

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PALEXIA 25 mg compresse a rilascio prolungato
PALEXIA 50 mg compresse a rilascio prolungato
PALEXIA 100 mg compresse a rilascio prolungato
PALEXIA 150 mg compresse a rilascio prolungato
PALEXIA 200 mg compresse a rilascio prolungato
PALEXIA 250 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 29,12 mg di tapentadolo cloridrato equivalente a 25 mg di tapentadolo

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 58,24 mg di tapentadolo cloridrato equivalente a 50 mg di tapentadolo

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 116,48 mg di tapentadolo cloridrato equivalente a 100 mg di tapentadolo

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 174,72 mg di tapentadolo cloridrato equivalente a 150 mg di tapentadolo

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 232,96 mg di tapentadolo cloridrato equivalente a 200 mg di tapentadolo

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 291,20 mg di tapentadolo cloridrato equivalente a 250 mg di tapentadolo

Eccipiente(i) con effetti noti:

PALEXIA compresse a rilascio prolungato 25 mg contiene 1,330 mg di lattosio

PALEXIA compresse a rilascio prolungato 50 mg contiene 3,026 mg di lattosio

PALEXIA compresse a rilascio prolungato 100 mg contiene 3,026 mg di lattosio

PALEXIA compresse a rilascio prolungato 150 mg contiene 3,026 mg di lattosio

PALEXIA compresse a rilascio prolungato 200 mg contiene 3,026 mg di lattosio

PALEXIA compresse a rilascio prolungato 250 mg contiene 3,026 mg di lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato

[25 mg]: compresse di forma oblunga, rivestite con film, di colore bruno-arancio pallido (5,5 mm x 10 mm), contrassegnate dal logo Grünenthal da un lato e da "H9" dall'altro.

[50 mg]: compresse di forma oblunga, rivestite con film, di colore bianco (6,5 mm x 15 mm), contrassegnate dal logo Grünenthal da un lato e da "H1" dall'altro.

[100 mg]: compresse di forma oblunga, rivestite con film, di colore giallo chiaro (6,5 mm x 15 mm), contrassegnate dal logo Grünenthal da un lato e da "H2" dall'altro.

[150 mg]: compresse di forma oblunga, rivestite con film, di colore rosa chiaro (6,5 mm x 15 mm), contrassegnate dal logo Grünenthal da un lato e da "H3" dall'altro.

[200 mg]: compresse di forma oblunga, rivestite con film, di colore arancione chiaro (7 mm x 17 mm), contrassegnate dal logo Grünenthal da un lato e da "H4" dall'altro.

[250 mg]: compresse di forma oblunga, rivestite con film, di colore marrone rossastro (7 mm x 17 mm), contrassegnate dal logo Grünenthal da un lato e da "H5" dall'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

PALEXIA è indicato per il trattamento, negli adulti, del dolore cronico severo che può essere trattato in modo adeguato solo con analgesici oppioidi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il regime posologico va personalizzato in funzione dell'intensità del dolore che viene trattato, delle terapie precedenti e delle possibilità di monitorare il paziente.

PALEXIA compresse a rilascio prolungato va assunto due volte al giorno, ogni 12 ore circa.

Inizio della terapia

Inizio della terapia in pazienti che, al momento, non stanno assumendo analgesici oppioidi
Occorre che i pazienti inizino il trattamento con singole dosi da 50 mg di tapentadolo compressa a rilascio prolungato somministrate due volte al dì.

Inizio della terapia in pazienti in trattamento con analgesici oppioidi

Passando dagli oppioidi a PALEXIA compresse a rilascio prolungato e scegliendo la dose iniziale, occorre tenere in considerazione la natura del precedente farmaco, via di somministrazione e la dose quotidiana media. Ciò può richiedere dosi iniziali più elevate di PALEXIA compresse a rilascio prolungato nel caso di pazienti che sono in terapia con oppioidi rispetto a soggetti che non hanno in corso trattamenti con tali farmaci prima di iniziare la terapia con PALEXIA compresse a rilascio prolungato.

Titolazione e mantenimento

Dopo aver instaurato la terapia, la dose va titolata su base individuale a un livello che produca un'analgesia adeguata e riduca al minimo gli effetti indesiderabili sotto la stretta supervisione del medico prescrittore.

Esperienze ricavate da sperimentazioni cliniche hanno evidenziato che uno schema di titolazione con incrementi pari a 50 mg di tapentadolo compresse a rilascio prolungato due volte al dì ogni 3 giorni è appropriato per ottenere un controllo adeguato del dolore nella maggior parte dei pazienti. Le compresse a rilascio prolungato 25 mg di tapentadolo, possono essere utilizzate anche per gli aggiustamenti posologici per ottimizzare le necessità individuali dei pazienti.

Dosi giornaliere complessive di PALEXIA superiori a 500 mg di tapentadolo non sono state ancora studiate, e per tale ragione non sono raccomandate.

Interruzione del trattamento

In seguito a improvvisa interruzione del trattamento con tapentadolo, possono verificarsi sintomi di astinenza (vedere paragrafo 4.8). Qualora un paziente non richieda più la terapia a base di tale farmaco, è consigliabile ridurre la dose in maniera graduale al fine di prevenire la comparsa di sintomi di astinenza.

Insufficienza renale

Nei pazienti con danno renale lieve o moderato non occorre modificare il dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

Non vi sono dati relativi a studi di efficacia, controllati, in pazienti con grave insufficienza renale, pertanto l'utilizzo del farmaco in questa popolazione non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4. e 5.2)

Insufficienza epatica

Nei pazienti con danno epatico lieve non occorre modificare la dose (vedere paragrafo 5.2). PALEXIA compresse a rilascio prolungato va usato con cautela nei pazienti che presentano danno epatico moderato. In questi pazienti il trattamento va iniziato con la dose minore possibile, per esempio 25 mg, 50 mg di tapentadolo compresse a rilascio prolungato e somministrato con frequenza non superiore a una volta ogni 24 ore. All'inizio della terapia una dose giornaliera superiore a 50 mg di tapentadolo compresse a rilascio prolungato non è raccomandata. Ulteriori trattamenti devono rispecchiare il mantenimento dell'analgesia con tollerabilità accettabile (vedere paragrafi 4.4. e 5.2) PALEXIA non è stato studiato nei pazienti con danno epatico severo; pertanto l'utilizzo non è raccomandato in tale popolazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Pazienti anziani (soggetti di età pari o superiore ai 65 anni)

In generale, nei pazienti anziani non è richiesto un adattamento della dose; tuttavia, dato che i pazienti anziani sono più soggetti ad una riduzione della funzionalità renale ed epatica, occorre essere cauti nel selezionare il dosaggio raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Pazienti pediatrici

Nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni la sicurezza e l'efficacia di PALEXIA compresse a rilascio prolungato non sono state studiate; per tale ragione l'uso di PALEXIA compresse a rilascio prolungato non è raccomandato in questa popolazione.

Modo di somministrazione

PALEXIA compresse a rilascio prolungato va assunto intero, senza dividerlo o masticarlo, per assicurare il mantenimento del meccanismo di rilascio prolungato. PALEXIA compresse a rilascio prolungato va assunto con una quantità sufficiente di liquido. PALEXIA compresse a rilascio prolungato può essere assunto sia a digiuno che a stomaco pieno.

Il rivestimento (matrice) delle compresse di tapentadolo potrebbe non venir digerito completamente e pertanto potrebbe essere eliminato e ritrovato nelle feci del paziente. Comunque ciò non ha alcuna rilevanza clinica, dato che la sostanza attiva delle compresse sarà già stata assorbita.

4.3 Controindicazioni

PALEXIA compresse a rilascio prolungato è controindicato:

- nei pazienti con ipersensibilità al tapentadolo o verso uno qualunque degli eccipienti (elencati al paragrafo 6.1)
- nelle situazioni in cui sono controindicate molecole con attività agonista sui recettori μ -oppioidi, come pazienti con significativa depressione respiratoria (in condizioni di non monitoraggio o in assenza di apparecchiature per la rianimazione), e in pazienti con asma bronchiale o ipercapnia acuta o grave
- in pazienti in cui è presente o si sospetti l'ileo paralitico
- nei pazienti con intossicazione acuta da alcol, ipnotici, sostanze analgesiche ad azione centrale o sostanze attive psicotrope (vedere paragrafo 4.5)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Potenziale di abuso e tolleranza/ dipendenza

PALEXIA compresse a rilascio prolungato ha un potenziale di abuso e dipendenza. Tale evenienza va presa in considerazione nel prescrivere o dispensare PALEXIA compresse a rilascio prolungato in situazioni nelle quali insorgano preoccupazioni circa un aumentato rischio di uso improprio, abuso, dipendenza psichica o uso non terapeutico.

Tutti i pazienti trattati con farmaci che presentino attività agonista dei recettori μ -oppioidi vanno monitorati con attenzione per l'eventuale comparsa di segni di abuso e di dipendenza psichica.

Rischi derivanti dall'uso concomitante di farmaci ad azione sedativa come benzodiazepine e sostanze correlate

L'uso concomitante di PALEXIA e farmaci ad azione sedativa come le benzodiazepine, o sostanze correlate, può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di questi farmaci ad azione sedativa deve essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili alternative terapeutiche. Se si decide di prescrivere PALEXIA insieme a farmaci sedativi si deve prendere in considerazione la riduzione di dosaggio di uno o di entrambi i farmaci e la durata della terapia concomitante deve essere la più breve possibile.

I pazienti devono essere strettamente monitorati per la comparsa di segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. Pertanto si raccomanda fortemente di informare i pazienti e chi li assiste che devono prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Depressione respiratoria

A dosi elevate o nei pazienti sensibili agli agonisti del recettore μ -oppioidi, PALEXIA compresse a rilascio prolungato può indurre depressione respiratoria dose correlata; per questo motivo, nei pazienti con disturbi della funzione respiratoria, occorre usare cautela nel somministrare PALEXIA compresse a rilascio prolungato. È necessario prendere in considerazione degli analgesici alternativi, non agonisti dei recettori μ , e, in tali pazienti, PALEXIA compresse a rilascio prolungato va impiegato solo sotto attenta supervisione medica e alla più bassa dose efficace. In caso si manifesti depressione respiratoria, questa va trattata come una qualsiasi depressione respiratoria indotta da agonisti dei recettori μ -oppioidi (vedere paragrafo 4.9).

Lesioni craniche e pressione intracranica aumentata

PALEXIA compresse a rilascio prolungato non va usato nei pazienti che possono essere particolarmente suscettibili agli effetti intracranici dell'accumulo del biossido di carbonio, come ad esempio coloro i quali presentano evidenze di aumento della pressione intracranica, alterazioni dello stato di coscienza o coma. Gli analgesici con attività di agonisti sui recettori μ -oppioidi possono mascherare il decorso clinico dei pazienti con lesioni craniche. Occorre avere cautela nell'impiegare PALEXIA compresse a rilascio prolungato in pazienti con lesioni craniche o tumore encefalico.

Convulsioni

Nei pazienti soggetti a convulsioni PALEXIA compresse a rilascio prolungato non è stato sottoposto a una valutazione sistematica, e tali soggetti sono stati esclusi dalle sperimentazioni cliniche. Tuttavia, come nel caso di altri analgesici dotati di attività agonista sul recettore μ -oppioidi, PALEXIA compresse a rilascio prolungato non è raccomandato per pazienti con anamnesi di convulsioni o a rischio di convulsioni. Inoltre, PALEXIA può aumentare il rischio di convulsioni nei pazienti in terapia con farmaci che abbassano la soglia convulsivogena (vedere paragrafo 4.5).

Insufficienza renale

PALEXIA compresse a rilascio prolungato non è stato studiato nel corso di sperimentazioni controllate di efficacia in pazienti con grave insufficienza renale, pertanto l'uso in questa popolazione non è raccomandato (vedere paragrafo 4.2 e 5.2).

Insufficienza epatica

Soggetti con lieve o moderata insufficienza epatica, presentano un aumento della concentrazione ematica di 2 volte e di 4.5 volte rispettivamente, comparati a soggetti con funzione epatica normale. PALEXIA compresse a rilascio prolungato va usato con attenzione nei pazienti con insufficienza epatica moderata (vedere paragrafi 4.2 e 5.2), specialmente all'inizio del trattamento.

PALEXIA compresse a rilascio prolungato non è stato studiato nei pazienti con grave insufficienza epatica perciò in questa popolazione se ne sconsiglia l'utilizzo (vedere paragrafi 4.2 and 5.2).

Uso nelle malattie pancreatiche/del tratto biliare

I farmaci con attività di agonista sui recettori μ -oppiacei possono indurre spasmo dello sfintere di Oddi. PALEXIA compresse a rilascio prolungato deve essere utilizzato con cautela in pazienti con disturbi del tratto biliare, pancreatite acuta inclusa.

Disturbi della respirazione correlati al sonno

Gli oppioidi possono causare disturbi della respirazione correlati al sonno, tra cui apnea centrale nel sonno (*Central Sleep Apnea*, CSA) e ipossiemia correlata al sonno. L'uso di oppioidi aumenta il rischio di CSA in modo dose-dipendente. Nei pazienti che presentano CSA, prendere in considerazione la riduzione del dosaggio totale di oppioidi.

Oppioidi con azione mista agonista/antagonista

Occorre cautela nell'utilizzare PALEXIA compresse a rilascio prolungato con farmaci agonisti/antagonisti dei recettori μ -oppioidi (come pentazocina, nalbufina) o agonisti parziali dei recettori μ -oppioidi (come buprenorfina). In pazienti trattati con buprenorfina per il trattamento della dipendenza da oppioidi, occorre prendere in considerazione trattamenti alternativi (come la sospensione temporanea della buprenorfina), nel caso in cui la somministrazione di μ -agonisti completi (come tapentadolo) sia necessaria in condizioni di dolore acuto. Con l'uso concomitante di buprenorfina, è stata segnalata una richiesta di dosaggi più alti del farmaco agonista completo dei recettori μ -oppioidi e pertanto, in questa situazione, è necessario uno stretto monitoraggio degli eventi avversi come la depressione respiratoria.

Le compresse a rilascio prolungato di PALEXIA compresse a rilascio prolungato contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

Farmaci sedativi come benzodiazepine e sostanze correlate

L'uso concomitante di oppioidi con farmaci ad azione sedativa come le benzodiazepine o altri farmaci ad azione depressiva sul SNC e sulla respirazione (altri oppioidi, farmaci antitosse o trattamenti sostitutivi, barbiturici, antipsicotici, H1-antistaminici, alcol) aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC. Pertanto, ove si contempi una terapia combinata con PALEXIA e una sostanza ad azione depressiva sul SNC o sull'apparato respiratorio, occorre prendere in considerazione la riduzione della dose di uno o di entrambi i farmaci e la durata del trattamento concomitante deve essere limitata (vedere paragrafo 4.4.).

Oppioidi con azione mista agonista/antagonista

Occorre cautela nell'associare PALEXIA compresse a rilascio prolungato con farmaci agonisti/antagonisti dei recettori μ -oppioidi (come pentazocina, nalbufina) o agonisti parziali dei recettori μ -oppioidi (come buprenorfina) (vedere paragrafo 4.4.).

PALEXIA può indurre convulsioni ed aumentare il potenziale convulsivogeno degli inibitori del re-uptake della serotonina (SSRIs), degli inibitori del re-uptake della serotonina-noradrenalina (SNRIs), degli antidepressivi triciclici, degli antipsicotici e di altri farmaci che abbassano la soglia convulsivogena.

Sono stati riportati casi di sindrome serotoninergica in connessione temporale all'utilizzo di PALEXIA in combinazione con farmaci serotoninergici come gli inibitori del re-uptake della serotonina (SSRIs), inibitori del re-uptake della serotonina-noradrenalina (SNRIs) e antidepressivi triciclici. La sindrome serotoninergica è probabile quando si osserva una delle condizioni seguenti:

- mioclono spontaneo
- clono inducibile o oculare con agitazione o diaforesi
- tremori e iperriflessia
- ipertonia e temperatura corporea $>38^{\circ}\text{C}$ e clono oculare inducibile.

La sospensione del farmaco serotoninergico porta, in genere, ad un rapido miglioramento della sintomatologia. Il trattamento dipende dalla natura e dalla gravità dei sintomi.

