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 met verlengde afgifte bevat 29,12 mg tapentadol hydrochloride overeenkomend met 25 mg tapentadol.
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 58,24 mg tapentadol hydrochloride overeenkomend met 50 mg tapentadol.
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 116,48 mg tapentadol hydrochloride overeenkomend met 100 mg tapentadol.
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 174,72 mg tapentadol hydrochloride overeenkomend met 150 mg tapentadol.
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 232,96 mg tapentadol hydrochloride overeenkomend met 200 mg tapentadol.
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 291,20 mg tapentadol hydrochloride overeenkomend met 250 mg tapentadol.

Hulpstoffen met bekend effect:
PALEXIA retard 25 mg bevat 1,3 mg lactose.
PALEXIA retard 50 mg bevat 3,0 mg lactose.
PALEXIA retard 100 mg bevat 3,0 mg lactose.
PALEXIA retard 150 mg bevat 3,0 mg lactose.
PALEXIA retard 200 mg bevat 3,0 mg lactose.
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

[25 mg]: Licht bruin-oranje langwerpige filmomhulde tabletten (5,5 mm x 10 mm) bedrukt met het Grünenthal logo op de ene zijde en “H9” op de andere zijde.

[50 mg]: Witte, langwerpige filmomhulde tabletten (6,5 mm x 15 mm) bedrukt met het Grünenthal logo op de ene zijde en “H1” op de andere zijde.

[100 mg]: Licht gele,langwerpige filmomhulde tabletten (6,5 mm x 15 mm) bedrukt met het Grünenthal logo op de ene zijde en “H2” op de andere zijde.

[150 mg]: Licht roze,langwerpige filmomhulde tabletten (6,5 mm x 15 mm) bedrukt met het Grünenthal logo op de ene zijde en “H3” op de andere zijde.

[200 mg]: Licht oranje,langwerpige filmomhulde tabletten (7 mm x 17 mm) bedrukt met het Grünenthal logo op de ene zijde en “H4” op de andere zijde.

[250 mg]:Rood-bruine,langwerpige filmomhulde tabletten (7 mm x 17 mm) bedrukt met het Grünenthal logo op de ene zijde en “H5” op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

PALEXIA retard is aangewezen voor de behandeling van:

- ernstige chronische pijn bij volwassenen die enkel voldoende onder controle kan worden gehouden met opioïde pijnstillers.
- 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 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).

Posologie:
Het toedieningsschema moet voor iedere patiënt worden afgestemd op de ernst van de te behandelen pijn, de eerdere behandeling(en) en de mogelijkheden om de patiënt te controleren.
PALEXIA retard moet tweemaal daags ingenomen worden, ongeveer om de 12 uur.

Duur van de behandeling
PALEXIA retard mag niet langer worden gebruikt dan noodzakelijk.

Volwassenen
Opstarten van de behandeling

Opstarten van de behandeling bij patiënten die geen opioïdanalgetica innemen:
Patiënten moeten de behandeling starten met één tablet met verlengde afgifte van 50 mg tapentadol, tweemaal daags in te nemen.

Opstarten van de behandeling bij patiënten die reeds opioïdanalgetica innemen:
Bij het overschakelen van opioïden op PALEXIA retard en het bepalen van de aanvangsdosis moet rekening gehouden worden met de aard, de toediening en de gemiddelde dagelijkse dosis van het vorige geneesmiddel. Het is mogelijk dat hogere aanvangsdosissen van PALEXIA retard

vereist zijn voor patiënten die al opioïden innemen in vergelijking met patiënten die geen nog opioïden hebben gebruikt voordat ze met de behandeling met PALEXIA retard zijn gestart.

Titratie en onderhoud
Na het opstarten van de behandeling moet de dosis, onder strikt toezicht van de voorschrijvende arts, op individuele basis getitreerd worden tot adequate analgesie is bereikt en de bijwerkingen tot een minimum beperkt blijven.
De ervaring uit klinische studies leert 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 adequate pijncontrole te bereiken bij de meeste patiënten. Voor individuele dosisaanpassingen mag ook 25 mg tapentadol als tabletten met verlengde afgifte gebruikt worden.

Totale dagelijkse dosissen van PALEXIA retard groter dan 500 mg tapentadol werden nog niet bestudeerd en worden daarom niet aanbevolen.

PALEXIA retard moet niet langer worden gebruikt dan noodzakelijk is.

