

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Palexia, 20 mg/ml, roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu doustnego zawiera 20 mg tapentadolu (w postaci chlorowodoru).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Palexia, 20 mg/ml, roztwór doustny zawiera glikol propylenowy, benzoesan sodu i sól.

Patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny.

Przezroczysty, bezbrowny roztwór.

pH 3,5 do 4,5

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Palexia jest wskazany do leczenia ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym do dużego u dzieci od 2. lat i masie ciała powyżej 16 kg oraz u osób dorosłych, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Stosowanie produktu leczniczego Palexia u dzieci może odbywać się jedynie w szpitalu, gdzie znajduje się odpowiedni sprzęt umożliwiający wspomaganie oddychania.

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

Dorośli:

Pacjenci powinni rozpocząć leczenie przyjmując jednorazową dawkę wynoszącą 50 mg tapentadolu w postaci roztworu doustnego podawaną co 4 do 6 godzin. Większe dawki początkowe mogą być konieczne w zależności od nasilenia dolegliwości bólowych oraz wcześniejszego doświadczenia pacjenta z zastosowaniem środków przeciwbólowych.

Następna dawka może być zastosowana pierwszego dnia leczenia nawet po upływie 1 godziny od przyjęcia dawki początkowej, jeżeli nie osiągnięto dostatecznego zmniejszenia bólu.

Dawkowanie powinno być dostosowywane indywidualnie do poziomu, który zapewni właściwy efekt analgetyczny i minimalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych przy ścisłej kontroli ze strony lekarza.

Nie badano całkowitych dawek dobowych większych niż 700 mg tapentadolu pierwszego dnia leczenia i podtrzymujących dawek dobowych większych niż 600 mg tapentadolu, w związku z czym nie zaleca się ich stosowania.

Tabela przeliczeń dla leku Palexia, **20 mg/ml**, roztwór doustny:

Przepisana pojedyncza dawka tapentadolu	Objętość (ml) do podania
25 mg	1,25 ml
50 mg	2,5 ml
75 mg	3,75 ml
100 mg	5 ml

Czas trwania leczenia

Roztwór doustny przeznaczony jest do stosowania w bólu ostrym.

Jeżeli przewiduje się lub jeżeli stanie się to konieczne, żeby pacjent dorosły był leczony długotrwale produktem Palexia i osiągnięto skuteczne zmniejszenie bólu, przy nieobecności niedających się tolerować działań niepożądanych, należy rozważyć możliwość przestawienia pacjenta na leczenie formami o przedłużonym uwalnianiu.

Jak w przypadku każdego leczenia objawowego, należy ciągle oceniać konieczność kontynuowania leczenia tapentadolem.

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.

Populacje specjalne

Zaburzenia nerek

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

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

Zaburzenia wątroby

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

Produkt leczniczy Palexia należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Leczenie u tych pacjentów należy rozpoczynać od dawki 25 mg tapentadolu w postaci roztworu doustnego i nie podawać częściej niż raz na 8 godzin. Na początku leczenia nie zaleca się stosowania dawki dobowej większej niż 150 mg. Dalsze leczenie należy prowadzić podtrzymując działanie przeciwbólowe z akceptowalną tolerancją poprzez skracanie lub wydłużanie przerw między dawkami (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

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

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

Populacja pediatryczna

Rekomendowana dawka u dzieci zależy od wieku i wagi ciała:

W przypadku dzieci od 2. roku życia i młodzieży młodszej niż 18 lat rekomendowana dawka pojedyncza wynosi 1,25 mg na kilogram masy ciała co 4 godziny.

Maksymalna dawka dobową wynosi 7,5 mg na kilogram masy ciała (\cong 6 x dawka pojedyncza).

Maksymalna dawka w przypadku dzieci i młodzieży z wysokim współczynnikiem BMI (wskaźnik masy ciała) nie może przekraczać wyliczonej dawki maksymalnej dla wagi ciała wynoszącej 97,5

percentyle w danej grupie wiekowej.

