SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 58,24 mg tapentadol hydrochloride overeenkomend met 50 mg tapentadol.
Elke filmomhulde tablet bevat 87,36 mg tapentadol hydrochloride overeenkomend met 75 mg tapentadol.
Elke filmomhulde tablet bevat 116,48 mg tapentadol hydrochloride overeenkomend met 100 mg tapentadol.

Hulpstoffen met bekend effect:
PALEXIA 50 mg bevat 24,74 mg lactose.
PALEXIA 75 mg bevat 37,1 mg lactose.
PALEXIA 100 mg bevat 49,5 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

[50 mg]: Witte, ronde filmomhulde tabletten met een diameter van 7 mm bedrukt met het Grünenthal logo op de ene zijde en “H6” op de andere zijde.

[75 mg]: Licht gele, ronde filmomhulde tabletten met een diameter van 8 mm bedrukt met het Grünenthal logo op de ene zijde en “H7” op de andere zijde.

[100 mg]: Licht roze, ronde filmomhulde tabletten met een diameter van 9 mm bedrukt met het Grünenthal logo op de ene zijde en “H8” op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

PALEXIA is aangewezen voor de behandeling van matige tot ernstige acute pijn bij volwassenen die enkel voldoende onder controle kan worden gehouden met opioïde pijnstillers.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeldoelen en stopzetting
Voordat u begint met de behandeling met PALEXIA, 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 meer nodig heeft, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontwenningsverschijnselen 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).
Het toedieningsschema moet voor iedere patiënt worden afgestemd op de ernst van de te behandelen pijn, de ervaring met eerdere behandeling(en) en de mogelijkheden om de patiënt te controleren.

Patiënten moeten de behandeling beginnen met één filmomhulde tablet van 50 mg tapentadol om de 4 à 6 uur. Een hogere aanvangsdosis kan nodig zijn afhankelijk van de intensiteit van de pijn en eventueel eerder gebruik van analgetica.
Op de eerste dag van de behandeling mag ten vroegste één uur na de aanvangsdosis een bijkomende dosis worden ingenomen als er geen pijncontrole is bereikt. Nadien moet de dosis, onder strikt toezicht van de voorschrijvende arts, op individuele basis getitreerd worden tot een adequate analgesie is bereikt en de bijwerkingen tot een minimum beperkt blijven.
Totale dagelijkse dosissen groter dan 700 mg tapentadol op de eerste dag van de behandeling en dagelijkse onderhoudsdosissen groter dan 600 mg tapentadol werden niet bestudeerd en worden daarom niet aanbevolen.

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

PALEXIA mag niet langer worden gebruikt dan noodzakelijk is.

Nierinsufficiëntie
Bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.2).
PALEXIA werd niet bestudeerd in gecontroleerde werkzaamheidsstudies bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en daarom wordt gebruik in deze populatie niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Leverinsufficiëntie
Bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.2).
PALEXIA moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met matige leverinsufficiëntie. Bij deze patiënten moet de behandeling gestart worden met de laagst mogelijke dosissterkte, d.w.z. één filmomhulde tablet van 50 mg tapentadol, die slechts om de 8 uur mag worden ingenomen. Bij het begin van de behandeling is een dagelijkse dosis groter dan 150 mg tapentadol als filmomhulde tablet niet aangeraden. Verdere behandeling moet streven naar het behoud van de analgesie met een aanvaardbare verdraagbaarheid, hetgeen bereikt kan worden door het toedieningsinterval te verkorten of te verlengen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).
PALEXIA werd niet bestudeerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en daarom wordt gebruik in deze populatie niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Oudere patiënten (personen van 65 jaar en ouder)
Over het algemeen is er geen dosisaanpassing vereist bij oudere patiënten. De dosis moet echter met voorzichtigheid worden bepaald zoals aanbevolen, omdat bij oudere patiënten de kans groter is dat de nier- en leverfunctie verminderd zijn (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van PALEXIA bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar werden niet vastgesteld. Daarom wordt PALEXIA niet aanbevolen voor gebruik in deze populatie.