Specifieke populaties
Nierinsufficiëntie
Bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.2).
PALEXIA retard 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 retard 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 tablet met verlengde afgifte van 25mg tapentadol, die slechts om de 24 uur mag worden ingenomen. Bij het begin van de behandeling is een dagelijkse dosis groter dan 50 mg tapentadol als tablet met verlengde afgifte niet aangeraden. Verdere behandeling moet streven naar het behoud van de analgesie met een aanvaardbare verdraagbaarheid (zie rubrieken 4.4 en 5.2).
PALEXIA retard 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 populatie
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 van 6 jaar tot jonger dan 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 begindoses 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 ontwenningsverschijnselen optreden (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.8). Wanneer een patiënt de behandeling met tapentadol niet langer nodig heeft, is het raadzaam de dosis geleidelijk af te bouwen om ontwenningsverschijnselen te voorkomen.

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

Leverfunctiestoornis
PALEXIA retard is niet onderzocht bij kinderen en adolescenten met leverfunctiestoornissen, 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 werden niet vastgesteld. Daarom wordt PALEXIA retard niet aanbevolen voor gebruik in deze populatie.

Wijze van toediening
PALEXIA retard is voor oraal gebruik.
De tablet moet in zijn geheel ingenomen worden en mag niet gekauwd of gebroken worden, om te verzekeren dat het mechanisme van verlengde afgifte behouden wordt. PALEXIA retard moet met genoeg vloeistof ingenomen worden en mag met of zonder voedsel toegediend worden.
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 agonistische werking op de mu-opioïdreceptor gecontra-indiceerd zijn, d.w.z. patiënten met significante respiratoire depressie (in ongecontroleerde settings of bij afwezigheid van reanimatie-apparatuur), 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 retard 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).Tolerantie, fysieke en psychologische afhankelijkheid en een opioïde gebruiksstoornis (opioid use disorder, OUD) kunnen optreden bij herhaalde toediening van opioïden zoals PALEXIA retard. Een hogere dosis en een langere duur van de behandeling met opioïden kunnen het risico op het ontwikkelen van OUD verhogen.Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van opioïden kan leiden tot een overdosis en/of overlijden. Het risico op het ontwikkelen van OUD is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of familieanamnese (ouders, broer of zus) van middelengebruiksstoornissen (waaronder alcoholgebruiksstoornis), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke geschiedenis van andere psychische stoornissen (bijv. zware depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen).
Voor aanvang van de behandeling met PALEXIA retard 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.Voor de start van de behandeling met PALEXIA retard en tijdens de behandeling dienen de behandelingsdoelen
Artsen moeten alert zijn op ontwenningsverschijnselen na herhaalde toediening van tapentadol en abrupt stoppen vermijden (zie rubriek 4.2 en rubriek 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).

Respiratoire depressie
Bij hoge dosissen of bij mu-opioïdreceptoragonist gevoelige patiënten kan PALEXIA retard dosisgerelateerde respiratoire depressie veroorzaken. Daarom moet PALEXIA retard met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met verminderde ademhalingsfuncties. Alternatieve analgetica zonder agonistische werking op de mu-opioïdreceptor moeten overwogen worden en bij deze patiënten mag PALEXIA retard 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 retard 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 retard moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met hoofdletsels en hersentumoren.

Convulsies
PALEXIA retard 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 retard 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).

Nierinsufficiëntie
PALEXIA retard 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 retard 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 retard 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 retard 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 opioïde agonisten/antagonisten
Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik van PALEXIA retard met gemengde mu-opioïde agonisten/antagonisten (zoals pentazocine, nalbufine) of partieel mu-opioïde agonisten (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 retard tabletten met verlengde afgifte bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, totale lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet in te nemen.

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 rubriek 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 gecontroleerd en mag de aanbevolen maximale dosis niet worden overschreden.

PALEXIA retard is niet onderzocht bij kinderen en adolescenten met nier- of leverfunctiestoornissen, 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 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 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 opioïde agonisten/antagonisten
Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik van PALEXIA retard met gemengde mu-opioïde agonisten/antagonisten (zoals pentazocine, nalbufine) of partieel mu-opioïde agonisten (zoals buprenorfine) (zie ook rubriek 4.4).

PALEXIA 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 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 of 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 isovormen 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 worden behandeld met tapentadol, 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 retard 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 retard 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 retard 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 pasgeborenen moet direct beschikbaar zijn.

