

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PALEXIA Retard 25 mg, tabletten met verlengde afgifte
PALEXIA Retard 50 mg tabletten met verlengde afgifte
PALEXIA Retard 100 mg tabletten met verlengde afgifte
PALEXIA Retard 150 mg tabletten met verlengde afgifte
PALEXIA Retard 200 mg tabletten met verlengde afgifte
PALEXIA Retard 250 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet PALEXIA Retard 25 mg bevat 29,12 mg tapentadol hydrochloride overeenkomend met 25 mg tapentadol.

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

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

Elke tablet PALEXIA Retard 150 mg bevat 174,72 mg tapentadol hydrochloride overeenkomend met 150 mg tapentadol.

Elke tablet PALEXIA Retard 200 mg bevat 232,96 mg tapentadol hydrochloride overeenkomend met 200 mg tapentadol.

Elke tablet PALEXIA Retard 250 mg bevat 291,20 mg tapentadol hydrochloride overeenkomend met 250 mg tapentadol.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke tablet PALEXIA Retard 25 mg bevat 1,3 mg lactose.

Elke tablet PALEXIA Retard 50 mg bevat 3,0 mg lactose.

Elke tablet PALEXIA Retard 100 mg bevat 3,0 mg lactose.

Elke tablet PALEXIA Retard 150 mg bevat 3,0 mg lactose.

Elke tablet PALEXIA Retard 200 mg bevat 3,0 mg lactose.

Elke tablet PALEXIA Retard 250 mg bevat 3,0 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

PALEXIA Retard 25 mg: Licht bruin-oranje langwerpige filmomhulde tabletten (5,5 mm × 10 mm), gemarkeerd met het Grünenthal-logo (♁) aan één zijde en "H9" aan de andere zijde.

PALEXIA Retard 50 mg: Witte, langwerpige filmomhulde tabletten (6,5 mm × 15 mm), gemarkeerd met het Grünenthal-logo (♁) aan één zijde en "H1" aan de andere zijde.

PALEXIA Retard 100 mg: Lichtgele, langwerpige filmomhulde tabletten (6,5 mm × 15 mm), gemarkeerd met het Grünenthal-logo (♁) aan één zijde en "H2" aan de andere zijde.

PALEXIA Retard 150 mg: Lichtroze, langwerpige filmomhulde tabletten (6,5 mm × 15 mm), gemarkeerd met het Grünenthal-logo (♁) aan één zijde en "H3" aan de andere zijde.

PALEXIA Retard 200 mg: Lichtoranje, langwerpige filmomhulde tabletten (7 mm × 17 mm), gemarkeerd met het Grünenthal-logo (♁) aan één zijde en "H4" aan de andere zijde.

PALEXIA Retard 250 mg: Bruinrode, langwerpige filmomhulde tabletten (7 mm × 17 mm), gemarkeerd met het Grünenthal-logo (♁) aan één zijde en "H5" aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

PALEXIA Retard is geïndiceerd voor de behandeling van:

- ernstige chronische pijn bij volwassenen, die alleen met opioïde analgetica adequaat behandeld kan worden.
- Ernstige chronische pijn bij kinderen ouder dan 6 jaar en adolescenten, die enkel voldoende onder controle kan worden gehouden met opioïde analgetica.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeldoelen en stopzetting

Voordat u begint met de behandeling met PALEXIA Retard, dient er samen met de patiënt een behandelstrategie te worden opgesteld dat tevens de duur en de doelen van de behandeling omvat en een plan voor het einde van de behandeling, in overeenstemming met de richtlijnen voor pijnbestrijding. Tijdens de behandeling moet er regelmatig contact zijn tussen de arts en de patiënt om te beoordelen of de behandeling moet worden voortgezet, stopzetting moet worden overwogen en, indien nodig de dosering moet worden aangepast. Wanneer een patiënt geen behandeling met PALEXIA Retard meer nodig heeft, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontweningsverschijnselen te voorkomen. Indien er geen sprake is van adequate pijnbestrijding dient de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende ziekte te worden overwogen (zie rubriek 4.4).

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.

PALEXIA Retard dient tweemaal daags te worden ingenomen, ongeveer eenmaal per 12 uur.