Wijze van toediening
PALEXIA is voor oraal gebruik.
De tablet moet met genoeg vloeistof ingenomen worden. PALEXIA mag met of zonder voedsel toegediend worden.

4.3 Contra-indicaties

PALEXIA is gecontra-indiceerd

- bij patiënten met overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- in situaties waarin werkzame bestanddelen met agonistische werking op de mu-opioïdreceptor gecontra-indiceerd zijn, d.w.z. patiënten met significante respiratoire depressie (in ongecontroleerde settings of bij afwezigheid van reanimatieapparatuur), en patiënten met acute of ernstige bronchiale astma of hypercapnie
- bij patiënten met aangetoonde of vermoede paralytische ileus
- bij patiënten met acute intoxicatie met alcohol, hypnotica, centraal werkende analgetica of psychotrope werkzame bestanddelen (zie rubriek 4.5)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tolerantie en opioïde gebruiksstoornis (misbruik en afhankelijkheid)
Bij herhaalde toediening van opioïden zoals PALEXIA kunnen zich tolerantie, lichamelijke en psychische afhankelijkheid en een opiaatgebruiksstoornis (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 overdosering en/of de dood. Het risico om OUD te ontwikkelen is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of een familiegeschiedenis (ouders of broers 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 (bv. depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen).Voor aanvang van de behandeling met PALEXIA en tijdens de behandeling dienen behandeldoelen en een stopzettingsplan met de patiënt te worden afgesproken (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 moeten gecontroleerd worden op tekenen van geneesmiddelenzoekend gedrag (bv. te vroeg aanvragen van navullingen). Dit omvat de herziening van gelijktijdige opioïden en psychoactieve geneesmiddelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van OUD moet overleg met een verslavingsarts worden overwogen.
Risico's gerelateerd aan gelijktijdig gebruik van kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of aanverwante stoffen
Gelijktijdig gebruik van PALEXIA en kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of aanverwante stoffen kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet het gelijktijdig voorschrijven van deze kalmerende geneesmiddelen worden voorbehouden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Indien besloten wordt om PALEXIA gelijktijdig met kalmerende geneesmiddelen voor te schrijven, dan moet een verlaging van de dosis van een of beide middelen worden overwogen en moet de duur van de gelijktijdige behandeling zo kort mogelijk zijn.
De patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. Het wordt dan ook sterk aanbevolen om patiënten en hun verzorgers te informeren over deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Respiratoire depressie
Bij hoge dosissen of bij mu-opioïdreceptoragonist gevoelige patiënten kan PALEXIA dosisgerelateerde respiratoire depressie veroorzaken. Daarom moet PALEXIA met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met verminderde ademhalingsfuncties. Alternatieve analgetica zonder agonistische werking op de mu-opioïdereceptor moeten overwogen worden en bij deze patiënten mag PALEXIA enkel onder nauwgezet medisch toezicht in de laagst effectieve dosis worden gebruikt. Als respiratoire depressie optreedt, moet deze behandeld worden als mu-opioïdreceptoragonist-geïnduceerde respiratoire depressie (zie rubriek 4.9).

Hoofdletsel en verhoogde intracraniale druk
PALEXIA mag niet worden gebruikt bij patiënten die mogelijk zeer gevoelig zijn voor intracraniale effecten van koolstofdioxideretentie, zoals personen met aangetoonde verhoogde intracraniale druk, verminderd bewustzijn of coma. Analgetica met agonistische werking op de mu-opioïdreceptor kunnen het klinisch verloop van patiënten met een hoofdletsel maskeren. PALEXIA moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met hoofdletsels en hersentumoren.