Arbeid en bevalling
Het effect van tapentadol op de arbeid en de bevalling bij de mens is onbekend. PALEXIA retard 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-opioïdreceptor 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 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 een grote invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen aangezien PALEXIA retard 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 retard waren voornamelijk mild en matig. De meest frequente bijwerkingen hadden betrekking op het maagdarmstelsel en het centraal zenuwstelsel (nausea, duizeligheid, constipatie, hoofdpijn en slaperigheid).

In onderstaand tabel worden de bijwerkingen weergegeven die geïdentificeerd werden tijdens de klinische studies met PALEXIA retard 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	Gewichtsverlies		
Psychische stoornissen		Angst, Depressieve stemming, Slaapproblemen, zenuwachtigheid, Rusteloosheid	Verwarring, Confusie, Agitatie, Perceptiestoornis, Abnormale dromen, Euforie	Geneesmiddelafhankelijkheid, Abnormale gedachten	Delirium**
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, Slaperigheid, Hoofdpijn	Aandachtsverlies, tremor, onvrijwillige spiercontracties	Verminderd bewustzijn, Geheugenverlies, Mentale deficiëntie, Syncope, Sedatie, Evenwichtsstoornis, Dysartrie, Hypoaesthesie, Paraesthesie	Convulsies, Presyncope, Abnormale coördinatie	
Oogaandoeningen			Visuele stoornissen		
Hartaandoeningen			Versnelde hartslag, Vertraging van de hartslag, hartkloppingen		
Bloedvataandoeningen		Rood worden	Daling van bloeddruk		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Kortademigheid		Ademhalingsdepressie	
Maagdarmstelselaandoeningen	Nausea, Constipatie	Braken, Diarree, Dyspepsie	Abdominaal ongemak	Verstoorde lediging van de maag	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritis, Hyperhidrosis, Uitslag	Netelroos		
Nier- en urinewegaandoeningen			Moeilijk urineren, Pollakiurie		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Seksuele dysfunctie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie, Vermoeidheid, Gevoel dat lichaamstemperatuur verstoord is, Mucosale droogte, Oedeem	Ontwenningssymptomen, Abnormaal gevoel, Irritabiliteit	Dronken gevoel, 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 retard waarbij de patiënt gedurende 1 jaar 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, Afdeling Vigilantie, Website:
www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be.

Pediatrische populatie
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 ontwenningsverschijnselen bij kinderen die de PR-formulering van tapentadol gebruiken.

4.9 Overdosering

Symptomen
Er is beperkteervaring met overdosering van tapentadol bij de mens. 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-opioïdreceptor. 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 tabletten met verlengde afgifte bij niet-maligne nociceptieve en neuropatische chronische pijncondities evenals bij chronische tumor-gerelateerde pijn. De studies over pijn door osteoartritis en chronische lage rugpijn toonden dat de analgetische werking van tapentadol vergelijkbaar was met deze van een sterk opioïd dat als comparator werd gebruikt. In de studie over pijnlijke diabetische perifere neuropathie onderscheidde tapentadol zich van placebo 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
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 minder dan 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 vergelijkingsmedicijn 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 neuropatische component (KF5503/58). De reductie in gemiddelde pijnintensiteit in de groep waarbij tapentadol werd toegediend, was gelijkaardig aan deze in de comparator groep, waarbij een combinatie van tapentadol tabletten met verlengde afgifte samen met pregabaline onmiddellijke vrijlating tabletten 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) is ongeveer 32% wegens een uitgebreid first-pass metabolisme. Gewoonlijk worden de maximale serumconcentraties van tapentadol ongeveer tussen 3 en 6 uur na toediening van tabletten met verlengde afgifte bereikt. Na toediening van tabletten met verlengde afgifte binnen het orale therapeutische dosisbereik werd een dosisproportionele toename van de AUC waargenomen.
Een studie met herhaalde toediening bestaande uit dosissen gaande van 86 tot 172 mg tapentadol tweemaal daags, toegediend als tabletten met verlengde afgifte, toonde een accumulatieratio tussen 1,5 voor het moederproduct, welke voornamelijk bepaald wordt door het toedieningsinterval en de schijnbare halfwaardetijd van tapentadol. Steady state serum concentraties 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 klinisch niet relevant beschouwd omdat het binnen de normale interindividuele variabiliteit van de farmacokinetische parameters van tapentadol valt. PALEXIA retard mag met of zonder voedsel worden ingenomen.