Należy rozważyć redukcję dawki w trakcie leczenia, gdy ostry ból zacznie się zmniejszać.

Rekomendacje dotyczące dawek u dzieci z wagą ciała wynoszącą powyżej 16 kg (Palexia, 20 mg/ml, roztwór doustny):

2 lata lub mniej niż 18 lat			
Waga ciała powyżej 16 kg			
1,25 mg/kg co 4 godziny			
Palexia, 20mg/ml, roztwór doustny (dawkowanie z 5 ml pipetą)			
kg (waga ciała)	ml (objętość dawki)	kg (waga ciała)	ml (objętość dawki)
16,1 – 17,5	1,0	49,6 – 51,1	3,1
17,6 – 19,1	1,1	51,2 – 52,7	3,2
19,2 – 20,7	1,2	52,8 – 54,3	3,3
20,8 – 22,3	1,3	54,4 – 55,9	3,4
22,4 – 23,9	1,4	56,0 – 57,5	3,5
24,0 – 25,5	1,5	57,6 – 59,1	3,6
25,6 – 27,1	1,6	59,2 – 60,7	3,7
27,2 – 28,7	1,7	60,8 – 62,3	3,8
28,8 – 30,3	1,8	62,4 – 63,9	3,9
30,4 – 31,9	1,9	64,0 – 65,5	4,0
32,0 – 33,5	2,0	65,6 – 67,1	4,1
33,6 – 35,1	2,1	67,2 – 68,7	4,2
35,2 – 36,7	2,2	68,8 – 70,3	4,3
36,8 – 38,3	2,3	70,4 – 71,9	4,4
38,4 – 39,9	2,4	72,0 – 73,5	4,5
40,0 – 41,5	2,5	73,6 – 75,1	4,6
41,6 – 43,1	2,6	75,2 – 76,7	4,7
43,2 – 44,7	2,7	76,8 – 78,3	4,8
44,8 – 46,3	2,8	78,4 – 79,9	4,9
46,4 – 47,9	2,9	≥ 80,0	5,0
48,0 – 49,5	3,0		

Produkt leczniczy Palexia, 20 mg/ml nie jest wskazany dla dzieci o masie ciała 16 kg lub mniejszej z powodu wysokiego stężenia tapentadolu.

Bezpieczeństwo stosowania oraz skuteczność produktu leczniczego Palexia u dzieci młodszych niż 2 lata nie została jeszcze określona. Aktualnie dostępne dane zawarte są w punkcie 5.1 i 5.2, pomijając rekomendacje dotyczące dawkowania u dzieci młodszych niż 2 lata.

Czas trwania leczenia

Roztwór doustny jest wskazany w przypadkach występowania bólu ostrego. Tak, jak w przypadku każdego leczenia objawowego, kontynuowanie stosowania tapentadolu musi być oceniane na bieżąco.

U dzieci czas trwania leczenia nie powinien przekraczać 3 dni ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i efektywności stosowania leku w dłuższym okresie czasu.

Przerwanie leczenia

Objawy odstawienne mogą pojawić się po nagłym zaprzestaniu stosowania tapentadolu (patrz punkt 4.8). Jeżeli pacjent nie wymaga już leczenia tapentadolem, należy zmniejszać dawkę stopniowo w celu zapobiegania wystąpieniu objawów odstawiennych.

Zaburzenia czynności nerek

Stosowanie leku Palexia nie zostało przebadane u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek, dlatego stosowanie leku w tej populacji nie jest zalecane (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie leku Palexia nie zostało przebadane u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego stosowanie leku w tej populacji nie jest zalecane (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Palexia przeznaczony jest do podawania doustnego.

Produkt leczniczy Palexia może być przyjmowany z pokarmem lub niezależnie od posiłków

Produkt leczniczy Palexia może zostać rozcieńczony lub nie rozcieńczony wodą lub innym napojem nie zawierającym alkoholu.