La principale via di metabolizzazione di tapentadolo è la coniugazione con acido glucuronico, attraverso l'enzima uridin-difosfato glucuroniltransferasi (UGT), principalmente le isoforme UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7. Quindi, la somministrazione concomitante con forti inibitori di questi

enzimi (come ketoconazolo, fluconazolo, acido meclofenamico) possono portare ad un aumento dell'esposizione sistemica di tapentadolo (vedere paragrafo 5.2).

Nei pazienti in trattamento con tapentadolo occorre cautela quando si inizia o si termina la somministrazione contemporanea di farmaci forti induttori enzimatici (come rifampicina, fenobarbital, erba di San Giovanni (iperico perforato), in quanto si potrebbe verificare, rispettivamente, una riduzione dell'efficacia e rischio di effetti indesiderati.

Il trattamento con PALEXIA compresse a rilascio prolungato va evitato nei pazienti che stanno assumendo inibitori della monoammino ossidasi (MAO) o che li hanno assunti negli ultimi 14 giorni, a causa dei potenziali effetti additivi sulle concentrazioni sinaptiche di noradrenalina, che possono determinare eventi avversi cardiovascolari come ad esempio crisi ipertensive

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati sull'utilizzo nelle donne in gravidanza sono molto limitati.

Studi effettuati sugli animali non hanno evidenziato effetti teratogeni; tuttavia, sviluppo ritardato ed embriotossicità sono stati osservati a dosi farmacologicamente eccessive (effetti sull'attività μ -oppioide a livello del SNC collegati a dosaggi superiori al range terapeutico). Effetti sullo sviluppo post-natale sono stati riportati a dosi tossiche per le madri (vedere paragrafo 5.3).

In gravidanza, PALEXIA compresse a rilascio prolungato va usato solo nel caso in cui il potenziale beneficio giustifichi il possibile rischio per il feto.

L'uso materno a lungo termine di oppioidi durante la gravidanza espone il feto al farmaco. Il neonato può sperimentare la conseguente sindrome da astinenza neonatale (NOWS).

La sindrome da astinenza neonatale da oppioidi può essere pericolosa per la vita se non riconosciuta e trattata. Un antidoto per il neonato deve essere prontamente disponibile.

Travaglio e parto

Negli esseri umani non si conosce l'effetto del tapentadolo sul travaglio e sul parto. L'uso di PALEXIA compresse a rilascio prolungato non è raccomandato immediatamente prima o durante il parto. A causa dell'attività di μ -agonista di tapentadolo, i neonati le cui madri hanno assunto tapentadolo vanno monitorati per la depressione respiratoria.

Allattamento

Non vi sono informazioni circa l'escrezione del tapentadolo nel latte materno umano. Da uno studio eseguito su cuccioli di ratto allattati da madri alle quali era stato somministrato tapentadolo si è concluso che quest'ultimo è escreto nel latte (vedere paragrafo 5.3). Per tale ragione, non è possibile escludere dei rischi anche per il lattante. PALEXIA compresse a rilascio prolungato non deve essere usato durante il periodo di allattamento al seno.

Fertilità

Non sono disponibili dati di PALEXIA sulla fertilità sull'uomo. In uno studio sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale precoce, non sono stati osservati effetti sui parametri riproduttivi nei ratti maschi o femmine (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

PALEXIA compresse a rilascio prolungato può avere effetti marcati sulla capacità di guida e di impiego di macchinari, perché può influenzare in maniera negativa le funzioni del sistema nervoso centrale (vedere paragrafo 4.8). Ciò è da attendersi in particolare all'inizio del trattamento, quando si verificano eventuali modifiche di dosaggio come pure in associazione con l'uso di alcol o di tranquillanti (vedere paragrafo 4.4). I pazienti devono essere informati se sia loro permesso guidare o far funzionare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse al farmaco riferite dai pazienti nel corso degli studi clinici controllati con placebo, condotti con PALEXIA compresse a rilascio prolungato sono state in prevalenza di entità lieve o moderata. Gli effetti indesiderati più frequenti hanno riguardato il tratto gastrointestinale e il sistema nervoso centrale (nausea, vertigini, stipsi, cefalea e sonnolenza).

La tabella sottostante riporta le reazioni avverse al farmaco identificate nel corso di studi clinici condotti con PALEXIA compresse a rilascio prolungato o segnalate nell'esperienze post-marketing ed elencate per classe e frequenza. La frequenza è definita come molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$); molto rara ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Agenzia Italiana del Farmaco

EFFETTI INDESIDERATI

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non noto
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità al farmaco *		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Calo dell'appetito	Diminuzione di peso		
Disturbi psichiatrici		Ansia, depressione, disordini del sonno, irritabilità, irrequietezza	Disorientamento, stato confusionale, agitazione, disturbi della percezione, sogni anomali, euforia	Farmaco dipendenza, pensieri anomali	Delirio **
Patologie del sistema nervoso	Vertigini, sonnolenza, cefalea	Disturbi dell'attenzione, tremori, contrazioni muscolari involontarie	Depressione del livello di coscienza, riduzione della memoria, riduzione delle capacità mentali, sincope, sedazione, disordine dell'equilibrio, disartria, ipoestesia, parestesie	Convulsioni, presincope, anomalie della coordinazione	
Patologie dell'occhio			Disturbi visivi		
Patologie cardiache			Aumento della frequenza cardiaca, diminuzione della frequenza cardiaca, palpitazioni		
Patologie vascolari		Vampate di calore	Riduzione della pressione arteriosa		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea		Depressione respiratoria	
Patologie gastrointestinali	Nausea, stipsi	Vomito, diarrea, dispepsia	Fastidio a livello addominale	rallentamento dello svuotamento gastrico	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito, iperidrosi, rash	Orticaria		
Patologie renali e urinarie			Difficoltà della minzione, pollachiuria		
Patologie dell'apparato riproduttivo e			Disfunzioni sessuali		

EFFETTI INDESIDERATI

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non noto
della mammella					
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, affaticamento, sensazione di variazione della temperatura corporea, secchezza delle mucose, edema	Sindrome da astinenza, sensazione di malessere, irritabilità	Sensazione di ubriachezza, sensazione di rilassamento	
*Post-marketing: sono stati riportati rari eventi di angioedema, anafilassi e shock anafilattico **Sono stati osservati casi post-marketing di delirio in pazienti con ulteriori fattori di rischio come il cancro e l'età avanzata					

Studi clinici condotti con PALEXIA compresse a rilascio prolungato della durata fino a 1 anno hanno dimostrato un basso rischio di sviluppo di sintomi da astinenza in seguito a interruzioni improvvise, e generalmente classificati di lieve entità. In ogni caso i medici devono prestare attenzione all'insorgenza di eventuali sintomi da astinenza (vedere paragrafo 4.2) e conseguentemente trattare i pazienti in caso tali sintomi dovessero palesarsi.

Il rischio di idee suicide e di tentato suicidio è noto essere più elevato in pazienti con dolore cronico. Inoltre, sostanze con una pronunciata influenza sul sistema monoaminergico sono state associate ad un aumentato rischio di suicidio in pazienti sofferenti di depressione, specialmente all'inizio del trattamento. I dati derivati dagli studi clinici e dai rapporti di post-marketing, non rilevano un aumento del rischio.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Per quanto concerne il sovradosaggio di tapentadolo, le esperienze sull'uomo sono molto limitate. Dati preclinici suggeriscono che, in seguito a intossicazione con tapentadolo è da attendere l'insorgenza di sintomi analoghi a quelli causati da altri analgesici centrali con attività di agonista sui recettori μ -oppioidi. Da un punto di vista clinico questi sintomi comprendono: miosi, vomito, collasso cardiovascolare, disordini dello stato di coscienza fino al coma, convulsioni e depressione respiratoria fino all'arresto respiratorio.

Gestione

La gestione del sovradosaggio deve essere incentrata sul trattamento dei sintomi conseguenti all'azione antagonista sui recettori μ -oppioidi. Quando vi sia il sospetto di un sovradosaggio di tapentadolo, occorre prestare attenzione in primo luogo occorre garantire la pervietà delle vie aeree e l'istituzione di una ventilazione assistita o controllata.

Gli antagonisti puri del recettore degli oppioidi, come il naloxone, rappresentano degli antidoti specifici per la depressione respiratoria dovuta a sovradosaggio di un oppioide. La depressione respiratoria conseguente a sovradosaggio può avere una durata superiore rispetto a quella dell'antagonista del recettore μ -oppiaceo. La somministrazione di un antagonista non costituisce un'alternativa al monitoraggio continuo delle vie aeree, della funzione respiratorie e della funzione

cardiovascolare dopo sovradosaggio di un oppioide. Se la risposta agli antagonisti del recettore degli oppioidi è subottimale o soltanto di breve durata, è necessario somministrare una dose addizionale di antagonista (es. naloxone) attenendosi alle istruzioni fornite dal produttore del farmaco. La decontaminazione gastrointestinale può essere presa in considerazione per eliminare la sostanza attiva non assorbita. La decontaminazione gastrointestinale con carbone attivato o mediante lavanda gastrica deve essere presa in considerazione entro 2 ore dall'assunzione. Prima di tentare la decontaminazione gastrointestinale, però, bisogna prestare attenzione a garantire la pervietà delle vie aeree.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: analgesici; oppioidi; altri oppioidi
Codice ATC: N02AX06

Tapentadolo è un potente analgesico che possiede un'attività agonista sui recettori μ -oppioidi e di inibizione della ricaptazione della noradrenalina. Il tapentadolo esercita i propri effetti analgesici in modo diretto senza alcun metabolita farmacologicamente attivo.

Il tapentadolo ha dimostrato efficacia in modelli preclinici di dolore nocicettivo, viscerale, infiammatorio e neuropatico; l'efficacia di tapentadolo compresse a rilascio prolungato è stata valutata nel corso di studi clinici su pazienti con dolore non oncologico nocicettivo e neuropatico cronico così come nel dolore cronico da tumore.

Gli studi in pazienti con artrosi o lombalgia cronica hanno dimostrato un'efficacia analgesica simile a quella di un forte oppioide di confronto. In uno studio condotto su pazienti affetti da neuropatia diabetica, tapentadolo si differenziava dal placebo usato come confronto.

Effetti sul sistema cardiovascolare: nel corso di uno specifico studio sugli effetti di tapentadolo sull'intervallo QT condotto nell'uomo, non si sono evidenziati effetti dopo somministrazione di dosi multiple o oltre il dosaggio terapeutico. Analogamente tapentadolo non ha mostrato effetti rilevanti sugli altri parametri ECG (frequenza cardiaca, intervallo PR, durata QRS, morfologia dell'onda T o dell'onda U).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha prorogato l'obbligo di invio dei risultati degli studi sul dolore da moderato a severo, con PALEXIA in tutte le fasce d'età pediatriche. (Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso in pediatria).

Dati post-marketing

Sono stati effettuati due studi post-marketing per valutare l'utilizzo pratico di tapentadolo. L'efficacia di tapentadolo compresse a rilascio prolungato, è stata verificata in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, su pazienti affetti da dolore lombosacrale con componente neuropatica (KF5503/58). Le riduzioni dell'intensità media del dolore sono risultate simili nel gruppo trattato con tapentadolo e nel gruppo con trattamento di confronto, cioè con quelli che hanno ricevuto una combinazione di tapentadolo compresse a rilascio prolungato e pregabalin compresse a rilascio immediato.

In uno studio clinico in aperto, multicentrico, randomizzato, su pazienti con dolore lombosacrale cronico di grado severo con componente neuropatica (KF5503/60), tapentadolo compresse a rilascio prolungato è stato associato ad una significativa riduzione dell'intensità media del dolore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità media assoluta di tapentadolo dopo somministrazione in singola dose (a digiuno) di PALEXIA compresse a rilascio prolungato è del 32% circa per via di un esteso metabolismo di primo passaggio. Le concentrazioni sieriche massime di tapentadolo si osservano tra le 3 e le 6 ore dopo la somministrazione di compresse a rilascio prolungato.

In seguito a somministrazione di compresse a rilascio prolungato è stato dimostrato un incremento dei valori di AUC proporzionale alle dosi somministrate per tutto il range di dosi terapeutiche.

Uno studio, in cui tapentadolo compresse a rilascio prolungato è stato somministrato a dosi di 86 e 172 mg due volte al giorno, ha dimostrato un rapporto di accumulo di circa 1,5 per la molecola attiva, determinato dal dosaggio e dall'emivita apparente del tapentadolo. Le concentrazioni sieriche di tapentadolo allo steady state vengono raggiunte al secondo giorno del regime posologico.

Effetto del cibo

Quando compresse a rilascio prolungato sono state somministrate dopo una colazione ad alto contenuto di grassi e di calorie, l'AUC e la C_{max} aumentavano, rispettivamente, dell'8% e del 18%. Si è ritenuto che ciò non rivestisse rilevanza clinica dato che ricade nella normale variabilità intersoggetto relativa ai parametri PK del tapentadolo. PALEXIA compresse a rilascio prolungato può essere assunto sia a stomaco pieno che a digiuno.

Distribuzione

Il tapentadolo è ampiamente distribuito in tutto l'organismo. Dopo somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione (V_z) per il tapentadolo è 540 +/- 98 l. Il legame con le proteine plasmatiche è basso, circa il 20%.

Metabolismo

Nell'uomo il metabolismo del tapentadolo è esteso: circa il 97% della molecola, infatti, viene metabolizzato. La via principale di metabolismo del tapentadolo è la coniugazione con acido glucuronico con produzione di glucuronidi. In seguito a somministrazione orale, circa il 70% della dose è escreto nelle urine come forme coniugate (55% di glucuronide e 15% di solfato di tapentadolo). L'enzima primario implicato nella glucuronidazione è l'uridina difosfato glucuroniltrasferasi (UGT) (in prevalenza le isoforme UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7). Un totale pari al 3% della sostanza attiva è escreto nelle urine come farmaco inalterato. Il tapentadolo è inoltre metabolizzato a N-desmetiltapentadolo (13%) da CYP2C9 e CYP2C19, e a idrossitapentadolo (2%) da CYP2D6, che vengono ulteriormente metabolizzati per coniugazione; perciò il metabolismo della sostanza attiva mediato dal sistema del citocromo P450 ha un'importanza minore rispetto alla glucuronidazione. Nessuno dei metaboliti contribuisce all'attività analgesica.

Eliminazione

L'escrezione del tapentadolo e dei suoi metaboliti avviene quasi esclusivamente (99%) per via renale. La clearance totale è di 1530 +/- 177 ml/min. L'emivita terminale è in media di 4 ore dopo somministrazione orale.

Popolazioni particolari

Pazienti anziani

In uno studio clinico condotto su soggetti anziani (età compresa tra i 65 e i 78 anni), l'esposizione media (AUC) al tapentadolo è risultata simile a quella di giovani adulti (19-43 anni di età), con una C_{max} media inferiore del 16% osservata nel gruppo degli anziani rispetto ai giovani adulti.

Insufficienza renale

L'AUC e la C_{max} del tapentadolo sono risultati simili in soggetti con gradi variabili di funzionalità renale (da normale fino a molto compromessa). All'aumentare del livello di insufficienza renale si è avuto un aumento dell'esposizione al tapentadolo-O-glucuronide. Nei soggetti con danno renale lieve, moderato e severo, le AUC del tapentadolo-O-glucuronide sono, rispettivamente, 1,5, 2,5 e 5,5 volte superiori rispetto a quelle che si rilevano in soggetti con funzionale renale nella norma.

Insufficienza epatica

La somministrazione di tapentadolo ha comportato concentrazioni ematiche più elevate nei soggetti con funzione epatica ridotta rispetto agli individui con funzionalità epatica normale. In caso di insufficienza epatica lieve o moderata rispetto a soggetti con funzionalità nella norma il rapporto dei parametri farmacocinetici del tapentadolo, era rispettivamente 1,7 e 4,2 per l'AUC, e 1,4 e 2,5 per la C_{max} e rispettivamente 1,2 e 1,4 per il $t_{1/2}$. Le percentuali di tapentadolo-O-glucuronide sono risultate inferiori nei soggetti con danno epatico più accentuato.

Interazioni farmacocinetiche

Il tapentadolo viene metabolizzato prevalentemente tramite glucuronidazione e solo una piccola quota è metabolizzata attraverso vie ossidative.