Distributie
Tapentadol wordt in sterke mate over het lichaam verdeeld. Na intraveneuze toediening bedraagt het distributievolume (Vz) 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 +/- 177 ml/min. Na orale toediening bedraagt de terminale halfwaardetijd gemiddeld 5-6 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.

Pediatrische populatie
Absorptie
Bij gebruik van gewichtsgecorrigeerde dosering lagen de gemiddelde serumconcentraties van tapentadol die werden waargenomen bij de pediatrische populatie binnen het bereik van de concentraties die werden waargenomen bij volwassen proefpersonen.

Effecten van voedsel
Er is geen specifiek voedseleffectonderzoek 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 (± SD) schijnbare verdelingsvolume (V/F) van tapentadol na orale toediening van tapentadol PR-tabletten bij kinderen 528 L (± 227 L) voor kinderen van 6 jaar tot jonger dan 12 jaar, en 795 L (± 220 L) voor kinderen van 12 jaar tot jonger dan 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 (± SD) schijnbare orale klaring (CL/F) van tapentadol na orale toediening van tapentadol PR-tabletten bij kinderen 135 L/u (± 51 L/u) voor kinderen van 6 jaar tot jonger dan 12 jaar, en 180 L/u (± 45 L/u) voor kinderen van 12 jaar tot jonger dan 18 jaar.

Speciale populaties
Nier- en leverfunctiestoornissen
PALEXIA retard is niet onderzocht bij kinderen en adolescenten met nier- en leverfunctiestoornissen.

Farmacokinetische interacties
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. 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 de 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.

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

[25 mg]:
Tabletkern:
Hypromellose
microkristallijne cellulose
watervrij colloïdaal silica
magnesium stearaat.

Filmomhulling:
Hypromellose
lactose monohydraat
talk
macrogol
titaan dioxide (E171)
geel ijzeroxide (E172)
rood ijzeroxide (E172)

[50 mg]:
Tabletkern:
Hypromellose
microkristallijne cellulose
watervrij colloïdaal silica
magnesium stearaat.

Filmomhulling:
Hypromellose
lactose monohydraat
talk
macrogol
propyleenglycol
titaan dioxide (E171)

[100 mg]:
Tabletkern:
Hypromellose
microkristallijne cellulose
watervrij colloïdaal silica
magnesium stearaat.

Filmomhulling:
Hypromellose
lactose monohydraat
talk
macrogol
propyleenglycol
titaan dioxide (E171)
geel ijzeroxide (E172)

[150 mg]:
Tabletkern:
Hypromellose
microkristallijne cellulose
watervrij colloïdaal silica
magnesium stearaat.

Filmomhulling:
Hypromellose
lactose monohydraat
talk
macrogol
propyleenglycol
titaan dioxide (E171)
geel ijzeroxide (E172)
rood ijzeroxide (E172).

[200 mg]:
Tabletkern:
Hypromellose
microkristallijne cellulose
watervrij colloïdaal silica
magnesium stearaat.

Filmomhulling:
Hypromellose
lactose monohydraat
talk
macrogol
propyleenglycol
titaan dioxide (E171)
geel ijzeroxide (E172)
rood ijzeroxide (E172).

[250 mg]:
Tabletkern:
Hypromellose
microkristallijne cellulose
watervrij colloïdaal silica
magnesium stearaat.

Filmomhulling:
Hypromellose
lactose monohydraat
talk
macrogol
propyleenglycol
titaan dioxide (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

[50mg, 100mg, 150mg, 200mg, 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.

[50mg, 100mg, 150mg, 200mg, 250 mg]:
PVC/PVDC aluminium/papier-PET blisterverpakkingen.
Dozen 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 unit-dose blisterverpakkingen
Dozen 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

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
25 mg: BE425241 50 mg: BE382837 100 mg: BE382846 150 mg: BE382855 200 mg: BE382864 250 mg: BE382873	25mg: 2012090063 50 mg: 2010110042 (0579994) 100 mg: 2010110043 (0580236) 150 mg: 2010110044 (0580527) 200 mg : 2010110045 (0580768) 250 mg: 2010110046 (0581295)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:
50mg – 250mg: 04 januari 2011
25mg: 03 augustus 2012

Datum van de hernieuwing van de vergunning:
30 juni 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2025

1
q.4.1