Convulsies
PALEXIA werd niet systematisch geëvalueerd bij patiënten met een convulsieve aandoening, en dergelijke patiënten werden uit klinische studies uitgesloten. Net zoals andere analgetica met agonistische werking op de mu-opioïdreceptor is PALEXIA niet aangeraden bij patiënten met een voorgeschiedenis van een convulsieve stoornis of in een toestand waarin de patiënt meer kans loopt op convulsies. Daarnaast kan tapentadol het risico op aanvallen verhogen bij patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die de convulsiedrempel verlagen (zie rubriek 4.5).

Specifieke populaties
Nierinsufficiëntie
PALEXIA werd niet bestudeerd in gecontroleerde werkzaamheidsstudies bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en daarom wordt gebruik in deze populatie niet aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Leverinsufficiëntie
Patiënten met lichte en matige leverinsufficiëntie toonden respectievelijk een 2- en 4,5-voudige toename van de systemische blootstelling in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie. PALEXIA moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 5.2), vooral bij het begin van de behandeling.
PALEXIA werd niet bestudeerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en daarom wordt gebruik in deze populatie niet aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Gebruik bij aandoeningen van de pancreas/galbuis
Werkzame bestanddelen met agonistische werking op de mu-opioïdreceptor kunnen een spasme van de sfincter van Oddi veroorzaken. PALEXIA moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een aandoening van de galbuis, 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 met gemengde mu-opioïdagonisten/antagonisten (zoals pentazocine, nalbufine) of partieel mu-opioïdagonisten (zoals buprenorfine). Bij patiënten behandeld met buprenorfine voor opioïde afhankelijkheid, 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, werden hogere doseringsregimes gerapporteerd voor zuivere mu-receptor agonisten en een nauwe monitoring van bijwerkingen zoals ademhalingsdepressie is noodzakelijk in dergelijke gevallen.

PALEXIA filmomhulde tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, totale lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet in te nemen.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

PALEXIA 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 serotinergische 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 oculaire clonus.

De stopzetting van de behandeling met serotinergische geneesmiddelen leidt in het algemeen tot een snelle verbetering. Eventuele behandelingen zullen afhangen van de aard en de ernst van de symptomen.

De belangrijkste eliminatieweg van tapentadol is conjugatie met glucuronzuur gemedieerd via uridine difosfaat transferase (UGT), voornamelijk de isoenzymen UGT1A6, UGT1A9 en UGT2B7. Gelijktijdige toediening met sterke remmers van deze iso-enzymen (zoals ketoconazol, fluconazol meclofenaminezuur) kan leiden tot een verhoogde systemische blootstelling aan tapentadol (zie rubriek 5.2).

Bij patiënten die behandeling met tapentadol krijgen, is voorzichtigheid geboden bij het starten of stoppen van gelijktijdige toediening van sterke enzyminduceerders (bv. rifampicine, fenobarbital, sint-janskruid (Hypericum perforatum)), omdat dit kan leiden tot respectievelijk een verminderde werkzaamheid of een risico op bijwerkingen.

Behandeling met PALEXIA moet vermeden worden bij patiënten die monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) krijgen of in de afgelopen 14 dagen hebben gekregen wegens potentiële additieve effecten op de synaptische noradrenalineconcentraties, wat kan resulteren in cardiovasculaire bijwerkingen zoals een hypertensieve crisis.

Gelijktijdige toediening van PALEXIA met anticholinergica of geneesmiddelen met anticholinerge werking (bijvoorbeeld 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 dosissen die resulteerden in krachtige farmacologische effecten (mu-opioïde-gerelateerde CZS effecten gerelateerd aan dosering boven de therapeutische range), werden echter ontwikkelingsachterstand 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 mag enkel 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 pasgeboren baby kan als gevolg het neonataal ontwenningssyndroom (NOWS) ervaren. Het neonataal opioïde ontwenningssyndroom kan levensbedreigend zijn als het niet wordt herkend en behandeld. Een antidotum voor de pasgeborene moet direct beschikbaar zijn.