Dato che la glucuronidazione è un sistema ad alta capacità/bassa affinità, che non si satura facilmente anche in corso di malattia, e dal momento che le concentrazioni terapeutiche delle sostanze attive sono in generale ben al di sotto di quelle che occorrono per una potenziale inibizione della glucuronidazione, è poco probabile che si verifichino interazioni clinicamente rilevanti conseguenti al metabolismo di glucuronidazione. In diversi studi di interazione con paracetamolo, naproxene, acido acetilsalicilico e probenecid, è stata valutata una eventuale interferenza di queste molecole sulla glucuronidazione del tapentadolo. Gli studi con naproxene (500 mg due volte al giorno per 2 giorni) e probenecid (500 mg due volte al giorno per 2 giorni) hanno evidenziato incrementi dell'AUC del tapentadolo pari, rispettivamente, al 17% e al 57%. Nel complesso, in questi studi non è stato osservato alcun effetto clinicamente rilevante sulle concentrazioni sieriche di tapentadolo.

Oltre a ciò, sono stati condotti studi di interazione di tapentadolo con metoclopramide e omeprazolo al fine di valutare i possibili effetti di queste molecole sull'assorbimento di tapentadolo, ma anche queste ricerche non hanno mostrato effetti clinicamente rilevanti sulle concentrazioni sieriche di tapentadolo. Studi *in vitro* non hanno rivelato alcuna capacità del tapentadolo di inibire o indurre gli enzimi del citocromo P450; pertanto, è improbabile che si manifestino interazioni clinicamente rilevanti mediate dal sistema.

Il legame del tapentadolo alle proteine plasmatiche è basso (approssimativamente il 20%); per tale ragione, la probabilità di interazioni farmacocinetiche tra farmaci dovuta allo spiazzamento è bassa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Al test di Ames, il tapentadolo non è risultato genotossico sui batteri. Riscontri ambigui sono stati osservati in un test di aberrazione cromosomica *in vitro*, ma quando questo è stato ripetuto i risultati sono stati chiaramente negativi. Usando i due *endpoint* dell'aberrazione cromosomica e della sintesi non programmata di DNA, il tapentadolo, analizzato fino alla massima dose tollerata, non è risultato genotossico *in vivo*. Gli studi a lungo termine sugli animali non hanno identificato un potenziale rischio carcinogenico rilevante per l'uomo.

Nei ratti il tapentadolo non presentava alcuna influenza sulla fertilità maschile o femminile ma ad alte dosi ha ridotto la sopravvivenza *in utero*. Non è noto se ciò è mediato per via maschile o femminile. Tapentadolo ha dimostrato di non avere effetti teratogeni nei ratti e nei conigli dopo esposizione endovenosa e sottocutanea. Tuttavia sono stati osservati ritardo dello sviluppo e tossicità embrionale, a seguito della somministrazione di dosi che portavano ad effetti farmacologici esagerati (effetti sull'attività μ -oppioidi a livello del SNC dovuti a dosaggi superiori al range terapeutico). Dopo somministrazione endovenosa nei ratti, è stata notata una riduzione della sopravvivenza *in utero*. Il tapentadolo induceva un aumento della mortalità dei ratti neonati F_1 che subivano un'esposizione diretta attraverso il latte tra i giorni 1 e 4 dopo il parto, già a dosaggi che non provocavano tossicità materna. Non sono stati osservati effetti sui parametri neurocomportamentale.

L'escrezione nel latte materno è stata studiata in cuccioli di ratto allattati da madri sottoposte a tapentadolo: i neonati erano esposti in maniera dose-dipendente al tapentadolo e al tapentadolo O-glucuronide. Se ne conclude che il tapentadolo viene escreto nel latte.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

[25 mg]:

Nucleo della compressa:

ipromellosa, cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, magnesio stearato. Rivestimento della compressa: ipromellosa, lattosio monoidrato, talco, macrogol 400, macrogol 6000, titanio biossido (E 171), ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172)

[50 mg]:

Nucleo della compressa:

ipromellosa, cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, magnesio stearato. Rivestimento della compressa: ipromellosa, lattosio monoidrato, talco, macrogol 6000, glicole propilenico, titanio biossido (E 171)

[100 mg]:

Nucleo della compressa: ipromellosa, cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, magnesio stearato. Rivestimento della compressa: ipromellosa, lattosio monoidrato, talco, macrogol 6000, glicole propilenico, titanio diossido (E 171), ossido di ferro giallo (E 172)

[150 mg]:

Nucleo della compressa: ipromellosa, cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, magnesio stearato. Rivestimento della compressa: ipromellosa, lattosio monoidrato, talco, macrogol 6000, glicole propilenico, titanio diossido (E 171), ossido di ferro giallo (E 172), ossido di ferro rosso (E 172)

[200 mg]:

Nucleo della compressa: ipromellosa, cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, magnesio stearato. Rivestimento della compressa: ipromellosa, lattosio monoidrato, talco, macrogol 6000, glicole propilenico, titanio diossido (E 171), ossido di ferro giallo (E 172), ossido di ferro rosso (E 172)

[250 mg]:

Nucleo della compressa: ipromellosa, cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, magnesio stearato. Rivestimento della compressa: ipromellosa, lattosio monoidrato, talco, macrogol 6000, glicole propilenico, titanio diossido (E 171), ossido di ferro giallo (E 172), ossido di ferro rosso (E 172), ossido di ferro nero (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinenti

6.3 Periodo di validità

25 mg compresse a rilascio prolungato: 2 anni

50-100-150-200-250 mg compresse a rilascio prolungato: 3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo prodotto medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PVDC-alluminio/carta/PET

Confezioni con 7, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 compresse a rilascio prolungato.

Blister di PVC/PVDC alluminio/carta/PET perforati a dose unitaria.

Confezioni con 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 100x1 compresse a rilascio prolungato.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Grünenthal Italia S.r.l. Via Carlo Bo, 11 20143 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

30 compresse a rilascio prolungato 50 mg	AIC n. 040422420
30 compresse a rilascio prolungato 100 mg	AIC n. 040422545
30 compresse a rilascio prolungato 150 mg	AIC n. 040422661
30 compresse a rilascio prolungato 200 mg	AIC n. 040422786
30 compresse a rilascio prolungato 250 mg	AIC n. 040422901
40 compresse a rilascio prolungato 25 mg	AIC n. 040423840

7 compresse a rilascio prolungato 25 mg	AIC n. 040423788
10 compresse a rilascio prolungato 25 mg	AIC n. 040423790
14 compresse a rilascio prolungato 25 mg	AIC n. 040423802
20 compresse a rilascio prolungato 25 mg	AIC n. 040423814
24 compresse a rilascio prolungato 25 mg	AIC n. 041571100
28 compresse a rilascio prolungato 25 mg	AIC n. 040423826
30 compresse a rilascio prolungato 25 mg	AIC n. 040423838
50 compresse a rilascio prolungato 25 mg	AIC n. 040423853
54 compresse a rilascio prolungato 25 mg	AIC n. 041571112
56 compresse a rilascio prolungato 25 mg	AIC n. 040423865
60 compresse a rilascio prolungato 25 mg	AIC n. 040423877
90 compresse a rilascio prolungato 25 mg	AIC n. 040423889
100 compresse a rilascio prolungato 25 mg	AIC n. 040423891
10x1 compresse a rilascio prolungato 25 mg, monodose	AIC n. 040423903
14x1 compresse a rilascio prolungato 25 mg, monodose	AIC n. 040423915
20x1 compresse a rilascio prolungato 25 mg, monodose	AIC n. 040423927
28x1 compresse a rilascio prolungato 25 mg, monodose	AIC n. 040423939
30x1 compresse a rilascio prolungato 25 mg, monodose	AIC n. 040423941
50x1 compresse a rilascio prolungato 25 mg, monodose	AIC n. 040423954
56x1 compresse a rilascio prolungato 25 mg, monodose	AIC n. 040423966
60x1 compresse a rilascio prolungato 25 mg, monodose	AIC n. 040423978
90x1 compresse a rilascio prolungato 25 mg, monodose	AIC n. 040423980
100x1 compresse a rilascio prolungato 25 mg, monodose	AIC n. 040423992
7 compresse a rilascio prolungato 50 mg	AIC n. 040422370
10 compresse a rilascio prolungato 50 mg	AIC n. 040422382
14 compresse a rilascio prolungato 50 mg	AIC n. 040422394
20 compresse a rilascio prolungato 50 mg	AIC n. 040422406
24 compresse a rilascio prolungato 50 mg	AIC n. 041571124
28 compresse a rilascio prolungato 50 mg	AIC n. 040422418
40 compresse a rilascio prolungato 50 mg	AIC n. 040422432
50 compresse a rilascio prolungato 50 mg	AIC n. 040422444

54 compresse a rilascio prolungato 50 mg	AIC n. 041571136
56 compresse a rilascio prolungato 50 mg	AIC n. 040422457
60 compresse a rilascio prolungato 50 mg	AIC n. 040422469
90 compresse a rilascio prolungato 50 mg	AIC n. 040422471
100 compresse a rilascio prolungato 50 mg	AIC n. 040422483
7 compresse a rilascio prolungato 100 mg	AIC n. 040422495
10 compresse a rilascio prolungato 100 mg	AIC n. 040422507
14 compresse a rilascio prolungato 100 mg	AIC n. 040422519
20 compresse a rilascio prolungato 100 mg	AIC n. 040422521
24 compresse a rilascio prolungato 100 mg	AIC n. 041571148
28 compresse a rilascio prolungato 100 mg	AIC n. 040422533
40 compresse a rilascio prolungato 100 mg	AIC n. 040422558
50 compresse a rilascio prolungato 100 mg	AIC n. 040422560
54 compresse a rilascio prolungato 100 mg	AIC n. 041571151
56 compresse a rilascio prolungato 100 mg	AIC n. 040422572
60 compresse a rilascio prolungato 100 mg	AIC n. 040422584
90 compresse a rilascio prolungato 100 mg	AIC n. 040422596
100 compresse a rilascio prolungato 100 mg	AIC n. 040422608
7 compresse a rilascio prolungato 150 mg	AIC n. 040422610
10 compresse a rilascio prolungato 150 mg	AIC n. 040422622
14 compresse a rilascio prolungato 150 mg	AIC n. 040422634
20 compresse a rilascio prolungato 150 mg	AIC n. 040422646
24 compresse a rilascio prolungato 150 mg	AIC n. 041571163
28 compresse a rilascio prolungato 150 mg	AIC n. 040422659
40 compresse a rilascio prolungato 150 mg	AIC n. 040422673
50 compresse a rilascio prolungato 150 mg	AIC n. 040422685
54 compresse a rilascio prolungato 150 mg	AIC n. 041571175
56 compresse a rilascio prolungato 150 mg	AIC n. 040422697
60 compresse a rilascio prolungato 150 mg	AIC n. 040422709
90 compresse a rilascio prolungato 150 mg	AIC n. 040422711
100 compresse a rilascio prolungato 150 mg	AIC n. 040422723
7 compresse a rilascio prolungato 200 mg	AIC n. 040422735
10 compresse a rilascio prolungato 200 mg	AIC n. 040422747
14 compresse a rilascio prolungato 200 mg	AIC n. 040422750
20 compresse a rilascio prolungato 200 mg	AIC n. 040422762
24 compresse a rilascio prolungato 200 mg	AIC n. 041571187
28 compresse a rilascio prolungato 200 mg	AIC n. 040422774
40 compresse a rilascio prolungato 200 mg	AIC n. 040422798
50 compresse a rilascio prolungato 200 mg	AIC n. 040422800
54 compresse a rilascio prolungato 200 mg	AIC n. 041571199
56 compresse a rilascio prolungato 200 mg	AIC n. 040422812
60 compresse a rilascio prolungato 200 mg	AIC n. 040422824
90 compresse a rilascio prolungato 200 mg	AIC n. 040422836
100 compresse a rilascio prolungato 200 mg	AIC n. 040422848
7 compresse a rilascio prolungato 250 mg	AIC n. 040422851
10 compresse a rilascio prolungato 250 mg	AIC n. 040422863
14 compresse a rilascio prolungato 250 mg	AIC n. 040422875
20 compresse a rilascio prolungato 250 mg	AIC n. 040422887
24 compresse a rilascio prolungato 250 mg	AIC n. 041571201
28 compresse a rilascio prolungato 250 mg	AIC n. 040422899
40 compresse a rilascio prolungato 250 mg	AIC n. 040422913
50 compresse a rilascio prolungato 250 mg	AIC n. 040422925
56 compresse a rilascio prolungato 250 mg	AIC n. 041571213
56 compresse a rilascio prolungato 250 mg	AIC n. 040422937
60 compresse a rilascio prolungato 250 mg	AIC n. 040422949
90 compresse a rilascio prolungato 250 mg	AIC n. 040422952

100 compresse a rilascio prolungato 250 mg	AIC n. 040422964
10 compresse a rilascio prolungato 50 mg, monodose	AIC n. 040423283
14 compresse a rilascio prolungato 50 mg, monodose	AIC n. 040423295
20 compresse a rilascio prolungato 50 mg, monodose	AIC n. 040423307
28 compresse a rilascio prolungato 50 mg, monodose	AIC n. 040423319
30 compresse a rilascio prolungato 50 mg, monodose	AIC n. 040423321
50 compresse a rilascio prolungato 50 mg, monodose	AIC n. 040423333
56 compresse a rilascio prolungato 50 mg, monodose	AIC n. 040423345
60 compresse a rilascio prolungato 50 mg, monodose	AIC n. 040423358
90 compresse a rilascio prolungato 50 mg, monodose	AIC n. 040423360
100 compresse a rilascio prolungato 50 mg, monodose	AIC n. 040423372
10 compresse a rilascio prolungato 100 mg, monodose	AIC n. 040423384
14 compresse a rilascio prolungato 100 mg, monodose	AIC n. 040423396
20 compresse a rilascio prolungato 100 mg, monodose	AIC n. 040423408
28 compresse a rilascio prolungato 100 mg, monodose	AIC n. 040423410
30 compresse a rilascio prolungato 100 mg, monodose	AIC n. 040423422
50 compresse a rilascio prolungato 100 mg, monodose	AIC n. 040423434
56 compresse a rilascio prolungato 100 mg, monodose	AIC n. 040423446
60 compresse a rilascio prolungato 100 mg, monodose	AIC n. 040423459
90 compresse a rilascio prolungato 100 mg, monodose	AIC n. 040423461
100 compresse a rilascio prolungato 100 mg, monodose	AIC n. 040423473
10 compresse a rilascio prolungato 150 mg, monodose	AIC n. 040423485
14 compresse a rilascio prolungato 150 mg, monodose	AIC n. 040423497
20 compresse a rilascio prolungato 150 mg, monodose	AIC n. 040423509
28 compresse a rilascio prolungato 150 mg, monodose	AIC n. 040423511
30 compresse a rilascio prolungato 150 mg, monodose	AIC n. 040423523
50 compresse a rilascio prolungato 150 mg, monodose	AIC n. 040423535
56 compresse a rilascio prolungato 150 mg, monodose	AIC n. 040423547
60 compresse a rilascio prolungato 150 mg, monodose	AIC n. 040423550
90 compresse a rilascio prolungato 150 mg, monodose	AIC n. 040423562
100 compresse a rilascio prolungato 150 mg, monodose	AIC n. 040423574
10 compresse a rilascio prolungato 200 mg, monodose	AIC n. 040423586
14 compresse a rilascio prolungato 200 mg, monodose	AIC n. 040423598
20 compresse a rilascio prolungato 200 mg, monodose	AIC n. 040423600
28 compresse a rilascio prolungato 200 mg, monodose	AIC n. 040423612
30 compresse a rilascio prolungato 200 mg, monodose	AIC n. 040423624
50 compresse a rilascio prolungato 200 mg, monodose	AIC n. 040423636
56 compresse a rilascio prolungato 200 mg, monodose	AIC n. 040423648
60 compresse a rilascio prolungato 200 mg, monodose	AIC n. 040423651
90 compresse a rilascio prolungato 200 mg, monodose	AIC n. 040423663
100 compresse a rilascio prolungato 200 mg, monodose	AIC n. 040423675
10 compresse a rilascio prolungato 250 mg, monodose	AIC n. 040423687
14 compresse a rilascio prolungato 250 mg, monodose	AIC n. 040423699
20 compresse a rilascio prolungato 250 mg, monodose	AIC n. 040423701
28 compresse a rilascio prolungato 250 mg, monodose	AIC n. 040423713
30 compresse a rilascio prolungato 250 mg, monodose	AIC n. 040423725
50 compresse a rilascio prolungato 250 mg, monodose	AIC n. 040423737
56 compresse a rilascio prolungato 250 mg, monodose	AIC n. 040423749
60 compresse a rilascio prolungato 250 mg, monodose	AIC n. 040423752
90 compresse a rilascio prolungato 250 mg, monodose	AIC n. 040423764
100 compresse a rilascio prolungato 250 mg, monodose	AIC n. 040423776

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Luglio 2011

Data del rinnovo più recente: 30 giugno 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PALEXIA 50 mg compresse rivestite con film
PALEXIA 75 mg compresse rivestite con film
PALEXIA 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 58,24 mg di tapentadolo cloridrato equivalente a 50 mg di tapentadolo

Ogni compressa rivestita con film contiene 87,36 mg di tapentadolo cloridrato equivalente a 75 mg di tapentadolo

Ogni compressa rivestita con film contiene 116,48 mg di tapentadolo cloridrato equivalente a 100 mg di tapentadolo

Eccipiente(i) con effetti noti:

PALEXIA 50 mg contiene 24,74 mg di lattosio
PALEXIA 75 mg contiene 37,11 mg di lattosio
PALEXIA 100 mg contiene 49,48 mg di lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestite con film.