Duur van de behandeling

PALEXIA Retard mag niet langer worden gebruikt dan noodzakelijk is.

Volwassenen

Starten van de behandeling

De behandeling starten bij patiënten die geen opioïde analgetica gebruiken:

Patiënten dienen de behandeling te starten met één tablet met verlengde afgifte van 50 mg tapentadol, tweemaal daags in te nemen.

De behandeling starten bij patiënten die al opioïde analgetica gebruiken:

Bij het overstappen van andere opiaten op PALEXIA Retard en het kiezen van de startdosis dient rekening te worden gehouden met de aard, de wijze van toediening en de gemiddelde dagelijkse dosis van het vorige geneesmiddel. Daarbij kan een hogere startdosis PALEXIA Retard nodig zijn bij patiënten die al opiaten gebruiken dan bij patiënten die voorafgaand aan behandeling met PALEXIA Retard geen opiaten gebruiken.

Titratie en onderhoudsbehandeling

Na aanvang van de behandeling 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.

In klinisch onderzoek is gebleken dat een titratieschema, waarbij de dosis om de 3 dagen stapsgewijs wordt verhoogd met één tablet met verlengde afgifte van 50 mg tapentadol tweemaal daags, geschikt is om afdoende analgesie te bereiken bij de meeste patiënten. Voor individuele dosisaanpassingen kan ook de 25 mg tapentadol tablet met verlengde afgifte gebruikt worden.

Een totale dagelijkse dosis PALEXIA Retard van meer dan 500 mg tapentadol is nog niet onderzocht en wordt derhalve niet aanbevolen.

Specifieke populaties

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie is dosisaanpassing niet nodig (zie rubriek 5.2).

PALEXIA Retard is niet bestudeerd in gecontroleerde effectiviteitsstudies bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Derhalve wordt gebruik bij deze populatie niet aanbevolen (zie rubriek 4.4. en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie is dosisaanpassing niet nodig (zie rubriek 5.2). PALEXIA Retard dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met matige leverinsufficiëntie. Behandeling van deze patiënten dient te worden gestart met de laagste beschikbare dosis, d.w.z. 25 mg tapentadol als tablet met verlengde afgifte, die niet vaker dan eenmaal per 24 uur mag worden ingenomen. Bij aanvang van de behandeling wordt een hogere dagelijkse dosis dan 50 mg tapentadol als tablet met verlengde afgifte niet aanbevolen. Verdere behandeling dient uit te komen op behoud van de analgesie met een acceptabele verdraagbaarheid (zie rubriek 4.4 en 5.2). PALEXIA Retard is niet onderzocht bij patiënten met 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

Dosisaanbeveling voor kinderen is afhankelijk van leeftijd en lichaamsgewicht.

Begin van de behandeling

Begin van de behandeling bij patiënten die momenteel geen opioïde analgetica gebruiken

Voor kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 tot 18 jaar is de aanbevolen startdosis 1,5 mg per kg lichaamsgewicht, elke 12 uur toegediend. Een startdosis van 50 mg mag echter niet worden overschreden. Van de beschikbare tabletsterktes moet 25 mg of 50 mg worden beschouwd als startdosis.

Begin van de behandeling bij patiënten die momenteel opioïde analgetica gebruiken

Bij het overschakelen van opioïden naar PALEXIA Retard en het kiezen van de aanvangsdosis, moet rekening worden gehouden met de aard van het vorige geneesmiddel, de toediening en de gemiddelde dagelijkse dosis. Dit kan hogere begintdoses PALEXIA Retard vereisen voor patiënten die momenteel opioïden gebruiken in vergelijking met patiënten die geen opioïden gebruikten voordat de therapie met PALEXIA Retard werd gestart.

Titratie en onderhoud

Na aanvang van de behandeling moet de dosis individueel worden getitreerd tot een niveau dat voldoende analgesie geeft en bijwerkingen minimaliseert onder nauw toezicht van de voorschrijvende arts met dosisverhogingen van 25 mg voor patiënten met een lichaamsgewicht van minder dan 40 kg of dosisverhogingen van 25 mg of 50 mg voor patiënten met een lichaamsgewicht van meer dan 40 kg na minimaal 2 dagen sinds de laatste dosisverhoging.