W opakowaniu znajduje się pipeta dozująca z łącznikiem, której używanie jest zalecane w celu pobrania odpowiedniej objętości roztworu z butelki odpowiadającej przepisanej jednorazowej dawce tapentadolu.

Produkt leczniczy Palexia może być podawany za pośrednictwem rurki nosowo-żołądkowej wykonanej z poliuretanu, silikonu lub polichlorku winylu (te materiały zostały przetestowane i nie wykazały żadnych reakcji lub degradacji tapentadolu).

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Palexia jest przeciwwskazany:

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Potencjał uzależniający i możliwość nadużywania oraz uzależnienie od tapentadolu

Produkt leczniczy Palexia ma potencjał uzależniający i może być nadużywany.

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

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

Ryzyko jednoczesnego stosowania uspokajających produktów leczniczych, takich jak benzodiazepiny

lub podobne substancje

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Palexia 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 jednocześnie z uspokajającymi produktami leczniczymi, należy rozważyć zmniejszenie dawki jednego lub obu środków, a czas jednoczesnego leczenia powinien być najkrótszy. Stan pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych depresji oddechowej i działania uspokajającego. W związku z tym zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o możliwości wystąpienia takich objawów (patrz punkt 4.5).

Depresja oddechowa

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

Uraz głowy i zwiększone ciśnienie wewnątrzczaszkowe

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

Drgawki

Nie oceniano systematycznie produktu leczniczego Palexia u pacjentów z napadami drgawek, ponieważ pacjentów tych wykluczano z badań klinicznych. Jednakże, tak jak w przypadku innych leków z grupy agonistów receptora opioidowego μ , nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Palexia u pacjentów z napadami drgawek w wywiadzie lub ze zwiększonym ryzykiem drgawek. Dodatkowo, tapentadol może powodować zwiększenie ryzyka drgawek u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze, które obniżają próg drgawkowy (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

Stosowanie u pacjentów z chorobami trzustki i dróg żółciowych

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

Zaburzenia oddychania w czasie snu

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

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

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

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

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

Lek Palexia 20 mg/ml zawiera sodu benzoesan, glikol propylenowy i sól

Ten lek zawiera 5,9 mg sodu benzoesanu w 5 ml roztworu (pojedyncza dawka maksymalna), co stanowi ekwiwalent 1,18 mg/ml. Sól kwasu benzoesowego może zwiększać ryzyko żółtaczki (zażółcenie skóry i białkówek oczu) u noworodków (do 4. tygodnia życia).

Ten lek zawiera 10 mg glikolu propylenowego w 5 ml roztworu (pojedyncza dawka maksymalna), co stanowi ekwiwalent 2 mg/ml.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na pojedynczą dawkę maksymalną, dlatego uznaje się go za „wolny od sodu”.

Populacja pediatryczna

Takie same ostrzeżenia i środki ostrożności związane ze stosowaniem produktu leczniczego Palexia dotyczą dzieci, należy dodatkowo wziąć pod uwagę:

Produkt leczniczy Palexia nie był badany u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Stosowanie leku w tej populacji nie jest zalecane (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Produkt leczniczy Palexia nie jest zalecany u dzieci poniżej 2. roku życia (patrz punkt 4.1).

Produkt leczniczy Palexia, 20 mg/ml nie jest wskazany dla dzieci o masie ciała 16 kg lub mniejszej (patrz punkt 4.2).

Stosowanie leku Palexia nie było systematycznie badane u dzieci i młodzieży z otyłością. Z tego powodu, pacjenci z grupy pediatrycznej powinni być obszernie monitorowani, a rekomendowana dawka maksymalna nie powinna być u nich przekraczana.