Arbeid en bevalling
Het effect van tapentadol op de arbeid en de bevalling bij de mens is onbekend. PALEXIA wordt niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen tijdens en vlak voor de arbeid en de bevalling. Wegens de agonistische werking van tapentadol op de mu-opioïdereceptor moeten pasgeborenen van moeders die tapentadol namen, gecontroleerd worden op respiratoire depressie.

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

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

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

PALEXIA kan een grote invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen aangezien PALEXIA de functies van het centraal zenuwstelsel kan aantasten (zie rubriek 4.8). Dit kan zich vooral voordoen bij aanvang van de behandeling, bij elke dosisaanpassing en bij simultaan gebruik van alcohol of kalmeermiddelen (zie rubriek 4.4). Het is belangrijk om patiënten te laten weten of ze al dan niet mogen rijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die door de patiënten gerapporteerd werden tijdens placebo gecontroleerde klinische studies met PALEXIA waren voornamelijk mild en matig. De meest frequente bijwerkingen hadden betrekking op het maagdarmstelsel en het centraal zenuwstelsel (nausea, braken, slaperigheid, duizeligheid en hoofdpijn).

In onderstaand tabel worden de bijwerkingen weergegeven die geïdentificeerd werden tijdens de klinische studies met PALEXIA en vanuit post-marketing ervaring. Ze worden per klasse en per frequentie geklasseerd. De frequenties worden gedefinieerd als volgt: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100 tot <1/10); soms (≥1/1.000 tot <1/100); zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

BIJWERKINGEN

Systeem/Orgaanklassen	Frequentie				
	Zeer vaak	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Niet bekend**
Immuunsysteemaandoeningen				Hypergevoeligheid voor geneesmiddelen	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust			
Psychische stoornissen		Angst, Confusie, Hallucinatie, Slaapproblemen, Abnormale dromen	Depressieve stemming, Desoriëntatie, Agitatie, Nervositeit, Rusteloosheid, Euforie, Drugsafhankelijkheid	Abnormale gedachten	Delirium**
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, Slaperigheid, Hoofdpijn	Tremor	Aandachtsverlies, Geheugenverlies, Presyncope, Sedatie, Ataxie, Dysartrie, Hypoaesthesie, Paraesthesie, onvrijwillige spiersamentrekkingen	Convulsies, Verminderd bewustzijn, Abnormale coördinatie	
Oogaandoeningen			Visuele stoornissen		
Hartaandoeningen			Versnelde hartslag, hartkloppingen	Vertraging van de hartslag	
Bloedvataandoeningen		Rood worden	Daling van bloeddruk		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Ademhalingsdepressie, Verlaagde zuurstofsaturatie, Dyspneu,		
Maagdarmstelselaandoeningen	Nausea, Braken	Constipatie, Diarree, Dyspepsie, Droge mond	Abdominaal ongemak	Verstoorde lediging van de maag	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus, Hyperhidrosis, Uitslag	Netelroos		
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Spierspasmen	Zwaar gevoel		
Nier- en urinewegaandoeningen			Moeilijk urineren, Pollakiurie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie, Vermoeidheid, Gevoel dat lichaamstemperatuur verstoord is	ontwenningssymptomen, Oedeem, Abnormaal gevoel, dronken gevoel, Irritabiliteit, Gevoel van ontspanning		
Post-marketing werden zeldzame gevallen van angio-oedeem, anafylaxie en anafylactische shock gerapporteerd.* * Postmarketinggevallen van delirium werden waargenomen bij patiënten met aanvullende risicofactoren zoals kanker en gevorderde leeftijd*					

Klinische studies met PALEXIA waarbij de patiënt gedurende 90 dagen blootgesteld werd, leverden weinig bewijs van ontwenningssymptomen bij abrupte onderbreking van de behandeling. En indien deze symptomen zich voordeden werden ze over het algemeen geclassificeerd als mild. Artsen moeten hoe dan ook aandachtig blijven voor ontwenningssymptomen (zie rubriek 4.2) en de patiënten adequaat behandelen mochten deze symptomen zich voordoen.