De maximale aanbevolen dosis is 3,5 mg per kg lichaamsgewicht, om de 12 uur gegeven. De beschikbare tabletsterktes moeten worden overwogen om de optimale dosis te verkrijgen binnen het algemene aanbevolen dosisbereik (1,5 mg/kg tot 3,5 mg/kg), zoals beoordeeld door de voorschrijvende arts. Een totale dosis van 500 mg per dag, d.w.z. 250 mg om de 12 uur, mag niet worden overschreden. Individuele patiënten hebben baat gehad bij doses tot 1,0 mg/kg.

Staken van de behandeling

Na abrupt staken van de behandeling met tapentadol kunnen ontwenningssverschijnselen optreden (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Wanneer een patiënt de behandeling met tapentadol niet langer nodig heeft, is het raadzaam de dosis geleidelijk af te bouwen om ontwenningssverschijnselen te voorkomen.

Nierinsufficiëntie

PALEXIA Retard is niet onderzocht bij kinderen en adolescenten met nierinsufficiëntie, daarom wordt het gebruik bij deze populatie niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

PALEXIA Retard is niet onderzocht bij kinderen en adolescenten met leverinsufficiëntie, daarom wordt het gebruik bij deze populatie niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

De veiligheid en werkzaamheid van PALEXIA Retard bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn nog niet vastgesteld. Daarom wordt PALEXIA Retard niet aanbevolen voor gebruik bij deze populatie.

Wijze van toediening:

PALEXIA Retard is voor oraal gebruik.

De tablet moet in zijn geheel (niet gebroken of gekauwd) worden ingenomen om ervoor te zorgen dat het mechanisme van verlengde afgifte intact blijft. PALEXIA Retard dient met voldoende vloeistof te worden ingenomen. PALEXIA Retard kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

De matrix van de tapentadol tabletten wordt mogelijks niet volledig verteerd en kan bijgevolg geëlimineerd en gezien worden in de stoelgang van de patiënt. Dit heeft echter geen klinische relevantie, aangezien het actieve bestanddeel van de tablet reeds geabsorbeerd werd.

4.3 Contra-indicaties

PALEXIA Retard 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-opioïdreceptoragonistische 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 opiaatgebruiksstoornis (misbruik en afhankelijkheid)

Bij herhaalde toediening van opioïden, zoals PALEXIA Retard kunnen zich tolerantie, lichamelijke en psychische afhankelijkheid en een opiaatgebruiksstoornis (opioïd use disorder, OUD) ontwikkelen. Een hogere dosis en een langere duur van de opioïdbehandeling kunnen het risico op het ontwikkelen van OUD verhogen.

Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van opioïden kan leiden tot een overdosis en/of de dood. Het risico om OUD te ontwikkelen is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of familiegeschiedenis (ouders ofbroers of zussen) van stoornissen in het gebruik van middelen (waaronder stoornissen in het gebruik van alcohol), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke geschiedenis van andere psychische stoornissen (bijv. depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen).

Voor aanvang van de behandeling met PALEXIA Retard en tijdens de behandeling dienen de behandeldoelen en een stopzettingsplan met de patiënt te worden overeengekomen (zie rubriek 4.2).

Voor en tijdens de behandeling moet de patiënt ook worden geïnformeerd over de risico's en tekenen van OUD. Patiënten moet worden geadviseerd om contact op te nemen met hun arts als deze symptomen optreden.

De patiënten dienen gecontroleerd te worden op tekenen van geneesmiddelenzoekend gedrag (bv. te vroege aanvragen van navullingen). Dit omvat de herziening van gelijktijdige opioïden en psychoactieve middelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van OUD moet overleg met een verslavingsarts worden overwogen.

Artsen moeten alert zijn op ontwenningverschijnselen na herhaalde toediening van tapentadol en abrupt stoppen vermijden (zie rubrieken 4.2 4.8).