Produkt leczniczy Palexia jest przeznaczony do stosowania w bólu ostrym, z tego powodu był badany w leczeniu krótkotrwałym. Z tego powodu nie ma danych dotyczących długotrwałego stosowania leku u dzieci (np. dotyczących wzrostu lub modyfikacji bólu).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uspokajające produkty lecznicze takie jak benzodiazepiny lub substancje pokrewne

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Palexia z uspokajającymi produktami leczniczymi, takimi jak benzodiazepiny lub inne produkty o działaniu depresyjnym na układ oddechowy, lub OUN (inne opioidy, leki przeciwkaszlowe lub leczenie substytucyjne, barbiturany, leki przeciwpyszczotyczne, leki przeciwhistaminowe H1, alkohol) zwiększa ryzyko działania

uspokajającego, działania depresyjnego na układ oddechowy, śpiączki i śmierci ze względu na dodatkowe działanie depresyjne na OUN. W związku z tym, jeśli rozważa się leczenie skojarzone produktem leczniczym Palexia z produktem o działaniu depresyjnym na układ oddechowy lub OUN, należy rozważyć obniżenie dawki jednego lub obu środków oraz ograniczyć czas jednoczesnego stosowania produktów (patrz punkt 4.4).

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

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

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

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

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

- spontaniczny klonus
- indukowany lub oczny klonus z pobudzeniem lub obrzękiem
- drżenie i hiperrefleksja
- nadciśnienie i temperatura ciała $> 38^{\circ}\text{C}$ 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). Ze względu na główny szlak eliminacji w postaci mechanizmu sprzęgania z kwasem glukuronowym, potencjał związany z możliwymi interakcjami jest niski.

Dodatkowo, *in vitro*, tapentadol nie zwiększał ani nie hamował żadnego z głównych enzymów CYP w tym CYP3A4.

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

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

Populacja pediatryczna

Ze względu na główny szlak eliminacji w postaci mechanizmu sprzęgania z kwasem glukuronowym, potencjał związany z możliwymi interakcjami u dzieci w wieku powyżej 5 miesięcy jest niski (patrz punkt 4.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

Produktu leczniczego Palexia nie należy stosować w ciąży, chyba, że potencjalna korzyść z jego stosowania jest większa niż potencjalne ryzyko dla płodu. Długotrwałe stosowanie przez matkę opioidów podczas ciąży może wpływać na rozwijający się płód. W efekcie u noworodka może wystąpić zespół odstawienny. Noworodkowy zespół odstawienny opioidów może zagrażać życiu, jeśli nie jest rozpoznany i leczony. Powinna być dostępna odtrutka gotowa do podania noworodkowi.

Poród

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Palexia 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 dorosłych w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych nad stosowaniem produktu leczniczego Palexia miały głównie łagodne i umiarkowane nasilenie. Najczęściej występowały działania niepożądane ze strony żołądka i jelit a także ośrodkowego układu nerwowego (nudności, wymioty, senność, zawroty i bóle głowy). Do najcięższych działań niepożądanych należą: uspokojenie, depresja oddechowa oraz reakcje alergiczne.

W poniższej tabeli zawarte są wszystkie działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych innych postaci farmaceutycznych tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu u pacjentów dorosłych (Palexia, tabletki powlekane) oraz po wprowadzeniu leku do obrotu. Wymienione są zgodnie z klasyfikacją i częstością występowania. Częstość występowania zdefiniowano jak niżej:

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

Działania niepożądane					
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego				Nadwrażliwość na lek*	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie apetytu			
Zaburzenia psychiczne		Lęk, stan splątania, halucynacje, zaburzenia snu, niezwykle marzenia senne	Nastrój depresyjny, dezorientacja, pobudzenie, nerwowość, niepokój ruchowy, nastrój euforyczny	Nieprawidłowe myślenie	Majaczenie**
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, senność, bóle głowy	Drżenie	Zaburzenia uwagi, pogorszenie pamięci, uczucie zbliżającego się zasłabnięcia, uspokojenie polekowe, ataksja, dyzartria, niedoczulica, parestezja, mimowolne skurcze mięśni	Drgawki, zaburzenia przytomności, nieprawidłowa koordynacja	
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia		
Zaburzenia serca			Zwiększenie częstości rytmu serca, palpacje	Zmniejszenie częstości rytmu serca	
Zaburzenia naczyniowe		Nagle zaczerwienie nie twarzy	Zmniejszenie ciśnienia tętniczego		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Depresja oddechowa, zmniejszona saturacja tlenem,		