Het risico op zelfmoordgedachten en het plegen van zelfmoord is groter bij patiënten die lijden aan chronische pijn. Bovendien werden stoffen met een belangrijke invloed op het monoaminergisch systeem geassocieerd met een verhoogd risico op zelfmoord bij patiënten die lijden aan depressie, vooral bij aanvang van de behandeling. Voor tapentadol, toonde data uit klinische studies en post-marketing rapporten geen verhoogd risico aan.

Drugsafhankelijkheid
Herhaald gebruik van PALEXIA 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.

Voor België: via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie, Website: www.eenbijwerkingmelden.be; e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen
Er is beperkte ervaringmet overdosering van tapentadol bij mensen. Preklinische gegevens wijzen erop dat in geval van intoxicatie met tapentadol symptomen verwacht mogen worden die vergelijkbaar zijn met deze van andere centraal werkende analgetica met agonistische werking op de mu-opioïdereceptor. In principe omvatten deze symptomen, die betrekking hebben op de klinische situatie, met name miose, braken, circulatoire collaps, bewustzijnsstoornissen tot en met coma, stuipen en ademhalingsdepressie tot en met ademhalingsstilstand die fataal kunnen zijn.

Behandeling
De behandeling van overdosering moet gericht zijn op het behandelen van de symptomen van het mu-opioïdagonisme. Wanneer overdosering met tapentadol wordt vermoed, moet men bijzondere aandacht besteden aan het vrijmaken van de luchtweg en het starten van geassisteerde of gecontroleerde ventilatie.
Zuivere opioïdreceptorantagonisten zoals naloxon zijn specifieke antidota voor respiratoire depressie die het gevolg is van overdosering met opioïden. Respiratoire depressie na een overdosering kan langer duren dan de werkingsduur van de opioïdreceptorantagonist. Toediening van een opioïdreceptorantagonist is geen vervanging van de continue bewaking van de luchtwegen, de ademhaling en de circulatie na een overdosering met opioïden. Als de respons op opioïdreceptorantagonisten suboptimaal is of maar kort aanhoudt, moet een bijkomende dosis antagonist (bv. naloxon) toegediend worden volgens de instructies van de fabrikant van het product.
Gastro-intestinale decontaminatie kan overwogen worden om het niet-geabsorbeerd werkzaam bestanddeel te elimineren. Binnen 2 uur na inname kan gastro-intestinale decontaminatie met geactiveerde kool of door maagspoeling overwogen worden. Voordat gastro-intestinale decontaminatie wordt geprobeerd, moeten maatregelen genomen worden om de luchtweg open te houden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Analgetica; opioïden; overige opioïden
ATC-code: N02AX06

Tapentadol is een sterk analgeticum met een agonistische werking op de μ-opioïdreceptor en een bijkomend remmend effect op de heropname van noradrenaline. Tapentadol oefent zijn analgetische effecten rechtstreeks uit zonder farmacologisch actieve metaboliet.

Tapentadol bleek werkzaam te zijn in preklinische modellen van nociceptieve, neuropathische, viscerale en inflammatoire pijn. De werkzaamheid werd gecontroleerd in klinische studies met tapentadol filmomhulde tabletten betreffende nociceptieve pijncondities waaronder postoperatieve orthopedische en abdominale pijn alsook chronische pijn wegens osteoartritis van de heup of de knie. Algemeen genomen was het analgetisch effect van tapentadol in studies over nociceptieve pijn vergelijkbaar met het analgetisch effect dat werd waargenomen met een sterk opioïd dat als comparator werd gebruikt.