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

Gelijktijdig gebruik van PALEXIA Retard 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 Retard 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 Retard dosisgerelateerde ademhalingsdepressie veroorzaken. PALEXIA Retard 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 Retard 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 intracraniële druk

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

Convulsies

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

Leverinsufficiëntie

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

Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik van PALEXIA Retard met gemengde mu-opioïdagonisten/antagonisten (zoals pentazocine, nalbufine) of partiële mu-opioïdagonisten (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 Retard tabletten met verlengde afgifte bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Pediatrische populatie

Voor kinderen gelden dezelfde waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik van PALEXIA Retard, met de volgende aanvullende overwegingen:

PALEXIA Retard is niet onderzocht bij kinderen jonger dan 6 jaar (zie rubrieken 4.1 en 4.2) en daarom wordt het gebruik bij deze populatie niet aanbevolen.

PALEXIA Retard is niet systematisch geëvalueerd bij kinderen en adolescenten met obesitas, daarom moeten pediatrische patiënten met obesitas uitgebreid worden gemonitord en mag de aanbevolen maximale dosis niet worden overschreden.

PALEXIA Retard is niet onderzocht bij kinderen en adolescenten met nier- of leverinsufficiëntie, daarom wordt het gebruik bij deze populatie niet aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

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 Retard 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, alcohol) verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden door het bijkomende dempende effect op het CZS. Wanneer een gecombineerde behandeling van PALEXIA Retard 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 opioïdagonisten/antagonisten

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

Paalexia Retard 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 serotonergische 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 serotonerge 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 Retard 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.

Gelijktijdige toediening van PALEXIA Retard met anticholinergica of geneesmiddelen met anticholinerge werking (bijv. tricyclische antidepressiva, antihistaminica, antipsychotica, spierverslappers, geneesmiddelen tegen de ziekte van Parkinson) kan leiden tot een toename van anticholinerge bijwerkingen.

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-opioïd-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).

PALEXIA Retard mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus. Langdurig gebruik van opioïden door de moeder tijdens de zwangerschap stelt de foetus ook bloot aan opioïden. De pasgeborene baby kan als gevolg het neonataal opioïd ontwenningssyndroom ervaren. Het neonataal opioïd ontwenningssyndroom kan levensbedreigend zijn als het niet wordt herkend en behandeld. Een antidotum voor de pasgeborene moet direct beschikbaar zijn.

Weeën en bevalling

Het effect van tapentadol op de weeën en de bevalling bij mensen is onbekend. PALEXIA Retard 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 Retard 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 Retard 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 Retard werden ervaren, waren voornamelijk mild en matig van ernst. De meest frequente bijwerkingen hadden betrekking op het maagdarmkanaal en het centraal zenuwstelsel (misselijkheid, duizeligheid, obstipatie, hoofdpijn en somnolentie).

Onderstaande tabel bevat een overzicht van bijwerkingen die waargenomen zijn in klinische studies met PALEXIA Retard 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/orgaanklasse n | Frequentie | | | | Niet bekend |
|--|---|---|---|---|-------------|
| | Zeer vaak | Vaak | Soms | Zelden | |
| Immuunsysteem- aandoeningen | | | Overgevoeligheid voor het geneesmiddel* | | |
| Voedings- en stofwisselingsstoornis- sen | | Verminderde eetlust | Gewichtsverlies | | |
| Psychische stoornissen | | Angst, depressieve stemming, slaapstoornis, nervositeit, rusteloosheid | Desoriëntatie, verwardheid, agitatie, perceptiestoornissen, abnormale dromen, euforische stemming | Geneesmiddel- afhankelijkheid, abnormale gedachten | Delirium** |
| Zenuwstelselaandoe- ningen | Duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn | Aandachtstoornis, tremor, onwillekeurige spiercontracties | Verlaagd bewustzijn, geheugenstoornis, psychische stoornis, syncope, sedatie, evenwichtsstoornis, dysartrie, hypo-esthesie, paresthesie | Convulsie, presyncope, abnormale coördinatie | |
| Oogaandoeningen | | | Visuele stoornis | | |
| Hartaandoeningen | | | Versnelde hartslag, vertraagde hartslag, hartkloppingen | | |
| Bloedvataandoeningen | | Blozen | Verlaagde bloeddruk | | |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoe- ningen | | Dyspneu | | Ademhalingsdepr essie | |
| Maagdarmstelsel- aandoeningen | Misselijkheid, obstipatie | Braken, diarree, dyspepsie | Abdominaal ongemak | Verstoorde maaglediging | |
| Huid- en onderhuidaandoe- ningen | | Pruritus, hyperhidrose, uitslag | Urticaria | | |
| Nier- en urine-wegaandoe- ningen | | | Moeite met urineren, pollakisurie | | |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | | | Seksuele disfunctie | | |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoor- nissen | | Asthenie, vermoeidheid, gevoel dat de lichaamstemperatu ur verandert, droge mucosa, oedeem | Onthoudingssyndroom, zich abnormaal voelen, prikkelbaarheid | Dronken gevoel, 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 Retard waarbij patiënten tot 1 jaar 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 monoaminerge 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.

