5).

Nierinsufficiëntie

PALEXIA is niet bestudeerd in gecontroleerde effectiviteitsstudies bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie. Derhalve wordt gebruik bij deze populatie niet aanbevolen (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Bij proefpersonen met een lichte of matige leverinsufficiëntie was de systemische blootstelling respectievelijk 2-voudig en 4,5-voudig toegenomen vergeleken met proefpersonen met een normale leverfunctie. PALEXIA dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en 5.2), in het bijzonder bij aanvang van de behandeling. PALEXIA is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie. Derhalve wordt gebruik bij deze populatie niet aanbevolen (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Gebruik bij aandoeningen van de pancreas/de galwegen

Werkzame bestanddelen met mu-opioïdreceptoragonistische werking kunnen spasmen veroorzaken van de sfincter van Oddi. PALEXIA dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een aandoening van de galwegen, inclusief acute pancreatitis.

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Opioïden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centrale slaapapneu (CSA) en slaapgerelateerde hypoxemie. Het gebruik van opioïden verhoogt het risico op CSA op dosisafhankelijke wijze. Overweeg bij patiënten met CSA om de totale opioïdendosering te verlagen.

Gemengde opioïde agonisten/antagonisten

Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik van PALEXIA met gemengde mu-opioïde agonisten/antagonisten (zoals pentazocine, nalbufine) of partiële mu-opioïde agonisten (zoals buprenorfine). Bij patiënten behandeld met buprenorfine voor opioïdeverslaving, moeten alternatieve behandelingsopties overwogen worden (zoals bijvoorbeeld tijdelijke stopzetting van buprenorfine), als de toediening van zuivere mu-agonisten (zoals tapentadol) noodzakelijk wordt in geval van acute pijn situaties. Bij gecombineerd gebruik met buprenorfine werd voor zuivere mu-receptoragonisten een hogere dosisbehoefte gerapporteerd en in dergelijke gevallen is een regelmatige controle op bijwerkingen zoals ademhalingsdepressie noodzakelijk.

PALEXIA filmomhulde tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen van galactose-intolerantie, totalelactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

PALEXIA filmomhulde tabletten bevatten minder dan 1mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat ze in wezen 'natriumvrij' zijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Centraal werkende geneesmiddelen/middelen die het centrale zenuwstelsel (CZS) onderdrukken, met inbegrip van alcohol en CZS-onderdrukkende opioïden

Het gelijktijdig gebruik van PALEXIA met kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of andere middelen die de ademhaling of het centraal zenuwstelsel onderdrukken (andere opioïden, antitussiva of substitutiebehandelingen, barbituraten, antipsychotica, H1-antihistaminica en alcohol) verhogen het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden door het bijkomende dempende effect op het CZS. Wanneer een gecombineerde behandeling van PALEXIA wordt overwogen met een middel dat de ademhaling of het centraal zenuwstelsel onderdrukt, dan moet een verlaging van de dosis van een of beide middelen worden overwogen en moet de duur van het gelijktijdige gebruik worden beperkt (zie rubriek 4.4). Gelijktijdig gebruik van opioïden en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) vergroot het risico op overdosering van opioïden, onderdrukte ademhaling en overlijden.

Gemengde opioïde agonisten/antagonisten

Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik van PALEXIA met gemengde mu-opioïde agonisten/antagonisten (zoals pentazocine, nalbufine) of partiële mu-opioïde agonisten (zoals buprenorfine) (zie ook rubriek 4.4).

Palaxia kan convulsies induceren en kan de kans vergroten op het veroorzaken van convulsies door selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's), tricyclische antidepressiva, antipsychotica en andere middelen die de convulsiedrempel verlagen.

Er zijn meldingen van een serotoninesyndroom geweest in een tijdsrelatie met het therapeutisch gebruik van tapentadol in combinatie met serotinergerische geneesmiddelen zoals de selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRIs), serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) en tricyclische antidepressiva..

De volgende verschijnselen kunnen duiden op een serotoninesyndroom:

- spontane clonus
- induceerbare clonus of oculaire clonus met agitatie of diaforese
- tremor en hyperreflexie
- hypertonie en lichaamstemperatuur > 38°C en induceerbare of oculaire clonus.