[50 mg]: compresse di colore bianco, di forma rotonda, rivestite con film, del diametro di 7 mm, contrassegnate dal logo Grünenthal da un lato e da "H6" dall'altro.

[75 mg]: compresse di colore giallo chiaro, di forma rotonda, rivestite con film, del diametro di 8 mm, contrassegnate dal logo Grünenthal da un lato e da "H7" dall'altro.

[100 mg]: compresse colore rosa chiaro, di forma rotonda, rivestite con film, del diametro di 9 mm, contrassegnate dal logo Grünenthal da un lato e da "H8" dall'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 INDICAZIONI TERAPEUTICHE

PALEXIA è indicato per il trattamento, negli adulti, del dolore acuto da moderato a severo che può essere trattato in modo adeguato solo con analgesici oppioidi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il regime posologico va personalizzato in funzione dell'intensità del dolore che viene trattato, delle terapie precedenti e delle possibilità di monitorare il paziente.

I pazienti devono iniziare il trattamento con dosi singole di 50 mg di tapentadolo compresse rivestite con film, somministrate ogni 4-6 ore. Dosi iniziali più elevate possono essere necessarie tenendo in considerazione l'intensità del dolore e la natura delle precedenti terapie analgesiche.

Il primo giorno di trattamento è possibile assumere una dose aggiuntiva dopo un'ora dalla precedente assunzione, nel caso in cui il controllo del dolore non sia stato raggiunto. La dose va titolata, su base individuale, ad un livello che produca un'analgesia adeguata e riduca al minimo gli effetti indesiderati, sotto la stretta supervisione del medico prescrittore.

Dosi totali giornaliere superiori a 700 mg durante il primo giorno di terapia e superiori a 600 mg come dose di mantenimento, non sono state studiate e per tale ragione non sono raccomandate.

Durata del trattamento

Le compresse rivestite sono indicate nelle situazioni di dolore acuto. Nel caso si preveda o si renda necessario, un trattamento a più lungo termine e si è ottenuto un effettivo sollievo dal dolore in assenza di effetti indesiderati intollerabili con PALEXIA, occorre valutare la possibilità di passare alla terapia con PALEXIA compresse a rilascio prolungato.

Come per tutti i trattamenti sintomatici, l'uso continuato di tapentadolo, deve essere valutato caso per caso.

Interruzione del trattamento

In seguito a improvvisa interruzione del trattamento con tapentadolo, possono verificarsi sintomi di astinenza (vedere paragrafo 4.8). Qualora un paziente non richieda più la terapia con tapentadolo, è consigliabile ridurre la dose in maniera graduale al fine di prevenire la comparsa di sintomi di astinenza.

Insufficienza renale

Nei pazienti con danno renale lieve o moderato non occorre modificare il dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

Con PALEXIA non sono disponibili studi di efficacia, controllati, in pazienti con grave insufficienza renale, pertanto l'utilizzo del farmaco in questa popolazione non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4. e 5.2)

Insufficienza epatica

Nei pazienti con danno epatico lieve non occorre modificare la dose (si veda paragrafo 5.2).

PALEXIA va usato con cautela nei pazienti che presentano danno epatico moderato. In questi pazienti il trattamento va iniziato con la dose minore possibile, per esempio 50 mg di tapentadolo compresse rivestite con film e somministrato con frequenza non superiore a una volta ogni 8 ore. All'inizio della terapia una dose giornaliera superiore a 150 mg di tapentadolo compresse rivestite con film non è raccomandata. Ulteriori trattamenti devono rispecchiare il mantenimento dell'analgesia con tollerabilità accettabile riducendo o allungando gli intervalli fra le dosi (vedere paragrafi 4.4. e 5.2)

PALEXIA non è stato studiato nei pazienti con danno epatico severo; pertanto l'utilizzo non è raccomandato, in tale popolazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Pazienti anziani (soggetti di età pari o superiore ai 65 anni)

In generale, nei pazienti anziani non è richiesto un adattamento della dose; tuttavia, dato che i pazienti anziani sono più soggetti ad una riduzione della funzionalità renale ed epatica, occorre essere cauti nel selezionare il dosaggio raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Pazienti pediatrici

Nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni la sicurezza e l'efficacia di PALEXIA non sono state stabilite; per tale ragione l'uso di PALEXIA non è raccomandato in questa popolazione.

Modo di somministrazione

PALEXIA va assunto con una quantità sufficiente di liquido. PALEXIA può essere assunto sia a digiuno che a stomaco pieno.

4.3 Controindicazioni

PALEXIA è controindicato

- nei pazienti con ipersensibilità al tapentadolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (elencati al paragrafo 6.1)
- nelle situazioni in cui sono controindicate molecole con attività agonista sui recettori μ -oppioidi, come pazienti con significativa depressione respiratoria (in condizioni di non monitoraggio o in assenza di apparecchiature per la rianimazione), e in pazienti con asma bronchiale acuta o grave o ipercapnia
- in pazienti in cui è presente o si sospetti l'ileo paralitico
- nei pazienti con intossicazione acuta da alcol, ipnotici, sostanze analgesiche ad azione centrale o sostanze attive psicotrope (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Potenziale di abuso e tolleranza/dipendenza

PALEXIA ha un potenziale di abuso e dipendenza. Tale evenienza va presa in considerazione nel prescrivere o dispensare PALEXIA in situazioni nelle quali insorgano preoccupazioni circa un aumentato rischio di uso improprio, abuso, dipendenza psichica o uso non terapeutico.

Tutti i pazienti trattati con farmaci che presentino attività agonista dei recettori μ -oppioidi vanno monitorati con attenzione per l'eventuale comparsa di segni di abuso e di dipendenza psichica.

Rischi derivanti dall'uso concomitante di farmaci ad azione sedativa come benzodiazepine e sostanze correlate

L'uso concomitante di PALEXIA e farmaci ad azione sedativa come le benzodiazepine, o sostanze correlate, può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di questi farmaci ad azione sedativa deve essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili alternative terapeutiche. Se si decide di prescrivere PALEXIA insieme a farmaci sedativi, si deve prendere in considerazione la riduzione di dosaggio di uno o di entrambi i farmaci e la durata della terapia concomitante deve essere la più breve possibile.

I pazienti devono essere strettamente monitorati per la comparsa di segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. Pertanto si raccomanda fortemente di informare i pazienti e chi li assiste che devono prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5)

Depressione respiratoria

A dosi elevate o nei pazienti sensibili agli agonisti del recettore μ -oppioidi, PALEXIA può indurre depressione respiratoria dose correlata; per questo motivo, nei pazienti con disturbi della funzione respiratoria, occorre usare cautela nel somministrare PALEXIA. È necessario prendere in considerazione degli analgesici alternativi, non agonisti dei recettori μ , e, in tali pazienti, PALEXIA va impiegato solo sotto attenta supervisione medica e alla più bassa dose efficace. In caso si manifesti depressione respiratoria, questa va trattata come una qualsiasi depressione respiratoria indotta da agonisti dei recettori μ -oppioidi (vedere paragrafo 4.9).

Lesioni craniche e pressione intracranica aumentata

PALEXIA non va usato nei pazienti che possono essere particolarmente suscettibili agli effetti intracranici dell'accumulo del biossido di carbonio, come ad esempio coloro i quali presentano evidenze di aumento della pressione intracranica, alterazioni dello stato di coscienza o coma. Gli analgesici con attività di agonisti sui recettori μ -oppioidi possono mascherare il decorso clinico dei pazienti con lesioni craniche. Occorre avere cautela nell'impiegare PALEXIA in pazienti con lesioni craniche o tumore encefalico.

Convulsioni

Nei pazienti soggetti a convulsioni PALEXIA non è stato sottoposto a una valutazione sistematica, e tali soggetti sono stati esclusi dalle sperimentazioni cliniche. Tuttavia, come nel caso di altri analgesici dotati di attività agonista sui recettore μ -oppioidi, PALEXIA non è raccomandato per pazienti con anamnesi di convulsioni o a rischio di convulsioni. Inoltre, PALEXIA può aumentare il rischio di convulsioni nei pazienti in terapia con farmaci che abbassano la soglia convulsivogena (vedere paragrafo 4.5)

Insufficienza renale

PALEXIA non è stato studiato nel corso di sperimentazioni controllate di efficacia in pazienti con grave insufficienza renale, pertanto non è raccomandato l'uso in questa popolazione, (vedere paragrafo 4.2 e 5.2).

Insufficienza epatica

Soggetti con lieve o moderata insufficienza epatica, presentano un aumento da 2 a 4.5 volte della concentrazione ematica rispetto a soggetti con funzione epatica normale. PALEXIA va usato con attenzione nei pazienti con insufficienza epatica moderata (vedere paragrafo 4.2 e 5.2), specialmente all'inizio del trattamento. PALEXIA non è stato studiato nei pazienti con grave insufficienza epatica perciò in questa popolazione se ne sconsiglia l'utilizzo (si veda i paragrafi 4.2 and 5.2).

Uso nelle malattie pancreatiche/del tratto biliare

I farmaci con attività di agonista sui recettori μ -oppioidi possono indurre spasmo dello sfintere di Oddi. PALEXIA deve essere utilizzato con cautela in pazienti con disturbi del tratto biliare, pancreatite acuta inclusa

Disturbi della respirazione correlati al sonno

Gli oppioidi possono causare disturbi della respirazione correlati al sonno, tra cui apnea centrale nel sonno (*Central Sleep Apnea*, CSA) e ipossiemia correlata al sonno. L'uso di oppioidi aumenta il rischio di CSA in modo dose-dipendente. Nei pazienti che presentano CSA, prendere in considerazione la riduzione del dosaggio totale di oppioidi.

Oppioidi con azione mista agonista/antagonista

Occorre cautela nell'utilizzare PALEXIA con farmaci agonisti/antagonisti dei recettori μ -oppioidi (come pentazocina, nalbufina) od agonisti parziali dei recettori μ -oppioidi (come buprenorfina). In pazienti trattati con buprenorfina per il trattamento della dipendenza da oppioidi, occorre prendere in considerazione trattamenti alternativi (come la sospensione temporanea della buprenorfina), nel caso in cui la somministrazione di μ -agonisti completi (come tapentadolo) sia necessaria in condizione di dolore acuto. Con l'uso concomitante di buprenorfina, è stata segnalata una richiesta di dosaggi più alti del farmaco agonista completo dei recettori μ -oppioidi e pertanto, in questa situazione, è necessario uno stretto monitoraggio degli eventi avversi come la depressione respiratoria.

Le compresse rivestite con film di PALEXIA contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

Farmaci sedativi come benzodiazepine e sostanze correlate

L'uso concomitante di oppioidi con farmaci ad azione sedativa come le benzodiazepine o altri farmaci ad azione depressiva sul SNC e sulla respirazione (altri oppioidi, antitosse o trattamenti sostitutivi, barbiturici, antipsicotici, H1-antistaminici, alcol) aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC. Pertanto, ove si contempli una terapia combinata con PALEXIA e una sostanza ad azione depressiva sul SNC o sull'apparato respiratorio, occorre prendere in considerazione la riduzione della dose di uno o di entrambi i farmaci e la durata del trattamento concomitante deve essere limitata (vedere paragrafo 4.4.).

Oppioidi con azione mista agonista/antagonista

Occorre cautela nell'associare PALEXIA con farmaci agonisti/antagonisti dei recettori μ -oppioidi (come pentazocina, nalbufina) o agonisti parziali dei recettori μ -oppioidi (come buprenorfina) (vedere paragrafo 4.4.).

PALEXIA può indurre convulsioni ed aumentare il potenziale convulsivogeno degli inibitori del re-uptake della serotonina (SSRIs), degli inibitori del re-uptake della serotonina-noradrenalina (SNRIs), degli antidepressivi triciclici, degli antipsicotici e di altri farmaci che abbassano la soglia convulsivogena.

Sono stati riportati casi di sindrome serotoninergica in connessione temporale all'utilizzo di PALEXIA in combinazione con farmaci serotoninergici come gli inibitori del re-uptake della serotonina (SSRIs), inibitori del re-uptake della serotonina-noradrenalina (SNRIs) e antidepressivi triciclici. La sindrome serotoninergica è probabile quando si osserva una delle condizioni seguenti:

- mioclono spontaneo
- clono inducibile o oculare con agitazione o diaforesi
- tremori e iperriflessia
- ipertonia e temperatura corporea $>38^{\circ}\text{C}$ e clono oculare inducibile.

La sospensione del farmaco serotoninergico porta, in genere, ad un rapido miglioramento della sintomatologia. Il trattamento dipende dalla natura e dalla gravità dei sintomi.

La principale via di metabolizzazione di tapentadolo è la coniugazione con acido glucuronico, attraverso l'enzima uridina difosfato glucuroniltransferasi (UGT), principalmente le isoforme UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7. Quindi, la somministrazione concomitante con potenti inibitori di questi enzimi (come ketoconazolo, fluconazolo, acido meclofenamico) possono portare ad un aumento dell'esposizione sistemica di tapentadolo (vedere paragrafo 5.2).

Nei pazienti in trattamento con tapentadolo occorre cautela quando si inizia o si termina la somministrazione contemporanea di farmaci forti induttori enzimatici (come rifampicina, fenobarbital, erba di San Giovanni (iperico perforato)), in quanto si potrebbe verificare, rispettivamente, una riduzione dell'efficacia e rischio di effetti indesiderati.

Il trattamento con PALEXIA va evitato nei pazienti che stanno assumendo inibitori della monoammina ossidasi (MAO) o che li hanno assunti negli ultimi 14 giorni, a causa dei potenziali effetti additivi sulle concentrazioni sinaptiche di noradrenalina, che possono determinare eventi avversi cardiovascolari come ad esempio crisi ipertensive.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati sull'utilizzo nelle donne in gravidanza sono molto limitati.

Studi effettuati sugli animali non hanno evidenziato effetti teratogeni; tuttavia, sviluppo ed embriotossicità sono stati osservati a dosi farmacologicamente eccessive (effetti sull'attività μ -oppioidi a livello del SNC collegati a dosaggi superiori al range terapeutico). Effetti sullo sviluppo post-natale sono stati riportati a dosi tossiche per le madri (vedere paragrafo 5.3).

In gravidanza, PALEXIA va usato solo nel caso in cui il potenziale beneficio giustifichi il possibile rischio per il feto.

L'uso materno a lungo termine di oppioidi durante la gravidanza espone il feto al farmaco. Il neonato può sperimentare la conseguente sindrome da astinenza neonatale (NOWS).

La sindrome da astinenza neonatale da oppioidi può essere pericolosa per la vita se non riconosciuta e trattata. Un antidoto per il neonato deve essere prontamente disponibile.

Travaglio e parto

Negli esseri umani non si conosce l'effetto del tapentadolo sul travaglio e sul parto. L'uso di PALEXIA non è raccomandato immediatamente prima o durante il parto. A causa dell'attività di μ -agonista di tapentadolo, i neonati le cui madri hanno assunto tapentadolo vanno monitorati per la depressione respiratoria.