Drugsafhankelijkheid

Herhaald gebruik van PALEXIA Retard kan leiden tot drugsafhankelijkheid, zelfs bij therapeutische doses. Het risico op drugsafhankelijkheid kan variëren afhankelijk van de individuele risicofactoren van een patiënt, de dosering en de duur van de behandeling met opioïden (zie rubriek 4.4).

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.

Pediatrische patiënten

Frequentie, type en ernst van bijwerkingen bij kinderen en adolescenten behandeld met PALEXIA Retard zullen naar verwachting hetzelfde zijn als bij volwassenen behandeld met PALEXIA Retard. Er zijn geen nieuwe veiligheidsproblemen geïdentificeerd uit voltooid pediatrisch onderzoek voor een van de onderzochte leeftijdsgroepen. Er zijn beperkte klinische onderzoeksgegevens beschikbaar over ontwenningverschijnselen bij kinderen die de PR-formulering van tapentadol gebruiken.

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is 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 miose, braken, cardiovasculaire collaps, bewustzijnsstoornissen tot en met coma, convulsies en ademhalingsdepressie tot en met ademhalingsstilstand die fataal kunnen zijn.

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-opioïdagonistische 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 tabletten met verlengde afgifte bij niet-maligne nociceptieve en neuropathische chronische pijn alsmede bij chronische tumor-gerelateerde pijn. Uit onderzoek naar pijn als gevolg van osteoartrose en naar chronische lage rugpijn is gebleken dat de analgetische werkzaamheid van tapentadol vergelijkbaar is met die van het sterke opioïd dat als comparator is gebruikt. In het onderzoek naar pijnlijke diabetische perifere neuropathie onderscheidde tapentadol zich van de placebo die als comparator werd 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

De uitbreiding van de indicatie naar kinderen ouder dan 6 jaar is gebaseerd op een extrapolatiebenadering waarbij de blootstelling wordt vergeleken, ondersteund door popPK-model simulaties. Met de aanbevolen doses bij kinderen wordt een vergelijkbare blootstelling aan tapentadol bereikt als bij volwassenen.

Er is één gerandomiseerd, actief gecontroleerd, open-label non-inferioriteitsonderzoek (KF5503/66) uitgevoerd bij 69 kinderen in de leeftijd van 6 tot 18 jaar die leden aan ernstige pijn waarvoor naar verwachting minimaal 14 dagen opioïdenbehandeling nodig was. 45 van deze kinderen werden gerandomiseerd naar tapentadol PR. De kinderen werden behandeld met op gewicht aangepaste doses tussen 25 mg en 250 mg tapentadol PR tweemaal daags of gelijkwaardige doses van het vergelijkingsmiddel gedurende een behandelingsperiode van 14 dagen. Het veiligheidsprofiel van tapentadol PR bij deze kinderen was vergelijkbaar met het vergelijkingsmiddel en vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij volwassenen die werden behandeld met tapentadol PR. Het veiligheidsprofiel van tapentadol PR werd gehandhaafd bij 9 kinderen tijdens een open-label verlengingsperiode van maximaal één jaar.

Post-marketing data

Twee post-marketing studies werden uitgevoerd met als onderwerp het praktische gebruik van tapentadol.