Effecten op het cardiovasculaire systeem: In een grondig QT-onderzoek bij mensen werd geen effect van herhaalde toediening van therapeutische en supratherapeutische dosissen van 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 populatie
Het Europese Geneesmiddelenagentschap heeft de verplichting uitgesteld om de resultaten van de studies met PALEXIA in alle onderverdelingen van de pediatrische populatie met ernstige chronische pijn, voor te leggen(zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Tapentadol wordt snel en volledig geabsorbeerd na orale toediening van PALEXIA. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid na eenmalige toediening (nuchter) is ongeveer 32% wegens een uitgebreid first-pass metabolisme. Gewoonlijk worden de maximale serumconcentraties van tapentadol ongeveer 1,25 uur na toediening van filmomhulde tabletten bereikt. Na toediening van filmomhulde tabletten binnen het orale therapeutische dosisbereik werd een dosisproportionele toename van de C_{max} en van de AUC van tapentadol waargenomen. Een studie met herhaalde toediening (om de 6 uur) van dosissen gaande van 75 tot 175 mg tapentadol, toegediend als filmomhulde tabletten, toonde een accumulatieratio tussen 1,4 en 1,7 voor het moederproduct en tussen 1,7 en 2,0 voor de belangrijkste metaboliet tapentadol-O-glucuronide, welke voornamelijk bepaald zijn door het toedieningsinterval en de schijnbare halfwaardetijd van tapentadol en zijn metaboliet. Steady state serum concentraties van tapentadol werden bereikt op de tweede dag van het behandelingsregime.

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

Distributie
Tapentadol wordt in sterke mate over het lichaam verdeeld. Na intraveneuze toediening bedraagt het distributievolume voor tapentadol 540 +/- 98 l. De binding aan serumeiwitten is laag en bedraagt ongeveer 20%.

Biotransformatie
Bij de mens wordt tapentadol extensief gemetaboliseerd. Ongeveer 97% van de moederverbinding wordt gemetaboliseerd. De belangrijkste route in het metabolisme 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). Uridine difosfaat glucuronyltransferase (UGT) is het belangrijkste enzym dat bij de glucuronidatie 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 gemetaboliseerd tot N-desmethyltapentadol (13%) door CYP2C9 en CYP2C19 en tot hydroxytapentadol (2%) door CYP2D6, die verder gemetaboliseerd worden door conjugatie. Daarom is het metabolisme van het werkzaam bestanddeel dat door het cytochroom P450 systeem wordt gemedieerd, minder belangrijk dan de glucuronidatie. Geen enkele metaboliet draagt bij tot de analgetische activiteit.

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

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

Nierinsufficiëntie
Bij proefpersonen met een verschillende mate van nierfunctie (van normaal tot ernstig verminderd) waren de AUC en de C_{max} van tapentadol vergelijkbaar. Er werd daarentegen 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 leverinsufficiëntie resulteerde toediening van tapentadol in een hogere blootstelling aan en een hoger serumgehalte van tapentadol dan bij proefpersonen met een normale leverfunctie. De verhouding van de farmacokinetische parameters van tapentadol voor de groepen met lichte en matige leverinsufficiëntie ten opzichte van de groep met een normale leverfunctie waren respectievelijk 1,7 en 4,2 voor de AUC, respectievelijk 1,4 en 2,5 voor de Cmax en respectievelijk 1,2 en 1,4 voor de t1/2. Tapentadol-O-glucuronide werd trager gevormd naarmate de leverfunctiestoornis ernstiger was.

Farmacokinetische interacties
Tapentadol wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door glucuronidatie en slechts een kleine hoeveelheid wordt gemetaboliseerd door oxidatieve routes.
Aangezien glucuronidatie een systeem met hoge capaciteit en lage affiniteit is dat zelfs in geval van ziekte niet gemakkelijk verzadigd is en aangezien de therapeutische concentraties van de werkzame bestanddelen gewoonlijk heel wat lager zijn dan de concentraties die nodig zijn voor potentiële remming van de glucuronidatie, is het onwaarschijnlijk dat klinisch relevante interacties optreden die veroorzaakt worden door glucuronidatie. In een reeks geneesmiddeleninteractiestudies met paracetamol, naproxen, acetylsalicylzuur en probenecide werd de mogelijke invloed van deze werkzame bestanddelen op de glucuronidatie van tapentadol bestudeerd. 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%. Algemeen genomen werden in deze studies geen klinisch relevante effecten op de serumconcentraties van tapentadol waargenomen.