			duszność		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty	Zaparcia, biegunka, dyspepsja, suchość w jamie ustnej	Dyskomfort w obrębie jamy brzusznej	Zaburzone opróżnianie żołądka	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd, nadmierne pocenie się, wysypka	Pokrzywka		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Kurcze mięśni	Uczucie ociężałości		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zaburzenia mikcji, częstomocz		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia, zmęczenie, uczucie zmiany temperatury ciała	Zespół odstawienny, obrzęki, uczucie nienormalności, uczucie upojenia alkoholowego, drażliwość, uczucie odprężenia		
<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 innych postaci farmaceutycznych tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu (Palexia, tabletki powlekane) stosowanych u pacjentów dorosłych przez okres do 90 dni wykazały niewiele dowodów na występowanie objawów odstawiennych po nagłym odstawieniu leku i zasadniczo były one sklasyfikowane jako łagodne, jeżeli wystąpiły. Mimo to, należy uważnie obserwować leczonych pacjentów pod kątem wystąpienia objawów odstawiennych (patrz punkt 4.2) i wdrożyć odpowiednie leczenie w razie ich wystąpienia.

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

Populacja pediatryczna

Oczekuje się, że częstość, rodzaj oraz nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży leczonych produktem Palexia będzie takie samo jak u pacjentów dorosłych leczonych produktem Palexia. Zakończone badania w grupie pediatrycznej pacjentów we wszystkich badanych podgrupach wiekowych nie dostarczyły żadnych nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa.

Nie ma danych z badań klinicznych dotyczących objawów odstawiennych u dzieci stosujących formy tapentadolu o natychmiastowym uwalnianiu; jednakże lekarze powinni być uważni w związku z objawami odstawiennymi po powtarzaniu stosowania tapentadolu i jego gwałtownym odstawieniu

(patrz punkt 4.2).

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 μ . Zasadniczo, do tych objawów klinicznych zalicza się: zwężenie źrenic, wymioty, zapaść krążeniową, zaburzenia świadomości aż do śpiączki, drgawki oraz zahamowanie oddychania aż do całkowitego jego zatrzymania.

Leczenie

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

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

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

Wykonanie płukania żołądka lub podanie węgla aktywowanego należy rozważyć w czasie do 2 godzin po połknięciu tapentadolu. Przed wykonaniem płukania żołądka i jelit należy zapewnić drożność dróg oddechowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

Wykazano skuteczność tapentadolu w modelach przedklinicznych w leczeniu bólu nocyceptywnego, neuropatycznego, trzewnego i zapalnego. Skuteczność została zweryfikowana w badaniach

klinicznych tapentadolu u dorosłych pacjentów w innej postaci o natychmiastowym uwalnianiu (tabletek powlekanych), obejmujących leczenie bólu nocyceptywnego włączając ból pooperacyjny w ortopedii, ból trzewny oraz przewlekły ból z powodu choroby zwyrodnieniowej stawu biodrowego lub kolanowego. Na ogół, efekt przeciwbólowy tapentadolu w badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów nad leczeniem bólu nocyceptywnego był porównywalny do efektu obserwowanego przy zastosowaniu silnego opioidu jako komparatora.

Działanie na układ krążenia

W dokładnych badaniach nad wpływem tapentadolu na odstęp QT u dorosłych pacjentów, 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).