Allattamento

Non vi sono informazioni circa l'escrezione del tapentadolo nel latte materno umano. Da uno studio eseguito su cuccioli di ratto allattati da madri alle quali era stato somministrato tapentadolo si è concluso che quest'ultimo è escreto nel latte (vedere paragrafo 5.3). Per tale ragione, non è possibile escludere dei rischi anche per il lattante. PALEXIA non deve essere usato durante il periodo di allattamento al seno.

Fertilità

Non sono disponibili dati di PALEXIA sulla fertilità sull'uomo. In uno studio sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale precoce, non sono stati osservati effetti sui parametri riproduttivi nei ratti maschi o femmine (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

PALEXIA può avere effetti marcati sulla capacità di guida e di impiego di macchinari, perché può influenzare in maniera negativa le funzioni del sistema nervoso centrale (vedere paragrafo 4.8). Ciò è da attendersi in particolare all'inizio del trattamento, ad ogni modifica del dosaggio così come in associazione con l'alcol o con i tranquillanti (vedere paragrafo 4.4). I pazienti devono essere informati se sia loro permesso guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse al farmaco riferite dai pazienti nel corso degli studi clinici controllati con placebo, condotti con PALEXIA o segnalate nell'esperienze post-marketing, sono state in prevalenza di entità lieve o moderata. Gli effetti indesiderati più frequenti hanno riguardato il tratto gastrointestinale e il sistema nervoso centrale (nausea, vertigini, stipsi, cefalea e sonnolenza).

La tabella sottostante riporta le reazioni avverse al farmaco identificate nel corso di studi clinici condotti con PALEXIA ed elencate per classe e frequenza. La frequenza è definita come molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$); molto rara ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

EFFETTI INDESIDERATI

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non noto
Disturbi del sistema immunitario				Ipersensibilità al farmaco *	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Calo dell'appetito			
Disturbi psichiatrici		Ansia, stato confusionale, allucinazioni, disordini del sonno, sogni anomali.	depressione, disorientamento, agitazione, nervosismo, inquietudine, euforia	Pensieri anomali	Delirio **
Patologie del sistema nervoso	Vertigini, sonnolenza, cefalea	Tremori	Disturbi dell'attenzione, compromissione	Convulsioni, riduzione del livello di	

EFFETTI INDESIDERATI

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non noto
			della memoria, presincope, sedazione, atassia, disartria, ipoestesia, parestesie, contrazioni muscolari involontarie	coscienza, anomalie della coordinazione	
Patologie dell'occhio			Disturbi visivi		
Patologie cardiache			Aumento della frequenza cardiaca, palpitazioni	Diminuzione della frequenza cardiaca	
Patologie vascolari		Vampate di calore	Riduzione della pressione arteriosa		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Depressione respiratoria, riduzione della saturazione dell'ossigeno, dispnea		
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito	Stipsi, diarrea, dispepsia, secchezza delle fauci	Fastidio a livello addominale	Rallentamento dello svuotamento gastrico	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito, iperidrosi, <i>rash</i>	Orticaria		
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo		Spasmi muscolari	Senso di pesantezza		
Patologie renali e urinarie			Difficoltà della minzione, pollachiuria		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, affaticamento, sensazione di variazione della temperatura corporea	Sindrome da astinenza, edema, sensazione di malessere, sensazione di ubriachezza, irritabilità, senso di rilassamento		
*Post-marketing: sono stati riportati rari eventi di angioedema, anafilassi e shock anafilattico **Sono stati osservati casi post-marketing di delirio in pazienti con ulteriori fattori di rischio come il cancro e l'età avanzata					

Studi clinici condotti con PALEXIA con trattamento dei pazienti fino a 90 giorni hanno dimostrato un basso rischio di sviluppo di sintomi da astinenza in seguito a interruzioni improvvise, e generalmente classificati lieve entità. In ogni caso i medici devono prestare attenzione all'insorgenza di eventuali sintomi da astinenza (vedere paragrafo 4.2) e conseguentemente trattare i pazienti in caso tali sintomi dovessero palesarsi.

Il rischio di idee suicide e di tentato suicidio è noto essere più elevato in pazienti con dolore cronico. Inoltre, sostanze con una pronunciata influenza sul sistema monoaminergico sono state associate ad un aumentato rischio di suicidio in pazienti sofferenti di depressione, specialmente all'inizio del trattamento. I dati derivati dagli studi clinici e dai rapporti di post-marketing, non rilevano un aumento del rischio.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Per quanto concerne il sovradosaggio di tapentadolo, le esperienze sull'uomo sono molto limitate. Dati preclinici suggeriscono che, in seguito a intossicazione con tapentadolo è da attendere l'insorgenza di sintomi analoghi a quelli causati da altri analgesici centrali con attività di agonista sui recettori μ -oppioidi. Da un punto di vista clinico questi sintomi comprendono: miosi, vomito, collasso cardiovascolare, disordini dello stato di coscienza fino al coma, convulsioni e depressione respiratoria fino all'arresto respiratorio.

Gestione

La gestione del sovradosaggio deve essere incentrata sul trattamento dei sintomi conseguenti all'azione antagonista sui recettori μ -oppioidi. Quando vi sia il sospetto di un sovradosaggio di tapentadolo, occorre prestare attenzione in primo luogo occorre garantire la pervietà delle vie aeree e l'istituzione di una ventilazione assistita o controllata.

Gli antagonisti puri del recettore degli oppioidi, come il naloxone, rappresentano degli antidoti specifici per la depressione respiratoria dovuta a sovradosaggio di un oppioide. La depressione respiratoria conseguente a sovradosaggio può avere una durata superiore rispetto a quella dell'antagonista del recettore μ -oppiaceo. La somministrazione di un antagonista non costituisce un'alternativa al monitoraggio continuo delle vie aeree, della funzione respiratoria e della funzione cardiovascolare dopo sovradosaggio di un oppioide. Se la risposta agli antagonisti del recettore degli oppioidi è subottimale o soltanto di breve durata, è necessario somministrare un altro antagonista attenendosi alle istruzioni fornite dal produttore del farmaco.

La decontaminazione gastrointestinale può essere presa in considerazione per eliminare la sostanza attiva non assorbita. La decontaminazione gastrointestinale con carbone attivato o mediante lavanda gastrica deve essere presa in considerazione entro 2 ore dall'assunzione. Prima di tentare la decontaminazione gastrointestinale, però, bisogna prestare attenzione a garantire la pervietà delle vie aeree.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: analgesici; oppioidi; altri oppioidi
Codice ATC: N02AX06

Tapentadolo è un potente analgesico che possiede un'attività agonista sui recettori oppioidi e di inibizione della ricaptazione della noradrenalina. Il tapentadolo esercita i propri effetti analgesici in modo diretto senza alcun metabolita farmacologicamente attivo.

Il tapentadolo ha dimostrato efficacia in modelli preclinici di dolore nocicettivo, viscerale, infiammatorio e neuropatico.

L'efficacia di tapentadolo in compresse rivestite con film è stata valutata nel corso di studi clinici riguardanti condizioni dolorose nocicettive, compreso dolore ortopedico e addominale postoperatorio e dolore cronico causato dall'osteoartrite dell'anca o del ginocchio. In generale l'effetto analgesico del tapentadolo negli studi sul dolore nocicettivo era simile a quello osservato con un oppioide forte usato come confronto.

Effetti sul sistema cardiovascolare: nel corso di uno specifico studio sugli effetti di tapentadolo sull'intervallo QT condotto nell'uomo, non si sono evidenziati effetti dopo somministrazione di dosi multiple o oltre il dosaggio terapeutico. Analogamente tapentadolo non ha mostrato effetti rilevanti sugli altri parametri ECG (frequenza cardiaca, intervallo PR, durata QRS, morfologia dell'onda T o dell'onda U).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha prorogato l'obbligo di invio dei risultati degli studi sul dolore da moderato a severo, con PALEXIA in tutte le fasce d'età pediatriche. (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso in pediatria).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Tapentadolo viene assorbito rapidamente e completamente dopo somministrazione orale di Palexia. La biodisponibilità media assoluta di tapentadolo dopo somministrazione in singola dose (a digiuno) di PALEXIA è del 32% circa per via di un esteso metabolismo di primo passaggio. La concentrazione sierica massima di tapentadolo si osserva tipicamente a circa 1,25 ore dopo la somministrazione di compresse rivestite con film.

In seguito a somministrazione di compresse rivestite con film è stato dimostrato un incremento dei valori di AUC proporzionale alle dosi somministrate per tutto il range di dosi terapeutiche (AUC è il principale parametro per indicare l'esposizione al farmaco).

Uno studio multi dose (ogni 6 ore) con dosaggi da 75 a 175 mg di tapentadolo, somministrato come compresse rivestite con film, ha dimostrato un rapporto di accumulo fra 1,4 e 1,7 per la sostanza attiva e fra 1,7 e 2,0 per il principale metabolita tapentadolo-O-glucuronide, determinato dall'intervallo fra le dosi e l'emivita apparente di tapentadolo e del suo metabolita. Le concentrazioni sieriche di tapentadolo allo steady state vengono raggiunte al secondo giorno del regime di trattamento.

Effetto del cibo

Quando compresse rivestite con film sono state somministrate dopo una colazione ad alto contenuto di grassi e di calorie, l'AUC e la C_{max} aumentavano, rispettivamente, del 25% e del 16%. Il T_{max} della concentrazione plasmatica era ritardato di 1,5 ore in queste condizioni. Basandosi sui dati di efficacia ottenuti durante gli studi di fase II/III, l'effetto del cibo non sembra avere rilevanza clinica. PALEXIA può essere assunto sia a stomaco pieno che a digiuno.

Distribuzione

Il tapentadolo è ampiamente distribuito in tutto l'organismo. Dopo somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione (V_z) per il tapentadolo è 540 +/- 98 l. Il legame con le proteine plasmatiche è basso, circa il 20%.

Metabolismo

Nell'uomo il metabolismo del tapentadolo è esteso: circa il 97% della molecola, infatti, viene metabolizzato. La via principale di metabolismo del tapentadolo è la coniugazione con acido

glucuronico con produzione di glucuronidi. In seguito a somministrazione orale, circa il 70% della dose è escreto nelle urine come forme coniugate (55% di glucuronide e 15% di solfato di tapentadolo). L'enzima primario implicato nella glucuronidazione è l'uridina difosfato glucuroniltrasferasi (UGT) (in prevalenza le isoforme UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7). Un totale pari al 3% della sostanza attiva è escreto nelle urine come farmaco inalterato. Il tapentadolo è inoltre metabolizzato a N-desmetiltapentadolo (13%) da CYP2C9 e CYP2C19, e a idrossitapentadolo (2%) da CYP2D6, che vengono ulteriormente metabolizzati per coniugazione; perciò il metabolismo della sostanza attiva mediato dal sistema del citocromo P450 ha un'importanza minore rispetto alla glucuronidazione. Nessuno dei metaboliti contribuisce all'attività analgesica.

Eliminazione

L'escrezione del tapentadolo e dei suoi metaboliti avviene quasi esclusivamente (99%) per via renale. La *clearance* totale, dopo somministrazione endovena è di 1530 +/- 177 ml/min. L'emivita terminale è in media di 4 ore dopo la somministrazione orale.

Popolazioni particolari

Pazienti anziani

In uno studio clinico condotto su soggetti anziani (65-78 anni di età), l'esposizione media (AUC) al tapentadolo è risultata simile a quella di giovani adulti (19-43 anni di età), con una C_{max} media inferiore del 16% osservata nel gruppo degli anziani rispetto ai giovani adulti.

Insufficienza renale

L'AUC e la C_{max} del tapentadolo sono risultati simili in soggetti con gradi variabili di funzionalità renale (da normale fino a molto compromessa). All'aumentare del livello di insufficienza renale si è avuto un aumento dell'esposizione al tapentadolo-O-glucuronide. Nei soggetti con danno renale lieve, moderato e severo, le AUC del tapentadolo-O-glucuronide sono, rispettivamente, 1,5, 2,5 e 5,5 volte superiori rispetto a quelle che si rilevano in soggetti con funzionalità renale nella norma.

Insufficienza epatica

La somministrazione di tapentadolo ha comportato concentrazioni ematiche più elevate nei soggetti con funzione epatica ridotta rispetto agli individui con funzionalità epatica normale. In caso di insufficienza epatica lieve o moderata rispetto a soggetti con funzionalità nella norma il rapporto dei parametri farmacocinetici del tapentadolo, era rispettivamente 1,7 e 4,2 per l'AUC, e 1,4 e 2,5 per la C_{max} e rispettivamente 1,2 e 1,4 per il $t_{1/2}$. Le percentuali di tapentadolo-O-glucuronide sono risultate inferiori nei soggetti con danno epatico più accentuato.

Interazioni farmacocinetiche

Il tapentadolo viene metabolizzato prevalentemente tramite glucuronidazione e solo una piccola quota è metabolizzata attraverso vie ossidative.

Dato che la glucuronidazione è un sistema ad alta capacità/bassa affinità, che non si satura facilmente anche in corso di malattia, e dal momento che le concentrazioni terapeutiche delle sostanze attive sono in generale ben al di sotto di quelle che occorrono per una potenziale inibizione della glucuronidazione, è poco probabile che si verifichino interazioni clinicamente rilevanti conseguenti alla glucuronidazione. In diversi studi di interazione con paracetamolo, naproxene, acido acetilsalicilico e probenecid, è stata valutata una eventuale interferenza di queste molecole sulla glucuronidazione del tapentadolo.

Gli studi con naproxene (500 mg due volte al giorno per 2 giorni) e probenecid (500 mg due volte al giorno per 2 giorni) hanno evidenziato incrementi dell'AUC del tapentadolo pari, rispettivamente, al 17% e al 57%. Nel complesso, in questi studi non è stato osservato alcun effetto clinicamente rilevante sulle concentrazioni sieriche di tapentadolo.

Oltre a ciò, sono stati condotti studi di interazione di tapentadolo con metoclopramide e omeprazolo al fine di valutare i possibili effetti di queste molecole sull'assorbimento di tapentadolo, ma anche queste ricerche non hanno mostrato effetti clinicamente rilevanti sulle concentrazioni sieriche di tapentadolo. Studi *in vitro* non hanno rivelato alcuna capacità del tapentadolo di inibire o indurre gli enzimi del citocromo P450; pertanto, è improbabile che si manifestino interazioni clinicamente rilevanti mediate dal sistema.

Il legame del tapentadolo alle proteine plasmatiche è basso (approssimativamente il 20%); per tale ragione, la probabilità di interazioni farmacocinetiche tra farmaci dovuta allo spiazzamento è bassa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Al test di Ames, il tapentadolo non è risultato genotossico sui batteri. Riscontri ambigui sono stati osservati in un test di aberrazione cromosomica *in vitro*, ma quando questo è stato ripetuto i risultati sono stati chiaramente negativi. Usando i due *endpoint* dell'aberrazione cromosomica e della sintesi non programmata di DNA, il tapentadolo, analizzato fino alla massima dose tollerata, non è risultato genotossico *in vivo*. Gli studi a lungo termine sugli animali non hanno identificato un potenziale rischio carcinogenetico rilevante per l'uomo.

Nei ratti il tapentadolo non presentava alcuna influenza sulla fertilità maschile o femminile ma ad alte dosi ha ridotto la sopravvivenza *in utero*. Non è noto se ciò è mediato per via maschile o femminile. Tapentadolo ha dimostrato di non avere effetti teratogeni nei ratti e nei conigli dopo esposizione endovenosa e sottocutanea. Tuttavia, sono stati osservati ritardo dello sviluppo e tossicità embrionale a seguito di somministrazione di dosi che portavano ad effetti farmacologici esagerati (effetti sull'attività μ -oppioidi a livello del SNC dovuti a dosaggi superiori al range terapeutico). Dopo somministrazione endovenosa nei ratti, è stata notata una riduzione della sopravvivenza *in utero*. Il tapentadolo induceva un aumento della mortalità dei neonati F₁ che subivano un'esposizione diretta attraverso il latte tra i giorni 1 e 4 dopo il parto già a dosaggi che non provocavano tossicità materna. Non vi era alcun neurocomportamentale.

L'escrezione nel latte materno è stata studiata in cuccioli di ratto allattati da madri sottoposte a tapentadolo: i neonati erano esposti in maniera dose-dipendente al tapentadolo e al tapentadolo O-glucuronide. Se ne conclude che il tapentadolo viene escreto nel latte.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

[50 mg]:

Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, caramellosa sodica, povidone K30, magnesio stearato. Rivestimento della compressa: polivinilalcol, titanio biossido, macrogol 3350, talco.