Staken van de serotinergerische geneesmiddelen leidt meestal tot een snelle verbetering. Behandeling hangt af van de aard en de ernst van de symptomen.

De belangrijkste eliminatieroute voor tapentadol is conjugatie met glucuronzuur gemedieerd via uridinedifosfaattransferase (UGT), voornamelijk de isovormen UGT1A6, UGT1A9 en UGT2B7. Gelijktijdige toediening van sterke remmers van deze iso-enzymen (b.v. ketoconazol, fluconazol, meclofenaminezuur) kan derhalve leiden tot verhoogde systemische blootstelling aan tapentadol (zie rubriek 5.2).

Bij patiënten die tapentadol gebruiken is voorzichtigheid geboden als gelijktijdige toediening van sterke enzyminducerende geneesmiddelen (bijvoorbeeld rifampicine, fenobarbital, Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*)) wordt gestart of gestopt, omdat dit kan leiden tot respectievelijk een verminderde werkzaamheid of een risico op bijwerkingen.

Behandeling met PALEXIA dient te worden vermeden bij patiënten die monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) krijgen of deze in de voorgaande 14 dagen hebben gebruikt; gelijktijdige behandeling heeft mogelijk additieve effecten op de synaptische noradrenalineconcentraties, wat kan resulteren in ongewenste cardiovasculaire effecten, zoals een hypertensieve crisis.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn zeer weinig gegevens over het gebruik van tapentadol bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek zijn geen teratogene effecten gebleken. Bij doses die resulteerden in krachtige farmacologische effecten (mu-opioïde-gerelateerde CZS effecten gerelateerd aan dosering boven de therapeutische range), werden echter vertraagde ontwikkeling en embryotoxiciteit waargenomen. Reeds bij de maternale NOAEL (no observed adverse effect level) werden effecten op de postnatale ontwikkeling waargenomen (zie rubriek 5.3).

Langdurig gebruik van opioïden door de moeder tijdens de zwangerschap stelt de foetus ook bloot aan opioïden. De pasgeboren baby kan als gevolg het neonataal opioïde ontwenningssyndroom ervaren. Het neonataal opioïde ontwenningssyndroom kan levensbedreigend zijn als het niet wordt herkend en behandeld. Een antidotum voor de pasgeborenen moet direct beschikbaar zijn.

PALEXIA mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Weeën en bevalling

Het effect van tapentadol op de weeën en de bevalling bij mensen is onbekend. PALEXIA wordt niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen tijdens en onmiddellijk voor de weeën en de bevalling. Vanwege de mu-opioïdreceptoragonistische werking van tapentadol dienen pasgeborenen van wie de moeder tapentadol heeft gebruikt, te worden gecontroleerd op ademhalingsdepressie.

Borstvoeding

Er is geen informatie over de uitscheiding van tapentadol in de moedermelk bij mensen. Uit een studie met rattenjongen die gezoogd werden door vrouwtjes die tapentadol toegediend kregen, bleek dat tapentadol in de moedermelk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Daarom kan een risico voor de zuigeling niet worden uitgesloten. PALEXIA mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bij de mens over het effect van PALEXIA op de vruchtbaarheid. In een onderzoek naar vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling werden geen effecten op de voortplantingsparameters waargenomen bij mannelijke of vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

PALEXIA kan grote invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen aangezien dit middel functies van het centraal zenuwstelsel negatief kan beïnvloeden (zie rubriek 4.8). Dit kan zich vooral voordoen bij het begin van de behandeling, bij elke dosisaanpassing en bij gelijktijdig gebruik van alcohol of kalmeringsmiddelen (zie rubriek 4.4.). De patiënt dient nadrukkelijk te worden verteld of autorijden of het bedienen van machines toegestaan is.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die door patiënten in placebogecontroleerde studies met PALEXIA werden ervaren, waren voornamelijk mild en matig van ernst. De meest frequente bijwerkingen hadden betrekking op het maagdarmkanaal en het centraal zenuwstelsel (misselijkheid, braken, somnolentie duizeligheid, en hoofdpijn).