De effectiviteit van tapentadol tabletten met verlengde afgifte is geverifieerd in een multicenter, gerandomiseerde, dubbel blinde parallel-groep studie met patiënten met lage rugpijn met een neuropathische component (KF5503/58). De reductie in gemiddelde pijnintensiteit in de groep waarbij tapentadol werd toegediend, was vergelijkbaar aan deze in de comparator groep, waarbij een combinatie van tapentadol tabletten met verlengde afgifte samen met pregabaline tabletten met onmiddellijke afgifte werd toegediend.

In een open-label, multicenter, gerandomiseerde studie met patiënten met ernstige chronische lage rugpijn met een neuropathische component (KF5503/60), werden tapentadol tabletten met verlengde afgifte tabletten geassocieerd met significante reducties in gemiddelde pijnintensiteit.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid na eenmalige toediening (nuchter) van PALEXIA Retard is ongeveer 32% als gevolg van een uitgebreid first-pass-metabolisme. De maximale serumconcentraties van tapentadol worden tussen 3 en 6 uur na toediening van tabletten met verlengde afgifte waargenomen.

Na toediening van de tabletten met verlengde afgifte over het gehele therapeutische dosisbereik zijn dosisproportionele verhogingen van de AUC waargenomen.

In een onderzoek met meervoudige doses waarbij tweemaal daags 86 mg en 172 mg tapentadol werd toegediend in de vorm van tabletten met verlengde afgifte werd een accumulatieverhouding van ongeveer 1,5 voor de moederstof gevonden, wat hoofdzakelijk bepaald wordt door het toedieningsinterval en de schijnbare halfwaardetijd van tapentadol. Steady state serumconcentraties van tapentadol werden bereikt op de tweede dag van het behandelingsregime.

Effect van voedsel

Wanneer tabletten met verlengde afgifte na een vet- en calorierijk ontbijt werden toegediend, namen de AUC en de C_{max} toe met respectievelijk 8% en 18%. Dit werd als klinische niet relevant beschouwd omdat dit binnen de normale interindividuele variabiliteit van de farmacokinetische parameters van tapentadol valt. PALEXIA Retard 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 serumeiwitbinding 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 5-6 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 glucuronidering 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.

Pediatrische patiënten

Absorptie

Bij gebruik van gewichtsgecorrigeerde dosering lagen de gemiddelde serumconcentraties van tapentadol die werden waargenomen bij pediatrie patiënten binnen het bereik van de concentraties die werden waargenomen bij volwassen proefpersonen.

Effecten van voedsel

Er is geen specifiek voedeffectonderzoek uitgevoerd bij kinderen en adolescenten. In de fase II/III-studie uitgevoerd bij kinderen en adolescenten werd PALEXIA Retard toegediend ongeacht de voedselinname.

Op basis van de werkzaamheidsgegevens die tijdens het onderzoek bij kinderen en adolescenten zijn verkregen, lijkt het voedingseffect niet van klinisch belang te zijn. PALEXIA Retard mag met of zonder voedsel worden gegeven.

Distributie

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse was het gemiddelde (\pm SD) schijnbare verdelingsvolume (V/F) van tapentadol na orale toediening van tapentadol PR-tabletten bij kinderen 528 L (\pm 227 L) voor kinderen van 6 tot 12 jaar, en 795 L (\pm 220 L) voor kinderen van 12 tot 18 jaar.

Biotransformatie

Bij mensen van 5 maanden of ouder is het metabolisme van tapentadol uitgebreid.

Eliminatie

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse was de gemiddelde (\pm SD) schijnbare orale klaring (CL/F) van tapentadol na orale toediening van tapentadol PR-tabletten bij kinderen 135 L/u (\pm 51 L/u) voor kinderen van 6 tot 12 jaar, en 180 L/u (\pm 45 L/u) voor kinderen van 12 tot 18 jaar.

Speciale populaties

Nier- en leverinsufficiëntie

PALEXIA Retard is niet onderzocht bij kinderen en adolescenten met nier- en leverfunctiestoornissen.

Farmacokinetische relaties

Er zijn geen specifieke onderzoeken naar interacties tussen geneesmiddelen uitgevoerd bij kinderen en adolescenten.

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-opioïd 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 toxiciteiten 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.