[75 mg]:

Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, caramellosa sodica, povidone K30, magnesio stearato. Rivestimento della compressa: polivinilalcol, titanio biossido, macrogol 3350, talco, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172).

[100 mg]:

Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, caramellosa sodica, povidone K30, magnesio stearato. Rivestimento della compressa: polivinilalcol, titanio biossido, macrogol 3350, talco, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro nero (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinenti

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo prodotto medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PVDC-alluminio

Confezioni con 5, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 compresse rivestite con film.

Blister di PVC/PVDC alluminio perforati a dose unitaria.

Confezioni con 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 100x1 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Grünenthal Italia S.r.l. Via Carlo Bo, 11 20143 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

5 compresse rivestite con film 50 mg	AIC n. 040422014
10 compresse rivestite con film 50 mg	AIC n. 040422026
14 compresse rivestite con film 50 mg	AIC n. 040422038
20 compresse rivestite con film 50 mg	AIC n. 040422040
24 compresse rivestite con film 50 mg	AIC n. 041571047
28 compresse rivestite con film 50 mg	AIC n. 040422053
30 compresse rivestite con film 50 mg	AIC n. 040422065
40 compresse rivestite con film 50 mg	AIC n. 040422077
50 compresse rivestite con film 50 mg	AIC n. 040422089
54 compresse rivestite con film 50 mg	AIC n. 041571050
56 compresse rivestite con film 50 mg	AIC n. 040422091
60 compresse rivestite con film 50 mg	AIC n. 040422103
90 compresse rivestite con film 50 mg	AIC n. 040422115
100 compresse rivestite con film 50 mg	AIC n. 040422127
5 compresse rivestite con film 75 mg	AIC n. 040422139
10 compresse rivestite con film 75 mg	AIC n. 040422141
14 compresse rivestite con film 75 mg	AIC n. 040422154
20 compresse rivestite con film 75 mg	AIC n. 040422166
24 compresse rivestite con film 75 mg	AIC n. 041571062
28 compresse rivestite con film 75 mg	AIC n. 040422178
30 compresse rivestite con film 75 mg	AIC n. 040422180
40 compresse rivestite con film 75 mg	AIC n. 040422192
50 compresse rivestite con film 75 mg	AIC n. 040422204
54 compresse rivestite con film 75 mg	AIC n. 041571074
56 compresse rivestite con film 75 mg	AIC n. 040422216
60 compresse rivestite con film 75 mg	AIC n. 040422228
90 compresse rivestite con film 75 mg	AIC n. 040422230
100 compresse rivestite con film 75 mg	AIC n. 040422242
5 compresse rivestite con film 100 mg	AIC n. 040422255
10 compresse rivestite con film 100 mg	AIC n. 040422267
14 compresse rivestite con film 100 mg	AIC n. 040422279
20 compresse rivestite con film 100 mg	AIC n. 040422281
24 compresse rivestite con film 100 mg	AIC n. 041571086

28 compresse rivestite con film 100 mg	AIC n. 040422293
30 compresse rivestite con film 100 mg	AIC n. 040422305
40 compresse rivestite con film 100 mg	AIC n. 040422317
50 compresse rivestite con film 100 mg	AIC n. 040422329
54 compresse rivestite con film 100 mg	AIC n. 041571098
56 compresse rivestite con film 100 mg	AIC n. 040422331
60 compresse rivestite con film 100 mg	AIC n. 040422343
90 compresse rivestite con film 100 mg	AIC n. 040422356
100 compresse rivestite con film 100 mg	AIC n. 040422368
10 compresse rivestite con film 50 mg, monodose	AIC n. 040422976
14 compresse rivestite con film 50 mg, monodose	AIC n. 040422988
20 compresse rivestite con film 50 mg, monodose	AIC n. 040422990
28 compresse rivestite con film 50 mg, monodose	AIC n. 040423016
30 compresse rivestite con film 50 mg, monodose	AIC n. 040423028
50 compresse rivestite con film 50 mg, monodose	AIC n. 040423030
56 compresse rivestite con film 50 mg, monodose	AIC n. 040423042
60 compresse rivestite con film 50 mg, monodose	AIC n. 040423055
90 compresse rivestite con film 50 mg, monodose	AIC n. 040423067
100 compresse rivestite con film 50 mg, monodose	AIC n. 040423079
10 compresse rivestite con film 75 mg, monodose	AIC n. 040423081
14 compresse rivestite con film 75 mg, monodose	AIC n. 040423093
20 compresse rivestite con film 75 mg, monodose	AIC n. 040423105
28 compresse rivestite con film 75 mg, monodose	AIC n. 040423117
30 compresse rivestite con film 75 mg, monodose	AIC n. 040423129
50 compresse rivestite con film 75 mg, monodose	AIC n. 040423131
56 compresse rivestite con film 75 mg, monodose	AIC n. 040423143
60 compresse rivestite con film 75 mg, monodose	AIC n. 040423156
90 compresse rivestite con film 75 mg, monodose	AIC n. 040423168
100 compresse rivestite con film 75 mg, monodose	AIC n. 040423170
10 compresse rivestite con film 100 mg, monodose	AIC n. 040423182
14 compresse rivestite con film 100 mg, monodose	AIC n. 040423194
20 compresse rivestite con film 100 mg, monodose	AIC n. 040423206
28 compresse rivestite con film 100 mg, monodose	AIC n. 040423218
30 compresse rivestite con film 100 mg, monodose	AIC n. 040423220
50 compresse rivestite con film 100 mg, monodose	AIC n. 040423232
56 compresse rivestite con film 100 mg, monodose	AIC n. 040423244
60 compresse rivestite con film 100 mg, monodose	AIC n. 040423257
90 compresse rivestite con film 100 mg, monodose	AIC n. 040423269
100 compresse rivestite con film 100 mg, monodose	AIC n. 040423271

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima registrazione Luglio 2011

Rinnovo: 30 giugno 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Palexia 4 mg/ml soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione orale contiene 4 mg di tapentadolo (come cloridrato).

Eccipienti con effetto noto:

Palexia 4 mg/ml soluzione orale contiene glicole propilenico, sodio benzoato e sodio.

Vedere paragrafo 4.4

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale

Soluzione limpida, incolore

pH 3.5 – 4.5

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Palexia è indicato per il trattamento, in bambini dai 2 anni d'età e negli adulti, del dolore acuto da moderato a severo che può essere trattato in modo adeguato solo con analgesici oppioidi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

L'uso di Palexia nei bambini è limitato all'ambiente ospedaliero in cui sono disponibili adeguate apparecchiature per il supporto respiratorio.

Il regime posologico va personalizzato in funzione dell'intensità del dolore che viene trattato, delle terapie precedenti e delle possibilità di monitorare il paziente.

Adulti

I pazienti devono iniziare il trattamento con dosi singole di 50 mg di tapentadolo soluzione orale, somministrate ogni 4-6 ore. Dosi iniziali più elevate possono essere necessarie tenendo in considerazione l'intensità del dolore e le precedenti terapie analgesiche.

Il primo giorno di trattamento è possibile assumere una dose aggiuntiva dopo un'ora dalla precedente assunzione, nel caso in cui il controllo del dolore non sia stato raggiunto. La dose va titolata, su base individuale, ad un livello che produca un'analgnesia adeguata e riduca al minimo gli effetti indesiderati, sotto la stretta supervisione del medico prescrittore.

Dosi totali giornaliere superiori a 700 mg durante il primo giorno di terapia e superiori a 600 mg come dose di mantenimento, non sono state studiate e per tale ragione non sono raccomandate.

Tabella posologica di Palexia **4 mg/ml** soluzione orale:

dose singola di tapentadolo prescritta	Volume (ml) da somministrare
25 mg	6,25 ml
50 mg	12,5 ml
75 mg	18,75 ml
100 mg	25 ml

Durata del trattamento

La soluzione orale è indicata per le situazioni di dolore acuto. Nel caso si preveda o si renda necessario, un trattamento a più lungo termine negli adulti e si è ottenuto un effettivo sollievo dal dolore in assenza di effetti indesiderati intollerabili con Palexia, si può prendere in considerazione la possibilità di continuare la terapia con Palexia compresse a rilascio prolungato. Come per tutti i trattamenti sintomatici, l'uso continuato di tapentadolo deve essere valutato caso per caso.

Interruzione del trattamento

In seguito a improvvisa interruzione del trattamento con tapentadolo, possono verificarsi sintomi di astinenza (vedere paragrafo 4.8). Qualora un paziente non richieda più la terapia con tapentadolo, è consigliabile ridurre la dose in maniera graduale al fine di prevenire la comparsa di sintomi di astinenza.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

Nei pazienti con danno renale lieve o moderato non occorre modificare il dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

Con Palexia non sono disponibili studi di efficacia, controllati, in pazienti con grave insufficienza renale, pertanto l'utilizzo del farmaco in questa popolazione non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4. e 5.2).

Insufficienza epatica

Nei pazienti con danno epatico lieve non occorre modificare la dose (si veda paragrafo 5.2).

Palexia va usato con cautela nei pazienti che presentano danno epatico moderato. In questi pazienti il trattamento va iniziato con 25 mg di tapentadolo soluzione orale e somministrato con frequenza non superiore a una volta ogni 8 ore. All'inizio della terapia una dose giornaliera superiore a 150 mg di tapentadolo non è raccomandata. Ulteriori trattamenti devono rispecchiare il mantenimento dell'analgesia con tollerabilità accettabile riducendo o allungando gli intervalli fra le dosi (vedere paragrafi 4.4. e 5.2).

Palexia non è stato studiato nei pazienti con danno epatico severo; pertanto l'utilizzo non è raccomandato in tale popolazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Pazienti anziani (soggetti di età pari o superiore ai 65 anni)

In generale, nei pazienti anziani non è richiesto un adattamento della dose; tuttavia, dato che gli anziani sono più soggetti ad una riduzione della funzionalità renale ed epatica, occorre essere cauti nel selezionare il dosaggio raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Popolazione pediatrica

Le dosi raccomandate per i bambini variano in relazione all'età e al peso corporeo.

Nei bambini e negli adolescenti dai 2 anni d'età fino a meno di 18 anni, la dose singola raccomandata è di 1,25 mg per Kg di peso corporeo ogni 4 ore.

La dose massima giornaliera è 7,5 mg per Kg di peso corporeo (\leq 6 x dose singola).

La dose massima per bambini ed adolescenti con un alto IMC (Indice di Massa Corporea) non deve superare la dose massima calcolata per un peso corporeo al 97,5 percentile per l'età corrispondente.

Successive riduzioni del dosaggio possono essere prese in considerazione con la riduzione dell'intensità del dolore acuto.

Dosi raccomandate per bambini con peso corporeo uguale o minore di 16 Kg (Palexia 4 mg/ml soluzione orale)

Da 2 anni a meno di 18 anni. Peso corporeo uguale o minore di 16 kg			
1.25 mg/kg ogni 4 ore.			
Palexia 4 mg/ml soluzione orale (utilizzare la siringa dosatrice da 2,5 ml annessa)			
kg (peso corporeo)	ml (Dose Volume)	kg (peso corporeo)	ml (Dose Volume)
9.0 - 9.2	2.8	12.8 - 13.1	4.0
9.3 - 9.5	2.9	13.2 - 13.4	4.1
9.6 - 9.9	3.0	13.5 - 13.7	4.2
10.0 - 10.2	3.1	13.8 - 14.0	4.3
10.3 - 10.5	3.2	14.1 - 14.3	4.4
10.6 - 10.8	3.3	14.4 - 14.7	4.5
10.9 - 11.1	3.4	14.8 - 15.0	4.6
11.2 - 11.5	3.5	15.1 - 15.3	4.7
11.6 - 11.8	3.6	15.4 - 15.6	4.8
11.9 - 12.1	3.7	15.7 - 15.9	4.9
12.2 - 12.4	3.8	16	5.0
12.5 - 12.7	3.9		

Per dosi di 20 mg o superiori (pazienti con peso corporeo oltre i 16 Kg) è raccomandato l'uso di altre formulazioni, come ad esempio Palexia 20 mg/ml.

La sicurezza e l'efficacia di Palexia in bambini di età inferiore ai 2 anni non è stata stabilita. I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 5.1 e 5.2 ma non possono essere fatte raccomandazioni sulla posologia nei bambini al di sotto dei 2 anni d'età.

Durata del trattamento

La soluzione orale è indicata per le situazioni di dolore acuto. Come per tutti i trattamenti sintomatici, l'uso continuato di tapentadolo deve essere valutato su base continuativa. Nei bambini la durata del trattamento non deve superare i 3 giorni in quanto non sono ancora disponibili dati di sicurezza ed efficacia per trattamenti più prolungati.

Interruzione del trattamento

In seguito ad improvvisa interruzione del trattamento con tapentadolo, possono verificarsi sintomi di astinenza (vedere paragrafo 4.8). Qualora un paziente non richieda più la terapia con tapentadolo, è consigliabile ridurre la dose in maniera graduale al fine di prevenire la comparsa di sintomi di astinenza.

Insufficienza renale

Palexia non è stato studiato in bambini ed adolescenti con insufficienza renale, pertanto non è raccomandato l'uso in questa popolazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Insufficienza epatica

Palexia non è stato studiato in bambini ed adolescenti con insufficienza epatica, pertanto non è raccomandato l'uso in questa popolazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Modo di somministrazione

Palexia è per uso orale.

Palexia può essere assunto con o senza cibo.

Palexia può essere assunto sia come tale sia diluito in acqua o in liquidi non alcolici. Nella confezione è inserita una siringa dosatrice, munita di un adattatore, da utilizzare per prelevare dal flacone l'esatta quantità di farmaco corrispondente alla singola dose prescritta di tapentadolo.

Palexia può essere somministrato tramite tubo nasogastrico in poliuretano, silicone o polivinil cloruro (questi materiali sono stati testati ed hanno dimostrato di non avere interferenze o effetti di degradazione su tapentadolo).

4.3 Controindicazioni

Palexia è controindicato

- nei pazienti con ipersensibilità al tapentadolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- nelle situazioni in cui sono controindicate molecole con attività agonista sui recettori μ -oppioidi, come pazienti con significativa depressione respiratoria (in condizioni di non monitoraggio o in assenza di apparecchiature per la rianimazione), e in pazienti con asma bronchiale acuta o grave o ipercapnia
- in pazienti in cui è presente o si sospetti l'ileo paralitico
- nei pazienti con intossicazione acuta da alcol, ipnotici, sostanze analgesiche ad azione centrale o sostanze attive psicotrope (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Potenziale di abuso e tolleranza/ dipendenza

Palexia ha un potenziale di abuso e dipendenza. Tale evenienza va presa in considerazione nel prescrivere o dispensare Palexia in situazioni nelle quali insorgano preoccupazioni circa un aumentato rischio di uso improprio, abuso, dipendenza psichica o uso non terapeutico.

Tutti i pazienti trattati con farmaci che presentino attività agonista dei recettori μ -oppioidi vanno monitorati con attenzione per l'eventuale comparsa di segni di abuso e di dipendenza psichica.

Rischi derivanti dall'uso concomitante di farmaci ad azione sedativa come benzodiazepine e sostanze correlate

L'uso concomitante di Palexia e farmaci ad azione sedativa come le benzodiazepine, o sostanze correlate, può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di questi farmaci ad azione sedativa deve essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili alternative terapeutiche. Se si decide di prescrivere Palexia insieme a farmaci sedativi, si deve prendere in considerazione la riduzione di dosaggio di uno o di entrambi i farmaci e la durata della terapia concomitante deve essere la più breve possibile.

I pazienti devono essere strettamente monitorati per la comparsa di segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. Pertanto si raccomanda fortemente di informare i pazienti e chi li assiste che devono prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Depressione respiratoria

A dosi elevate o nei pazienti sensibili agli agonisti del recettore μ -oppioide, Palexia può indurre depressione respiratoria dose correlata; per questo motivo, nei pazienti con disturbi della funzione respiratoria, occorre usare cautela nel somministrare Palexia. È necessario prendere in considerazione degli analgesici alternativi, non agonisti dei recettori μ , e, in tali pazienti, Palexia va impiegato solo sotto attenta supervisione medica e alla più bassa dose efficace. In caso si manifesti depressione respiratoria, questa va trattata come una qualsiasi depressione respiratoria indotta da agonisti dei recettori μ -oppioidi (vedere paragrafo 4.9).