Onderstaande tabel bevat een overzicht van bijwerkingen die waargenomen zijn in klinische studies met PALEXIA en vanuit post-marketing ervaring. De bijwerkingen zijn ingedeeld naar klasse en frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als volgt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $<1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $<1/1000$), zeer zelden ($<1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

BIJWERKINGEN

Systeem/orgaanklassen	Frequentie				Niet bekend
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	
Immuunsysteem-aandoeningen				Overgevoeligheid voor het geneesmiddel*	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust			
Psychische stoornissen		Angst, verwardheid, hallucinatie, slaapstoornis, abnormale dromen	Depressieve stemming, desoriëntatie, agitatie, nervositeit, rusteloosheid, euforische stemming	Abnormale gedachten	Delirium**
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn	Tremor	Verstoring van aandacht, geheugenstoornis, presyncope, sedatie, ataxie, dysartrie, hypoesthesie, paresthesie, onvrijwillige spiersamentrekkingen	Convulsie, verlaagd bewustzijn, abnormale coördinatie	
Oogaandoeningen			Visuele stoornis		
Hartaandoeningen			Versnelde hartslag, hartkloppingen	Vertraagde hartslag	
Bloedvataandoeningen		Blozen	Verlaagde bloeddruk		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Ademhalingsdepressie, verlaagde zuurstofsaturatie, dyspneu		
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid, braken	Obstipatie, diarree, dyspepsie, droge mond	Abdominaal ongemak	Verstoorde maaglediging	

Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus, hyperhidrose, uitslag	Urticaria		
Skeletspierstelsel - en bindweefselaandoeningen		Spierspasmen	Gevoel van zwaarte		
Nier- en urinewegaandoeningen			Moeite met urineren, pollakisurie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie, vermoeidheid, gevoel dat de lichaamstemperatuur verandert	Onthoudingssyndroom, oedeem, zich abnormaal voelen, dronken gevoel, prikkelbaarheid, ontspannen gevoel		
*Post-marketing werden zeldzame gevallen van angio-oedeem, anafylaxie en anafylactische shock gerapporteerd. **Postmarketinggevallen van delirium werden waargenomen bij patiënten met aanvullende risicofactoren zoals kanker en gevorderde leeftijd					

Klinische studies met PALEXIA waarbij patiënten gedurende 90 dagen werden blootgesteld, leverden weinig bewijs voor onthoudingsverschijnselen na abrupt staken van de behandeling. En indien deze symptomen zich voordeden, werden ze over het algemeen als mild geclassificeerd. Niettemin dienen artsen alert te zijn op onthoudingsverschijnselen (zie rubriek 4.2) en, mochten deze optreden, de patiënt dienovereenkomstig te behandelen.

Het risico op suïcidale gedachten en het plegen van zelfmoord is hoger bij patiënten die aan chronische pijn lijden. Verder zijn stoffen met een uitgesproken invloed op het monoaminergisch systeem geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidaliteit bij patiënten die aan depressie lijden, vooral in het begin van de behandeling. Gegevens uit klinische studies en post-marketingrapporten duiden niet op een verhoogd risico voor tapentadol.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is zeer beperkte ervaring bij de mens met overdosering van tapentadol. Preklinische gegevens duiden erop dat na intoxicatie met tapentadol symptomen te verwachten zijn die vergelijkbaar zijn met die van andere centraal werkende analgetica met mu-opioïdreceptoragonistische activiteit. In principe bestaan deze symptomen, verwijzend naar de klinische setting, met name uit miosis, braken, cardiovasculaire collaps, bewustzijnsstoornissen tot en met coma, convulsies en ademhalingsdepressie tot en met ademhalingsstilstand.

Behandeling

De behandeling van overdosering dient gericht te zijn op behandeling van symptomen van mu-opioïdagonisme. Wanneer overdosering met tapentadol wordt vermoed, dient primaire aandacht te worden besteed aan het vrijmaken van de luchtwegen en het instellen van geassisteerde of gecontroleerde beademing.

Zuivere opioïdreceptorantagonisten, zoals naloxon, zijn specifieke antidota tegen ademhalingsdepressie als gevolg van overdosering met opioïden. Ademhalingsdepressie na een overdosering kan langer duren dan de werkingsduur van de opioïdreceptorantagonist. Toediening van een opioïdreceptorantagonist is geen substituuut voor continue controle van de luchtwegen, de ademhaling en de circulatie na een overdosering met opioïden. Als de respons op de opioïdreceptorantagonist suboptimaal of slechts van korte duur is, dient een extra dosis van de antagonist (bijvoorbeeld naloxon) te worden toegediend conform de aanwijzingen van de fabrikant van het geneesmiddel.