Jonge ratten werden behandeld vanaf postnatale dag 6 tot dag 90, wat overeenkomt met de ontwikkelingsperiode die overeenkomt met de babytijd, kindertijd en adolescentie bij de mens. Tijdens de eerste 3 dagen van de behandeling werd een numeriek hogere incidentie van sterfte waargenomen bij doses van ≥ 25 mg/kg/dag met Tapentadol plasmablootstelling op het laagste waargenomen nadelige effectniveau (LOAEL) vergelijkbaar met de voorspelde klinische plasmablootstelling bij kinderen.

Tapentadol werd goed verdragen bij pups ouder dan 10 dagen. Er waren geen behandelingsgerelateerde klinische symptomen, effecten op lichaamsgewicht, voedselconsumptie, ontwikkeling vóór het spenen of voortplanting, groei van lange botten, motorische activiteit, gedrag of leren en geheugen.

Orgaangewichten en macroscopische of microscopische evaluatie toonden geen behandelingsgerelateerde veranderingen. Tapentadol had geen invloed op de seksuele ontwikkeling, paring of zwangerschapsparameters bij de behandelde dieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

PALEXIA Retard 25 mg:

Tabletkern: Hypromellose, microkristallijne cellulose, colloïdaal watervrij siliciumdioxide, magnesiumstearaat.

Tabletomhulling: hypromellose, lactosemonohydraat, talk, macrogol, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172).

PALEXIA Retard 50 mg:

Tabletkern: Hypromellose, microkristallijne cellulose, colloïdaal watervrij siliciumdioxide, magnesiumstearaat.

Tabletomhulling: hypromellose, lactosemonohydraat, talk, macrogol, propyleenglycol, titaandioxide (E171).

PALEXIA Retard 100 mg:

Tabletkern: hypromellose, microkristallijne cellulose, colloïdaal watervrij siliciumdioxide, magnesiumstearaat.

Tabletomhulling: hypromellose, lactosemonohydraat, talk, macrogol, propyleenglycol, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172).

PALEXIA Retard 150 mg:

Tabletkern: hypromellose, microkristallijne cellulose, colloïdaal watervrij siliciumdioxide, magnesiumstearaat.

Tabletomhulling: hypromellose, lactosemonohydraat, talk, macrogol, propyleenglycol, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172).

PALEXIA Retard 200 mg:

Tabletkern: hypromellose, microkristallijne cellulose, colloïdaal watervrij siliciumdioxide, magnesiumstearaat.

Tabletomhulling: hypromellose, lactosemonohydraat, talk, macrogol, propyleenglycol, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172).

PALEXIA Retard 250 mg:

Tabletkern: hypromellose, microkristallijne cellulose, colloïdaal watervrij siliciumdioxide, magnesiumstearaat.

Tabletomhulling: hypromellose, lactosemonohydraat, talk, macrogol, propyleenglycol, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172), zwart ijzeroxide (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

25 mg:
2 jaar

50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg:
3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

25 mg:
PVC/PVDC-aluminium blisterverpakkingen.
Dozen met 7, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 tabletten met verlengde afgifte.

PVC/PVDC-aluminium geperforeerde unit-dose blisterverpakkingen
Dozen met 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 100x1 tabletten met verlengde afgifte.

50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg:
PVC/PVDC-aluminium/papier/PET blisterverpakkingen
Verpakkingen met 7, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 tabletten met verlengde afgifte.

PVC/PVDC-aluminium/papier/PET geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen
Verpakkingen met 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 100x1 tabletten met verlengde afgifte.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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 Retard 25 mg, tabletten met verlengde afgifte: | RVG 120262 |
| PALEXIA Retard 50 mg tabletten met verlengde afgifte: | RVG 110724 |
| PALEXIA Retard 100 mg tabletten met verlengde afgifte: | RVG 110728 |
| PALEXIA Retard 150 mg tabletten met verlengde afgifte: | RVG 110729 |
| PALEXIA Retard 200 mg tabletten met verlengde afgifte: | RVG 110730 |
| PALEXIA Retard 250 mg tabletten met verlengde afgifte: | RVG 110731 |

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 maart 2012 (50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg)

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 augustus 2015 (25 mg)

Datum van laatste verlenging: 10 augustus 2015 (50mg, 100mg, 150mg, 200mg, 250mg)

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 3 november 2025