Populacja pediatryczna

Skuteczność roztworu doustnego tapentadolu stosowanego do 72 h została zbadana u dzieci i młodzieży (między 2 i <18 rokiem życia) z bólem pooperacyjnym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wartości C_{max} i AUC i wszystkich innych parametrów farmakokinetycznych charakteryzujących biodostępność tapentadolu po podaniu 100 mg w postaci roztworu doustnego były porównywalne do parametrów po podaniu 100 mg tapentadolu w postaci tabletki powlekanej (innej postaci doustnej o natychmiastowym uwalnianiu). Z tego powodu informacje podane niżej bazujące na badaniach prowadzonych z tabletkami powlekаныmi są właściwe także dla roztworu doustnego.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym produktu leczniczego Palexia tapentadol jest szybko i całkowicie wchłaniany. Średnia biodostępność bezwzględna po podaniu (na czczo) dawki pojedynczej wynosi około 32% z powodu znacznego metabolizmu pierwszego przejścia. Maksymalne stężenie tapentadolu w surowicy obserwuje się zwykle po około 1,25 godziny po podaniu tabletek powlekanych. W zakresie doustnych dawek terapeutycznych tapentadolu w postaci tabletek powlekanych obserwowano proporcjonalne do dawki zwiększenie wartości C_{max} i AUC.

W badaniu, w którym wielokrotnie (co 6 godzin) podawano tapentadol w zakresie dawek od 75 mg do 175 mg, w postaci tabletek powlekanych, obserwowano współczynnik akumulacji od 1,4 do 1,7 dla macierzystej substancji czynnej i od 1,7 do 2,0 dla głównego metabolitu O glukuronidu tapentadolu, które to wartości wynikają zarówno z przerw między dawkami, jak i obserwowanego okresu półtrwania tapentadolu i jego metabolitu. Stały poziom stężenia tapentadolu w surowicy jest osiągnięty drugiego dnia zastosowanej terapii.

Wpływ pokarmu

Wartości AUC i C_{max} zwiększały się odpowiednio o 25% i 16%, gdy tabletki powlekane były stosowane po bogatotłuszczowym, wysokokalorycznym śniadaniu. Czas osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy był w tym przypadku przedłużony do 1,5 godziny. Bazując na danych dotyczących skuteczności, uzyskanych podczas wstępnej oceny wyników badań klinicznych fazy II/III stwierdzono, że pokarm nie wywiera istotnego znaczenia klinicznego. Produkt leczniczy Palexia może być stosowany z pokarmem lub niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Około 97% leku macierzystego jest metabolizowane. Głównym szlakiem metabolicznym jest sprzężanie z kwasem glukuronowym i powstawanie glukuronidów. Po podaniu doustnym około 70% dawki jest wydalane z moczem w postaci sprzężonej (55% jako glukuronid i 15% jako siarczan

tapentadolu). UDP-glukuroniltransferaza (UGT) jest podstawowym enzymem katalizującym reakcję glukuronidacji (głównie jej izoformy UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7). Ogółem 3% przyjętej dawki tapentadolu jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Poza tym tapentadol jest metabolizowany do N-desmetylotapentadolu (13%) przez CYP2C9 i CYP2C19 oraz do hydroksytapentadolu (2%) przez CYP2D6. Pochodne te następnie podlegają reakcji sprzęgania. Tym samym metabolizm leku zachodzący przy udziale układu cytochromu P450 jest mniej ważny niż glukuronidacja.

Żaden z metabolitów nie ma udziału w działaniu przeciwbólowym.

Wydalanie

Tapentadol i jego metabolity są wydalane prawie wyłącznie (99%) przez nerki. Klirens całkowity po podaniu dożylnym wynosi 1530 +/- 177 ml/min.

Populacje specjalne

Pacjenci w podeszłym wieku

Średnia ekspozycja (AUC) na tapentadol w badaniu klinicznym była podobna w grupie pacjentów 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 stężenia 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.

Populacja pediatryczna

Wchłanianie

W populacji pediatrycznej maksymalne stężenie w surowicy osiągnięte jest w podobnym czasie jak u pacjentów dorosłych, z brakiem zmian w stosunku do wieku.

Wpływ pokarmu

Badanie dotyczące wpływu pokarmu nie zostało przeprowadzone u dzieci i młodzieży. Badanie fazy III roztworu doustnego tapentadolu przeprowadzone u dzieci i młodzieży wykazało brak wpływu pokarmu.