Gastro-intestinale decontaminatie kan worden overwogen om niet-geabsorbeerd werkzaam bestanddeel te elimineren. Binnen 2 uur na inname kan gastro-intestinale decontaminatie met geactiveerde kool of door maagspoeling worden overwogen. Voordat gastro-intestinale

decontaminatie wordt geprobeerd, moeten eerst maatregelen genomen worden om de luchtweg open te houden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: analgetica; opiaten; andere opiaten.

ATC-code: N02AX06

Tapentadol is een krachtig analgeticum met mu-opioïdeagonistische en bijkomende noradrenalineheropnameremmende eigenschappen. Tapentadol oefent zijn analgetische effecten rechtstreeks uit zonder farmacologisch actieve metaboliet.

De werkzaamheid van tapentadol is aangetoond in preklinische modellen van nociceptieve, neuropathische, viscerale en inflammatoire pijn. De werkzaamheid is geverifieerd in klinische studies met tapentadol filmomhulde tabletten bij nociceptieve pijn, waaronder postoperatieve orthopedische en abdominale pijn en chronische pijn door osteoartrose van de heup of de knie. In het algemeen was de analgetische werkzaamheid van tapentadol in studies met nociceptieve pijn vergelijkbaar met de analgetische werkzaamheid dat werd waargenomen met een sterke opioïde dat als comparator is gebruikt.

Effecten op het cardiovasculaire systeem: in een grondig humaan QT-onderzoek werd geen effect van meerdere therapeutische en suprathérapeutische doses tapentadol op het QT-interval aangetoond. Tapentadol had ook geen relevant effect op andere ECG-parameters (hartfrequentie, PR-interval, QRS-duur, morfologie van de T-golf of de U-golf).

Pediatrische patiënten

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft de verplichting uitgesteld om de resultaten van onderzoek met PALEXIA in alle subgroepen van de pediatrie populatie met matige tot ernstige acute pijn in te dienen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Tapentadol wordt snel en volledig geabsorbeerd na orale toediening van PALEXIA. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid na eenmalige toediening (nuchter) is ongeveer 32% als gevolg van een uitgebreid first-pass-metabolisme. De maximale serumconcentraties van tapentadol worden gewoonlijk 1,25 uur na toediening van filmomhulde tabletten waargenomen. Na toediening van filmomhulde tabletten binnen het orale therapeutische dosisbereik werd een dosis proportionele toename van de C_{max} en van de AUC van tapentadol waargenomen.

In een onderzoek met meervoudige doses (iedere 6 uur) met doses van 75 mg tot 175 mg tapentadol, toegediend als filmomhulde tabletten, werd een accumulatie ratio tussen 1,4 en 1,7 voor de moederstof gevonden en tussen 1,7 en 2,0 voor de belangrijkste metaboliet tapentadol-O-glucuronide, welke hoofdzakelijk bepaald worden door het toedieningsinterval en de schijnbare halfwaardetijd van tapentadol en zijn metaboliet. Steady state serumconcentraties van tapentadol werden bereikt op de tweede dag van het behandelingsregime.

Effect van voedsel

De AUC en de C_{max} namen met 25% respectievelijk 16% toe nadat filmomhulde tabletten werden toegediend na een vet- en calorierijk ontbijt. In deze omstandigheden was de tijd tot de maximale plasmaconcentratie met 1,5 uur vertraagd. Op basis van werkzaamheidsgegevens die bij vroegtijdige beoordelingen tijdens fase II/III studies werden verkregen, blijkt het effect van voedsel niet klinisch relevant te zijn. PALEXIA kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Distributie

Tapentadol wordt uitgebreid in het gehele lichaam gedistribueerd. Na intraveneuze toediening is het distributievolume (V_z) voor tapentadol 540 +/- 98 l. De serumewitbinding is laag en bedraagt ongeveer 20%.