Daarenboven werden interactiestudies van tapentadol met metoclopramide en omeprazol uitgevoerd om de mogelijke invloed van deze werkzame bestanddelen op de absorptie van tapentadol te bestuderen. Deze studies toonden ook geen klinisch relevante effecten op de serumconcentraties van tapentadol.
In vitro studies duiden niet op een potentieel van tapentadol om de cytochroom P450 enzymen te remmen of te induceren. Bijgevolg is het onwaarschijnlijk dat klinisch relevante interacties optreden die gemedieerd worden door het cytochroom P450 systeem.
De binding van tapentadol aan plasma-eiwitten is laag (ongeveer 20%). Daarom is de kans op farmacokinetische geneesmiddeleninteracties door verdringing uit de bindingsplaats van de eiwitten laag.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Tapentadol was niet genotoxisch in bacteriën in de Ames-test. In een *in vitro* chromosomale aberratietest werden twijfelachtige bevindingen gedaan, maar wanneer de test herhaald werd, 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 heeft geen invloed op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten, maar bij hoge dosis was de *in utero* overleving verminderd. Het is niet bekend of dit gemedieerd werd via het mannetje of het vrouwtje. Tapentadol had geen teratogene effecten bij ratten en konijnen na intraveneuze en subcutane blootstelling. Ontwikkelingsachterstand en embryotoxiciteit werden echter waargenomen na toediening van dosissen die resulteerden in krachtige farmacologische effecten (mu-opioïde gerelateerde CZS effecten gerelateerd aan dosering boven de therapeutische range). Na intraveneuze toediening bij ratten was de *in utero* overleving verminderd. Bij ratten veroorzaakte tapentadol in dosissen die geen maternale toxiciteit veroorzaakten, een verhoogde mortaliteit van de F_1 nakomelingen die al tussen dag 1 en dag 4 *post partum* rechtstreeks via de moedermelk werden blootgesteld. Er werden geen effecten op de parameters voor neurologisch gedrag gezien.
De excretie in de moedermelk werd onderzocht bij rattenjongen die gezoogd werden door moederdieren die tapentadol hadden gekregen. De jongen werden op dosisafhankelijke wijze blootgesteld aan tapentadol en tapentadol O-glucuronide. Er werd geconcludeerd dat tapentadol in de moedermelk wordt uitgescheiden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

[50 mg]:
Tabletkern:
Microkristallijne cellulose
Lactose monohydraat
Croscarmellose natrium
Povidone K30
Magnesium stearaat
Filmomhulling:
Polyvinylalcohol
Titaan dioxide (E171)
Macrogol 3350
Talk

[75 mg]:
Tabletkern:
Microkristallijne cellulose
Lactose monohydraat
Croscarmellose natrium
Povidone K30
Magnesium stearaat
Filmomhulling:
Polyvinylalcohol
Titaan dioxide (E171)
Macrogol 3350
Talk
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172).

[100 mg]:
Tabletkern:
Microkristallijne cellulose
Lactose monohydraat
Croscarmellose natrium
Povidone K30
Magnesium stearaat
Filmomhulling:
Polyvinylalcohol
Titaan dioxide (E171)
Macrogol 3350
Talk
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172).
Zwart ijzerdioxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC aluminium blisterverpakkingen.
Dozen met 5, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 filmomhulde tabletten.

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

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

SA Grünenthal NV
Lenneke Marelaan 8
1932 St. Stevens-Woluwe
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Voor België	Voor Luxemburg
50 mg: BE382803	50mg: 2010110039 (nationaal n°: 0579235)
75 mg: BE382812	75mg: 2010110040 (nationaal n°: 0579476)
100 mg: BE382821	100mg: 2010110041

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

Datum van de eerste vergunning: 04 januari 2011
Datum van hernieuwing van de vergunning: 30/06/2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2025

1
q-4.1