W oparciu o dane skuteczności uzyskane podczas fazy III badania u dzieci i młodzieży wykazano, że pokarm nie wywiera istotnego znaczenia klinicznego. Produkt leczniczy Palexia może być stosowany z pokarmem lub niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji w grupach wiekowych u dzieci po doustnym podaniu tapentadolu w oparciu o model farmakokinetyczny populacji (Pop PK) znajduje się w poniższej tabeli:

Grupa wiekowa	Widoczna objętość dystrybucji (V/F) po podaniu doustnym (L) Średnia +/- SE
12 lat do mniej niż 18 lat	923 +/- 36
6 lat do mniej niż 12 lat	534 +/- 25
2 lata do mniej niż 6 lat	276 +/- 17

Parametry bazują na modelu łączonym

Metabolizm

U ludzi w wieku 5 miesięcy lub starszych metabolizm tapentadolu jest ekstensywny.

Wydalenie Klirens tapentadolu po podaniu doustnym w populacji pediatrycznej na podstawie modelu Pop PK dla różnych grup wiekowych znajduje się w poniższej tabeli:

Grupa wiekowa	Widoczny klirens tapentadolu (CL/F) po podaniu doustnym (L/h) Średnia +/- SD
12 lat do mniej niż 18 lat	212 +/- 7
6 lat do mniej niż 12 lat	149 +/- 7
2 lata do mniej niż 6 lat	80 +/- 5

Parametry bazują na modelu łączonym

Populacje specjalne

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Produkt leczniczy Palexia nie był badany u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek i wątroby.

Interakcje farmakokinetyczne

Badania celowane interakcji lek-lek nie były przeprowadzane 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 μ , po zastosowaniu dawek większych niż z zakresu terapeutycznego). Po podaniu dożylnym obserwowano u szczurów zmniejszenie stopnia przeżywalności w macicy.

U szczurów, tapentadol powodował zwiększenie śmiertelności osesków szczurzych F₁, 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.

Młodociane osobniki szczurów badano w okresie od dnia 6 do 90 po urodzeniu, który pokrywał się z czasem rozwoju niemowlęcego, młodocianego i dorosłego u ludzi.

Podczas pierwszych 3 dni leczenia, obserwowano częstsze przypadki śmiertelności po podaniu dawek ≥ 25 mg/kg/dzień, z wpływem tapentadolu w surowicy na organizm na poziomie LOAEL, porównywalnym do przewidywanego wpływu na organizm w surowicy u dzieci.

Tapentadol był dobrze tolerowany u osobników starszych niż 10 dni. Nie zaobserwowano klinicznych oznak związanych z wpływem leczenia, wpływu na wagę ciała, spożycie pokarmów, rozwoju przedosadzeniowego lub reprodukcyjnego, wzrost kości długich, aktywność motoryczną, zachowanie lub naukę i pamięć.

Waga organów i ocena makroskopowa lub mikroskopowa nie wykazały zmian związanych z leczeniem. Tapentadol nie wpływał na parametry związane z rozwojem seksualnym, rozmnażaniem lub ciążą u leczonych zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu benzoesan (E 211)

Kwas cytrynowy jednowodny

Sukraloza (E 955)

Aromat malinowy, zawierający glikol propylenowy (E 1520)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

Po pierwszym otwarciu: 6 tygodni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Po pierwszym otwarciu: Przechowywać w pozycji pionowej.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z HDPE z zakrętką z HDPE zabezpieczającą przed dostępem dzieci, pipetą dozującą z LDPE/PS i łącznikiem przyłączanym do pipety dozującej z LDPE, w tekturowym pudełku. Butelki z Skala na 5 ml pipecie dozującej jest podzielona na odcinki 0,1 ml.

Butelka 100 ml i 200 ml

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

Bez specjalnych wymagań.

Więcej informacji dotyczących stosowania, patrz punkt 4.2

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20901

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 stycznia 2013.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2016.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09.03.2022