Biotransformatie

Bij mensen wordt tapentadol uitgebreid gemetaboliseerd. Ongeveer 97% van de moederstof wordt gemetaboliseerd. De belangrijkste metaboliseroute van tapentadol is conjugatie met glucuronzuur tot glucuroniden. Na orale toediening wordt ongeveer 70% van de dosis via de urine uitgescheiden in geconjugeerde vorm (55% glucuronide en 15% sulfaat van tapentadol). Uridinedifosfaatglucuronyltransferase (UGT) is het primaire enzym dat bij de glucuronidering betrokken is (voornamelijk de isovormen UGT1A6, UGT1A9 en UGT2B7). In totaal wordt 3% van het werkzame bestanddeel in ongewijzigde vorm uitgescheiden via de urine. Tapentadol wordt bovendien door CYP2C9 en CYP2C19 gemetaboliseerd tot N-desmethyltapentadol (13%) en door CYP2D6 tot hydroxytapentadol (2%), die verder gemetaboliseerd worden door conjugatie. Daarom is het metabolisme van het werkzame bestanddeel dat door het cytochroom P450-systeem wordt gemedieerd, minder belangrijk dan de glucuronidatie. Geen van de metabolieten draagt bij aan de analgetische activiteit.

Eliminatie

Tapentadol en zijn metabolieten worden vrijwel uitsluitend (99%) via de nieren uitgescheiden. De totale klaring na intraveneuze toediening is 1530 +/- 177 ml/min. De terminale halfwaardetijd na orale toediening is gemiddeld 4 uur.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

In een studie met oudere proefpersonen (65-78 jaar) was de gemiddelde blootstelling (AUC) aan tapentadol vergelijkbaar met die van jonge volwassenen (19-43 jaar), waarbij de gemiddelde C_{max} in de groep met oudere proefpersonen 16% lager was dan in de groep met jonge volwassen proefpersonen.

Nierinsufficiëntie

Bij proefpersonen met een wisselende mate van nierfunctie (van normaal tot ernstig gestoord) waren de AUC en C_{max} van tapentadol vergelijkbaar. Daarentegen werd een verhoogde blootstelling (AUC) aan tapentadol-O-glucuronide waargenomen naargelang de mate van nierinsufficiëntie toenam. Bij proefpersonen met lichte, matige en ernstige nierinsufficiëntie was de AUC van tapentadol-O-glucuronide respectievelijk 1,5-, 2,5- en 5,5-maal hoger dan bij een normale nierfunctie.

Leverinsufficiëntie

Bij proefpersonen met een gestoorde leverfunctie resulteerde toediening van tapentadol in een hogere blootstelling aan en hogere serumconcentraties van tapentadol dan bij proefpersonen met een normale leverfunctie.

De verhouding van farmacokinetische parameters van tapentadol voor de groepen met lichte en matige leverinsufficiëntie vergeleken met de groep met een normale leverfunctie waren respectievelijk 1,7 en 4,2 voor de AUC, respectievelijk 1,4 en 2,5 voor de C_{max} en respectievelijk 1,2 en 1,4 voor de $t_{1/2}$. Tapentadol-O-glucuronide werd trager gevormd naarmate de leverinsufficiëntie ernstiger was.

Farmacokinetische relaties

Tapentadol wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door glucuronidatie en slechts een kleine hoeveelheid wordt gemetaboliseerd door oxidatieve routes.

Aangezien glucuronidering een systeem met hoge capaciteit en lage affiniteit is dat zelfs bij ziekte niet gemakkelijk verzadigd raakt, en aangezien therapeutische concentraties van werkzame bestanddelen in het algemeen aanzienlijk lager zijn dan de concentraties die nodig zijn om glucuronidering eventueel te remmen, is het onwaarschijnlijk dat er klinisch relevante interacties zullen plaatsvinden die veroorzaakt worden door glucuronidatie. In een reeks geneesmiddelinteractiestudies met paracetamol, naproxen, acetylsalicylzuur en probenecide is mogelijke invloed van deze werkzame bestanddelen op de glucuronidering van tapentadol onderzocht. De studies met de werkzame bestanddelen naproxen (500 mg tweemaal daags gedurende 2 dagen) en probenecide (500 mg tweemaal daags gedurende 2 dagen) toonden een toename van de AUC van tapentadol met respectievelijk 17% en 57%. In deze studies werden in het algemeen geen klinisch relevante effecten op de serumconcentraties van tapentadol waargenomen.