Lesioni craniche e pressione intracranica aumentata

Palexia non va usato nei pazienti che possono essere particolarmente suscettibili agli effetti intracranici dell'accumulo del biossido di carbonio, come ad esempio coloro i quali presentano evidenze di aumento della pressione intracranica, alterazioni dello stato di coscienza o coma. Gli analgesici con attività di agonisti sui recettori μ -oppioidi possono mascherare il decorso clinico dei pazienti con lesioni craniche. Occorre cautela nell'impiegare Palexia in pazienti con lesioni craniche o tumore encefalico.

Convulsioni

Nei pazienti soggetti a convulsioni Palexia non è stato sottoposto a una valutazione sistematica, e tali soggetti sono stati esclusi dalle sperimentazioni cliniche. Tuttavia, come nel caso di altri analgesici dotati di attività agonista sui recettori μ -oppioidi, Palexia non è raccomandato per pazienti con anamnesi di convulsioni o a rischio di convulsioni. Inoltre, Palexia può aumentare il rischio di convulsioni nei pazienti in terapia con farmaci che abbassano la soglia convulsivogena (vedere paragrafo 4.5).

Insufficienza renale

Palexia non è stato studiato nel corso di sperimentazioni controllate di efficacia in pazienti con grave insufficienza renale, pertanto non è raccomandato l'uso in questa popolazione (vedere paragrafo 4.2 e 5.2).

Insufficienza epatica

Soggetti con lieve o moderata insufficienza epatica, presentano un aumento da 2 a 4.5 volte della concentrazione ematica rispetto a soggetti con funzione epatica normale.

Palexia va usato con attenzione nei pazienti con insufficienza epatica moderata (vedere paragrafo 4.2 e 5.2), specialmente all'inizio del trattamento.

Palexia non è stato studiato nei pazienti con grave insufficienza epatica perciò in questa popolazione se ne sconsiglia l'utilizzo (vedere i paragrafi 4.2 and 5.2).

Uso nelle malattie pancreatiche/del tratto biliare

I farmaci con attività di agonista sui recettori μ -oppioidi possono indurre spasmo dello sfintere di Oddi. Palexia deve essere utilizzato con cautela in pazienti con disturbi del tratto biliare, pancreatite acuta inclusa.

Disturbi della respirazione correlati al sonno

Gli oppioidi possono causare disturbi della respirazione correlati al sonno, tra cui apnea centrale nel sonno (*Central Sleep Apnea*, CSA) e ipossiemia correlata al sonno. L'uso di oppioidi aumenta il rischio di CSA in modo dose-dipendente. Nei pazienti che presentano CSA, prendere in considerazione la riduzione del dosaggio totale di oppioidi.

Oppioidi con azione mista agonista/antagonista

Occorre cautela nell'utilizzare Palexia con farmaci agonisti/antagonisti dei recettori μ -oppioidi (come pentazocina, nalbufina) od agonisti parziali dei recettori μ -oppioidi (come buprenorfina). In pazienti trattati con buprenorfina per il trattamento della dipendenza da oppioidi, occorre prendere in considerazione trattamenti alternativi (come la sospensione temporanea della buprenorfina), nel caso in cui la somministrazione di μ -agonisti completi (come tapentadolo) sia necessaria in condizione di dolore acuto. Con l'uso concomitante di buprenorfina, è stata segnalata una richiesta di dosaggi più alti del farmaco agonista completo dei recettori μ -oppioidi e pertanto, in questa situazione, è necessario uno stretto monitoraggio degli eventi avversi come la depressione respiratoria.

Palexia 4 mg/ml contiene sodio benzoato, glicole propilenico e sodio

Questo medicinale contiene 59 mg di sodio benzoato in 25 ml di soluzione (dose singola massima) equivalente a 2,36 mg/ml.

Questo medicinale contiene 48 mg di glicole propilenico in 25 ml di soluzione (dose singola massima) equivalente a 2,0 mg/ml

Questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per dose singola massima, cioè essenzialmente "senza sodio".

Popolazione pediatrica

Le medesime avvertenze e precauzioni sono valide anche per l'uso di Palexia nei bambini, con le seguenti ulteriori considerazioni:

Palexia non è stato studiato in bambini e adolescenti con insufficienza renale o epatica, pertanto il suo uso in queste popolazioni non è raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Palexia non è raccomandato per bambini di età inferiore a 2 anni (vedere paragrafo 4.1).

Palexia non è stato sistematicamente valutato nei bambini e negli adolescenti affetti da obesità, pertanto i pazienti pediatrici con obesità devono essere attentamente monitorati e non si deve superare la dose massima raccomandata per l'età.

Palexia è indicato per il trattamento del dolore acuto e pertanto è stato studiato nel trattamento a breve termine. Non ci sono dati di sicurezza a lungo termine in bambini (per esempio sulla crescita o lo sviluppo).

4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

Farmaci sedativi come benzodiazepine e sostanze correlate

L'uso concomitante di oppioidi con farmaci ad azione sedativa come le benzodiazepine o altri farmaci ad azione depressiva sul SNC e sulla respirazione (altri oppioidi, antitosse o trattamenti sostitutivi, barbiturici, antipsicotici, H1-antistaminici, alcol) aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC. Pertanto, ove si contempra una terapia combinata con Palexia e una sostanza ad azione depressiva sul SNC o sull'apparato respiratorio, occorre prendere in considerazione la riduzione della dose di uno o di entrambi i farmaci e la durata del trattamento concomitante deve essere limitata (vedere paragrafo 4.4).

Oppioidi con azione mista agonista/antagonista

Occorre cautela nell'associare Palexia con farmaci agonisti/antagonisti dei recettori μ -oppioidi (come pentazocina, nalbufina) o agonisti parziali dei recettori μ -oppioidi (come buprenorfina) (vedere paragrafo 4.4.).

Palexia può indurre convulsioni ed aumentare il potenziale convulsivogeno degli inibitori del re-uptake della serotonina (SSRIs), degli inibitori del re-uptake della serotonina-noradrenalina (SNRIs), degli antidepressivi triciclici, degli antipsicotici e di altri farmaci che abbassano la soglia convulsivogena.

In pazienti adulti sono stati riportati casi di sindrome serotoninergica in connessione temporale all'utilizzo di Palexia in combinazione con farmaci serotoninergici come gli inibitori del re-uptake della serotonina (SSRIs), inibitori del re-uptake della serotonina-noradrenalina (SNRIs) e antidepressivi triciclici. La sindrome serotoninergica è probabile quando si osserva una delle condizioni seguenti:

- mioclono spontaneo
- clono inducibile o oculare con agitazione o diaforesi
- tremori e iperriflessia
- ipertonia e temperatura corporea $>38^{\circ}\text{C}$ e clono oculare inducibile.

La sospensione del farmaco serotoninergico porta, in genere, ad un rapido miglioramento della sintomatologia. Il trattamento dipende dalla natura ed alla gravità dei sintomi.

La principale via di metabolizzazione di tapentadolo è la coniugazione con acido glucuronico, attraverso l'enzima uridina difosfato glucuroniltransferase (UGT), principalmente le isoforme UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7. Quindi la somministrazione concomitante con potenti inibitori di questi isoenzimi (come ketoconazolo, fluconazolo, acido meclofenamico) può portare ad un aumento dell'esposizione sistemica al tapentadolo (vedere paragrafo 5.2).

Dato che la principale via di eliminazione è la coniugazione con acido glucuronico, il potenziale di interazioni è basso negli adulti.

Inoltre tapentadolo, in vitro, non ha indotto o inibito nessuno dei principali enzimi CYP, incluso CYP3A4.

Nei pazienti in trattamento con tapentadolo occorre cautela quando si inizia o si termina la somministrazione contemporanea di farmaci forti induttori enzimatici [come rifampicina, fenobarbital, erba di San Giovanni (iperico perforato)] in quanto si potrebbe verificare, rispettivamente, una riduzione dell'efficacia e rischio di effetti indesiderati.

Il trattamento con Palexia va evitato nei pazienti che stanno assumendo inibitori della monoammina ossidasi (MAO) o che li hanno assunti negli ultimi 14 giorni, a causa dei potenziali effetti additivi sulle concentrazioni sinaptiche di noradrenalina, che possono determinare eventi avversi cardiovascolari come ad esempio crisi ipertensive.

Popolazione pediatrica

Dato che la principale via di eliminazione è la coniugazione con acido glucuronico, il potenziale di interazioni è basso nei bambini oltre i 5 mesi di vita (vedere paragrafo 4.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati sull'utilizzo nelle donne in gravidanza sono molto limitati.

Studi effettuati sugli animali non hanno evidenziato effetti teratogeni; tuttavia, ritardo nello sviluppo ed embriotossicità sono stati osservati a dosi farmacologicamente eccessive (effetti sul SNC correlati all'attività μ -oppioidi collegati a dosaggi superiori al range terapeutico). Effetti sullo sviluppo post-natale sono stati riportati a dosi tossiche per le madri (vedere paragrafo 5.3).

In gravidanza, Palexia va usato solo nel caso in cui il potenziale beneficio giustifichi il possibile rischio per il feto.

L'uso materno a lungo termine di oppioidi durante la gravidanza espone il feto al farmaco. Il neonato può sperimentare la conseguente sindrome da astinenza neonatale (NOWS).

La sindrome da astinenza neonatale da oppioidi può essere pericolosa per la vita se non riconosciuta e trattata. Un antidoto per il neonato deve essere prontamente disponibile.

Travaglio e parto

Negli esseri umani non si conosce l'effetto del tapentadolo sul travaglio e sul parto. L'uso di Palexia non è raccomandato immediatamente prima o durante il parto. A causa dell'attività di μ -agonista di tapentadolo, i neonati le cui madri hanno assunto tapentadolo vanno monitorati per la depressione respiratoria.

Allattamento

Non vi sono informazioni circa l'escrezione del tapentadolo nel latte materno umano. Da uno studio eseguito su cuccioli di ratto allattati da madri alle quali era stato somministrato tapentadolo si è concluso che quest'ultimo è escreto nel latte (vedere paragrafo 5.3). Per tale ragione, non è possibile escludere dei rischi anche per il lattante. Palexia non deve essere usato durante il periodo di allattamento con latte materno.

Fertilità

Non sono disponibili dati di PALEXIA sulla fertilità sull'uomo. In uno studio sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale precoce, non sono stati osservati effetti sui parametri riproduttivi nei ratti maschi o femmine (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Palexia può avere effetti marcati sulla capacità di guida e di impiego di macchinari, perché può influenzare in maniera negativa le funzioni del sistema nervoso centrale (vedere paragrafo 4.8). Ciò è da attendersi in particolare all'inizio del trattamento, ad ogni modifica del dosaggio così come in associazione all'uso di alcol o di tranquillanti (vedere paragrafo 4.4). I pazienti devono essere informati se sia loro permesso guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse al farmaco riferite dai pazienti adulti nel corso degli studi clinici controllati con placebo, condotti con Palexia sono state in prevalenza di entità lieve o moderata. Gli effetti indesiderati più frequenti hanno riguardato il tratto gastrointestinale e il sistema nervoso centrale (nausea, vomito, sonnolenza, capogiri, cefalea).

Le reazioni avverse più gravi sono sedazione, depressione respiratoria e reazioni allergiche.

La tabella sottostante riporta le reazioni avverse al farmaco identificate nel corso di studi clinici condotti negli adulti con un'altra formulazione a rilascio immediato di tapentadolo (Palexia compresse rivestite con film) e nella valutazione post-marketing negli adulti. Sono elencate per classe e frequenza. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$); molto rara ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

REAZIONI AVVERSE					
Classificazione per sistemi e organi	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non noto
Disturbi del sistema immunitario				Ipersensibilità al farmaco *	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Calo dell'appetito			
Disturbi psichiatrici		Ansia, stato confusionale, allucinazioni, disordini del sonno, sogni anomali.	Depressione, disorientamento, agitazione, nervosismo, inquietudine, euforia	Pensieri anomali	Delirio **
Patologie del sistema nervoso	Vertigini, sonnolenza, cefalea	Tremori	Disturbi dell'attenzione, compromissione della memoria, presincope, sedazione, atassia, disartria, ipoestesia, parestesie, contrazioni muscolari involontarie	Convulsioni, riduzione del livello di coscienza. anomalie della coordinazione	
Patologie dell'occhio			Disturbi visivi		
Patologie cardiache			Aumento della frequenza cardiaca,	Diminuzione della	

REAZIONI AVVERSE

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non noto
			palpitazioni	frequenza cardiaca	
Patologie vascolari		Vampate di calore	Riduzione della pressione arteriosa		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Depressione respiratoria, riduzione della saturazione dell'ossigeno, dispnea		
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito	Stipsi, diarrea, dispepsia, secchezza delle fauci	Fastidio a livello addominale	Rallentamento dello svuotamento gastrico	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito, iperidrosi, <i>rash</i>	Orticaria		
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo		Spasmi muscolari	Senso di pesantezza		
Patologie renali e urinarie			Difficoltà della minzione, pollachiuria		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, affaticamento, sensazione di variazione della temperatura corporea	Sindrome da astinenza, edema, sensazione di malessere, sensazione di ubriachezza, irritabilità, senso di rilassamento		
*Post-marketing: sono stati riportati rari eventi di angioedema, anafilassi e shock anafilattico **Sono stati osservati casi post-marketing di delirio in pazienti con ulteriori fattori di rischio come il cancro e l'età avanzata					

Studi clinici condotti con altre formulazioni a rilascio immediato di tapentadolo (Palexia compresse rivestite con film) con trattamento dei pazienti fino a 90 giorni hanno dimostrato un basso rischio di sviluppo di sintomi da astinenza in seguito a interruzioni improvvise, e generalmente sono stati classificati di lieve entità. In ogni caso i medici devono prestare attenzione all'insorgenza di eventuali sintomi da astinenza (vedere paragrafo 4.2) e conseguentemente trattare i pazienti in caso tali sintomi dovessero palesarsi.

Il rischio di ideazione suicidarie e di tentato suicidio è noto essere più elevato in pazienti con dolore cronico. Inoltre, sostanze con una pronunciata influenza sul sistema monoaminergico sono state associate ad un aumentato rischio di suicidio in pazienti sofferenti di depressione, specialmente all'inizio del trattamento. I dati derivati dagli studi clinici e dai rapporti di post-marketing, non rilevano un aumento del rischio con tapentadolo.

Popolazione pediatrica

La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini e negli adolescenti trattati con Palexia dovrebbero essere gli stessi degli adulti trattati con Palexia. Per nessuno dei sottogruppi di età esaminati sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza da studi pediatrici completati.

Non sono disponibili studi clinici sui sintomi di astinenza nei bambini trattati con tapentadolo formulazione a rilascio immediato, tuttavia i medici devono vigilare sui sintomi di astinenza dopo somministrazione ripetuta di tapentadolo e la sua interruzione improvvisa (vedere paragrafo 4.2).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Per quanto concerne il sovradosaggio di tapentadolo, le esperienze sull'uomo sono molto limitate. Dati preclinici suggeriscono che, in seguito a intossicazione con tapentadolo è da attendere l'insorgenza di sintomi analoghi a quelli causati da altri analgesici centrali con attività di agonista sui recettori μ -oppioidi. Da un punto di vista clinico questi sintomi comprendono: miosi, vomito, collasso cardiovascolare, disordini dello stato di coscienza fino al coma, convulsioni e depressione respiratoria fino all'arresto respiratorio.

Gestione

La gestione del sovradosaggio deve essere incentrata sul trattamento dei sintomi conseguenti all'azione agonista sui recettori μ -oppioidi. Quando vi sia il sospetto di un sovradosaggio di tapentadolo, occorre in primo luogo garantire la pervietà delle vie aeree e istituire una ventilazione assistita o controllata.

Gli antagonisti puri dei recettori oppioidi, come il naloxone, rappresentano degli antidoti specifici per la depressione respiratoria dovuta a sovradosaggio di un oppioide. La depressione respiratoria conseguente a sovradosaggio può avere una durata superiore rispetto a quella dell'antagonista del recettore μ -oppiaceo. La somministrazione di un antagonista non costituisce un'alternativa al monitoraggio continuo delle vie aeree, della funzione respiratoria e della funzione cardiovascolare dopo sovradosaggio di un oppioide. Se la risposta agli antagonisti del recettore degli oppioidi è subottimale o soltanto di breve durata, è necessario somministrare un altro antagonista attenendosi alle istruzioni fornite dal produttore del farmaco.