Verder zijn interactiestudies met metoclopramide en omeprazol uitgevoerd om na te gaan of deze werkzame bestanddelen mogelijk van invloed zijn op de absorptie van tapentadol. Ook in deze studies zijn geen klinisch relevante effecten gebleken op de serumconcentraties van tapentadol.

Uit *in vitro* studies bleek niet dat tapentadol cytochroom P450-enzymen remt of induceert. Het is derhalve onwaarschijnlijk dat klinisch relevante interacties optreden die gemedieerd worden door het cytochroom P450-systeem.

De plasma-eiwitbinding van tapentadol is laag (ongeveer 20%). De kans op farmacokinetische geneesmiddelinteracties als gevolg van verdringing van de eiwitbindingsplaats is derhalve laag.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Tapentadol was niet genotoxisch in bacteriën in de Ames-test. Een *in vitro* chromosomale aberratietest leverde tegenstrijdige bevindingen op, maar bij herhaling van de test waren de resultaten duidelijk negatief. Tapentadol was niet genotoxisch *in vivo*, met chromosomale aberratie en ongeplande DNA-synthese als de twee eindpunten, wanneer het getest werd tot de maximaal verdragen dosis. Langetermijnstudies bij dieren wezen niet op een potentieel carcinogeen risico dat relevant is voor de mens.

Tapentadol had bij ratten geen invloed op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid, maar bij de hoge dosis was de *in utero* overleving verminderd. Niet bekend is of dit via het mannetje of het vrouwtje werd gemedieerd. Tapentadol had geen teratogene effecten bij ratten en konijnen na intraveneuze en subcutane blootstelling. Vertraagde ontwikkeling en embryotoxiciteit werden echter waargenomen na toediening van doses die resulteerden in krachtige farmacologische effecten (mu-opioïde gerelateerde CZS effecten gerelateerd aan dosering boven de therapeutische range). Na intraveneuze toediening aan ratten was de *in utero* overleving verminderd. Bij ratten veroorzaakte tapentadol al in doseringen die geen maternale toxiciteit veroorzaakten, een verhoogde mortaliteit van F₁-nakomelingen die tussen dag 1 en dag 4 *postpartum* rechtstreeks via de moedermelk werden blootgesteld. Er waren geen effecten op neurologische gedragsparameters. Uitscheiding in moedermelk werd onderzocht bij rattenjongen die gezoogd werden door vrouwtjes die tapentadol toegediend kregen. De jongen werden dosisafhankelijk blootgesteld aan tapentadol en tapentadol-O-glucuronide. Geconcludeerd werd dat tapentadol in moedermelk wordt uitgescheiden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

PALEXIA 50 mg, filmomhulde tabletten:

Tabletkern: microkristallijne cellulose, lactosemonohydraat, croscarmellose natrium, Povidon K30, magnesiumstearaat

Tabletomhulling: polyvinylalcohol, macrogol 3350, talk, titaandioxide (E171)

PALEXIA 75 mg, filmomhulde tabletten:

Tabletkern: microkristallijne cellulose, lactosemonohydraat, croscarmellose natrium, Povidon K30, magnesiumstearaat

Tabletomhulling: polyvinylalcohol, macrogol 3350, talk, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide

PALEXIA 100 mg, filmomhulde tabletten:

Tabletkern: microkristallijne cellulose, lactosemonohydraat, croscarmellose natrium, Povidon K30, magnesiumstearaat

Tabletomhulling: polyvinylalcohol, macrogol 3350, talk, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide, zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC-aluminium blisterverpakkingen

Verpakkingen met 5, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 filmomhulde tabletten.

PVC/PVDC-aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen

Verpakkingen met 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 100x1 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Grünenthal B.V.
De Corridor 21K
3621 ZA Breukelen

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

PALEXIA 50 mg filmomhulde tabletten:	RVG 110721
PALEXIA 75 mg filmomhulde tabletten:	RVG 110722
PALEXIA 100 mg filmomhulde tabletten:	RVG 110723

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING /HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 maart 2012

Datum van laatste hernieuwing: 10 augustus 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2 en 4.4: 7 februari 2024