La decontaminazione gastrointestinale può essere presa in considerazione per eliminare la sostanza attiva non assorbita. La decontaminazione gastrointestinale con carbone attivato o mediante lavanda gastrica deve essere presa in considerazione entro 2 ore dall'assunzione. Prima di tentare la decontaminazione gastrointestinale, però, bisogna prestare attenzione a garantire la pervietà delle vie aeree.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analgesici; oppioidi; altri oppioidi
Codice ATC: N02AX06

Tapentadolo è un potente analgesico che possiede un'attività agonista sui recettori oppioidi e di inibizione della ricaptazione della noradrenalina. Il tapentadolo esercita i propri effetti analgesici in modo diretto senza alcun metabolita farmacologicamente attivo.

Il tapentadolo ha dimostrato efficacia in modelli preclinici di dolore nocicettivo, neuropatico, viscerale e infiammatorio. L'efficacia di tapentadolo è stata valutata nel corso di studi clinici negli adulti effettuati con un'altra formulazione a rilascio immediato (compresse rivestite con film) su pazienti con dolore nocicettivo, incluso dolore post-operatorio di tipo ortopedico e addominale, così come nel dolore cronico dovuto ad osteoartrosi dell'anca o del ginocchio. In genere l'effetto analgesico di tapentadolo negli studi sul dolore nocicettivo negli adulti era simile a quello osservato con un oppiaceo forte di confronto.

Effetti sul sistema cardiovascolare: nel corso di uno specifico studio sugli effetti di tapentadolo sull'intervallo QT condotto nell'adulto, non si sono evidenziati effetti sull'intervallo QT dopo somministrazione di dosi multiple e oltre il dosaggio terapeutico di tapentadolo. Analogamente tapentadolo non ha mostrato effetti rilevanti sugli altri parametri ECG (frequenza cardiaca, intervallo PR, durata QRS, morfologia dell'onda T o dell'onda U).

Popolazione pediatrica

L'efficacia di tapentadolo soluzione orale, assunto per un massimo di 72 ore, è stata dimostrata in bambini e adolescenti (età compresa da 2 a meno di 18 anni), nel dolore post-operatorio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La biodisponibilità stimata tramite i valori di C_{max} e AUC e gli altri parametri farmacocinetici, dopo somministrazione di 100 mg di tapentadolo soluzione orale, erano simili ai valori raggiunti con le compresse rivestite con film 100 mg (altra formulazione a rilascio immediato). Pertanto le informazioni sottostanti, basate su studi effettuati con le compresse rivestite con film, sono valide anche per la soluzione orale.

Assorbimento

Tapentadolo viene assorbito rapidamente e completamente dopo somministrazione orale di Palexia. La biodisponibilità media assoluta di tapentadolo dopo somministrazione in singola dose (a digiuno) di Palexia è del 32% circa per via di un esteso metabolismo di primo passaggio. Le concentrazioni sieriche massime di tapentadolo si osservano circa 1,25 ore dopo la somministrazione di compresse rivestite con film. In seguito a somministrazione di compresse rivestite con film è stato dimostrato un incremento dei valori di C_{max} e UC proporzionale alle dosi somministrate per tutto il range di dosi terapeutiche.

Uno studio multi dose (ogni 6 ore) con dosaggi da 75 a 175 mg di tapentadolo, somministrato come compresse rivestite con film, ha dimostrato un rapporto di accumulo compreso fra 1.4 e 1.7 per la molecola attiva e fra 1.7 e 2.0 per il principale metabolita tapentadolo-O-glucuronide, determinato dall'intervallo fra le dosi e l'emivita apparente di tapentadolo e del suo metabolita. Le concentrazioni sieriche di tapentadolo allo steady state vengono raggiunte al secondo giorno del regime di trattamento.

Effetto del cibo

Quando compresse rivestite con film sono state somministrate dopo una colazione ad alto contenuto di grassi e di calorie, l'AUC e la C_{max} aumentavano, rispettivamente, del 25% e del 16%. Il T_{max} della concentrazione plasmatica era ritardato di 1,5 ore in queste condizioni. Basandosi sui dati di efficacia ottenuti durante gli studi di fase II/III, l'effetto del cibo non sembra avere rilevanza clinica.

Palexia può essere assunto sia a stomaco pieno che a digiuno.

Distribuzione

Il tapentadolo è ampiamente distribuito in tutto l'organismo. Dopo somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione (V_z) per il tapentadolo è 540 ± 98 l. Il legame con le proteine plasmatiche è basso, circa il 20%, principalmente legato all'albumina.

Metabolismo

Circa il 97% della molecola viene metabolizzato. La via principale di metabolismo del tapentadolo è la coniugazione con acido glucuronico con produzione di glucuronidi. In seguito a somministrazione orale, circa il 70% della dose è escreto nelle urine come forme coniugate (55% di glucuronide e 15% di solfato di tapentadolo). L'enzima primario implicato nella glucuronidazione è l'uridina difosfato glucuroniltrasferasi (UGT) (in prevalenza le isoforme UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7). Un totale pari al 3% della sostanza attiva è escreto nelle urine come farmaco inalterato. Il tapentadolo è inoltre metabolizzato a N-desmetiltapentadolo (13%) da CYP2C9 e CYP2C19, e a idrossitapentadolo (2%) da CYP2D6, che vengono ulteriormente metabolizzati per coniugazione; perciò il metabolismo della sostanza attiva mediato dal sistema del citocromo P450 ha un'importanza minore rispetto alla glucuronidazione.

Nessuno dei metaboliti contribuisce all'attività analgesica.

Eliminazione

L'escrezione del tapentadolo e dei suoi metaboliti avviene quasi esclusivamente (99%) per via renale. La *clearance* totale è di 1530 +/- 177 ml/min dopo somministrazione endovenosa.

Popolazioni particolari

Pazienti anziani

In uno studio clinico condotto su soggetti anziani (65-78 anni di età), l'esposizione media (AUC) al tapentadolo è risultata simile a quella di giovani adulti (19-43 anni di età), con una C_{max} media inferiore del 16% osservata nel gruppo degli anziani rispetto ai giovani adulti.

Insufficienza renale

L'AUC e la C_{max} del tapentadolo sono risultati simili in soggetti con gradi variabili di funzionalità renale (da normale fino a molto compromessa). All'aumentare del livello di insufficienza renale è stato osservato un aumento dell'esposizione al tapentadolo-O-glucuronide. Nei soggetti con danno renale lieve, moderato e severo, le AUC del tapentadolo-O-glucuronide sono, rispettivamente, 1,5, 2,5 e 5,5 volte superiori rispetto a quelle che si rilevano in soggetti con funzione renale nella norma.

Insufficienza epatica

La somministrazione di tapentadolo ha comportato concentrazioni ematiche più elevate nei soggetti con funzione epatica compromessa rispetto agli individui con funzionalità epatica normale. In caso di insufficienza epatica lieve o moderata rispetto a soggetti con funzionalità nella norma il rapporto dei parametri farmacocinetici del tapentadolo, era rispettivamente 1,7 e 4,2 per l'AUC, e 1,4 e 2,5 per la C_{max} e rispettivamente 1,2 e 1,4 per il $t_{1/2}$. Le percentuali di tapentadolo-O-glucuronide sono risultate inferiori nei soggetti con compromissione epatica più accentuata.

Interazioni farmacocinetiche

Il tapentadolo viene metabolizzato prevalentemente tramite glucuronidazione di fase 2 e solo una piccola quota è metabolizzata attraverso vie ossidative.

Dato che la glucuronidazione è un sistema ad alta capacità/bassa affinità, che non si satura facilmente anche in corso di malattia, e dal momento che le concentrazioni terapeutiche delle sostanze attive sono in generale ben al di sotto di quelle che occorrono per una potenziale inibizione della glucuronidazione, è poco probabile che si verifichino interazioni clinicamente rilevanti conseguenti alla glucuronidazione. In diversi studi di interazione con paracetamolo, naproxene, acido acetilsalicilico e probenecid, è stata valutata una eventuale interferenza di queste molecole sulla glucuronidazione del tapentadolo.

Gli studi con naproxene (500 mg due volte al giorno per 2 giorni) e probenecid (500 mg due volte al giorno per 2 giorni) hanno evidenziato incrementi dell'AUC del tapentadolo pari, rispettivamente, al 17% e al 57%. Nel complesso, in questi studi non è stato osservato alcun effetto clinicamente rilevante sulle concentrazioni sieriche di tapentadolo.

Oltre a ciò, sono stati condotti studi di interazione di tapentadolo con metoclopramide e omeprazolo al fine di valutare i possibili effetti di queste molecole sull'assorbimento di tapentadolo, ma anche queste ricerche non hanno mostrato effetti clinicamente rilevanti sulle concentrazioni sieriche di tapentadolo.

Studi *in vitro* non hanno rivelato alcuna capacità del tapentadolo di inibire o indurre gli enzimi del citocromo P450; pertanto, è improbabile che si manifestino interazioni clinicamente rilevanti mediate dal sistema.

Il legame del tapentadolo alle proteine plasmatiche è basso (approssimativamente il 20%); per tale ragione, la probabilità di interazioni farmacocinetiche tra farmaci dovuta allo spiazzamento è bassa.

Popolazione pediatrica

Assorbimento

Nella popolazione pediatrica le concentrazioni massime sieriche sono state osservate in tempi simili a quelli degli adulti, senza modifiche legate all'età.

Effetti sul cibo

Uno specifico studio sugli effetti del cibo non è stato effettuato in bambini e adolescenti. Nello studio di fase III condotto in bambini e adolescenti, la soluzione orale di tapentadolo è stata somministrata indipendentemente dall'assunzione di cibo.

Sulla base dei dati di efficacia ottenuti durante lo studio di fase III in bambini e adolescenti, l'effetto del cibo non sembra essere di rilevanza clinica. Palexia può essere somministrato con o senza cibo.

Distribuzione

Il volume di distribuzione per fascia d'età nei bambini dopo somministrazione orale di tapentadolo, derivato dal modello farmacocinetico di popolazione (Pop PK), è riportato nella seguente tabella:

Fascia d'età	Volume apparente di distribuzione (V/F) dopo somministrazione orale (L) Media +/- ES
Da 12 anni a meno di 18 anni	923 +/- 36
Da 6 anni a meno di 12 anni	534 +/- 25
Da 2 anni a meno di 6 anni	276 +/- 17

Parametri basati su un nuovo modello combinato

Metabolismo

Nell'uomo dal 5° mese in poi, il metabolismo del tapentadolo è esteso.

Eliminazione

Nella popolazione pediatrica la clearance di tapentadolo dopo somministrazione orale e derivata dai modelli Pop PK per le diverse fasce d'età è presentata nella tabella sottostante.

Fascia d'età	Clearance apparente di tapentadolo (CL/F) dopo somministrazione orale (L/h) Media +/- DS
Da 12 anni a meno di 18 anni	212 +/- 7

Da 6 anni a meno di 12 anni	149 +/- 7
Da 2 anni a meno di 6 anni	80 +/- 5

Parametri basati su un nuovo modello combinato

Popolazioni speciali

Insufficienza renale ed epatica

Palexia non è stato studiato in bambini ed adolescenti con insufficienza renale o epatica.

Interazioni farmacocinetiche

Non sono stati effettuati studi specifici di interazione fra farmaci in bambini e adolescenti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Al test di Ames, il tapentadolo non è risultato genotossico sui batteri. Riscontri ambigui sono stati osservati in un test di aberrazione cromosomica *in vitro*, ma quando questo è stato ripetuto i risultati sono stati chiaramente negativi. Usando i due *endpoint* dell'aberrazione cromosomica e della sintesi non programmata di DNA, il tapentadolo, analizzato fino alla massima dose tollerata, non è risultato genotossico *in vivo*. Gli studi a lungo termine sugli animali non hanno identificato rischi di potenziale carcinogenico relativi all'uomo.

Nei ratti il tapentadolo non presentava alcuna influenza sulla fertilità maschile o femminile, ma ad alte dosi ha ridotto la sopravvivenza *in utero*. Non è noto se ciò sia mediato per via maschile o femminile. Tapentadolo ha dimostrato di non avere effetti teratogeni nei ratti e nei conigli dopo esposizione endovenosa e sottocutanea. Tuttavia, sono stati osservati ritardo dello sviluppo e tossicità embrionale a seguito di somministrazione di dosi che portavano ad effetti farmacologici esagerati (effetti sull'attività μ -oppioidi a livello del SNC collegati a dosaggi superiori al range terapeutico). Dopo somministrazione endovenosa nei ratti, è stata notata una riduzione della sopravvivenza *in utero*. Il tapentadolo induceva un aumento della mortalità dei neonati F₁ che subivano un'esposizione diretta attraverso il latte tra i giorni 1 e 4 dopo il parto già a dosaggi che non provocavano tossicità materna. Non vi era alcun effetto neurocomportamentale.

L'escrezione nel latte materno è stata studiata in cuccioli di ratto allattati da madri trattate con tapentadolo: i neonati erano esposti in maniera dose-dipendente al tapentadolo e al tapentadolo O-glucuronide. Se ne conclude che il tapentadolo viene escreto nel latte.

Ratti giovani sono stati trattati dal giorno post-natale 6 al giorno post-natale 90, coprendo il periodo di sviluppo corrispondente alla prima infanzia, all'infanzia e all'adolescenza nell'uomo. Durante i primi 3 giorni di trattamento si è osservata una incidenza numericamente maggiore della mortalità a dosi ≥ 25 mg/kg/die con esposizione plasmatica di tapentadolo a valori di LOAEL simili all'esposizione plasmatica clinicamente prevista nei bambini. Tapentadolo è stato ben tollerato nei cuccioli oltre i 10 giorni di vita. Non sono stati riscontrati segni clinici correlati al trattamento, effetti sul peso, consumo di cibo, pre-svezzamento o sviluppo riproduttivo, crescita delle ossa lunghe, attività motoria, comportamento o apprendimento e memoria. Il peso degli organi e la valutazione macro o microscopica hanno mostrato l'assenza di modifiche legate al trattamento. Tapentadolo non ha influenzato lo sviluppo sessuale l'accoppiamento ed i parametri della gravidanza negli animali trattati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

sodio benzoato (E 211),
acido citrico monoidrato,
sucralosio (E 955),
aroma lampone, contenente glicole propilenico (E 1520),

acqua purificata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinenti

6.3 Periodo di validità

5 anni

Dopo la prima apertura del flacone, la soluzione deve essere utilizzata entro 6 settimane.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flacone chiuso: questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

Dopo la prima apertura: conservare il flacone in posizione verticale

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE), saldato con un foglio di alluminio e chiuso con tappo in polietilene ad alta densità (HDPE)/polipropilene (PP), con chiusura di sicurezza a prova di bambino. Ogni flacone di soluzione orale è munito di siringa dosatrice ed un adattatore.

Palexia 4 mg/ml - la scala della siringa dosatrice da 2,5 ml è suddivisa in intervalli di 0,05 ml.

Palexia 4 mg/ml -Flaconi da 100 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Per altro tipo di manipolazione vedere paragrafo 4.2.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GRÜNENTHAL ITALIA S.r.l. via Vittor Pisani, 16 20124 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 041571011 - "4 mg/ml soluzione orale" 1 flacone in HDPE da 100 ml con chiusura a prova di bambino e siringa dosatrice con adattatore

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

02 Dicembre 2017-

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Palexia 20 mg/ml soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione orale contiene 20 mg di tapentadolo (come cloridrato).

Eccipienti con effetto noto:

Palexia 20 mg/ml soluzione orale contiene glicole propilenico, sodio benzoato e sodio.

Vedere paragrafo 4.4

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale

Soluzione limpida, incolore

pH 3.5 – 4.5

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Palexia è indicato per il trattamento, in bambini dai 2 anni d'età con peso corporeo superiore ai 16 Kg e negli adulti, del dolore acuto da moderato a severo che può essere trattato in modo adeguato solo con analgesici oppioidi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

L'uso di Palexia nei bambini è limitato all'ambiente ospedaliero in cui sono disponibili adeguate apparecchiature per il supporto respiratorio.

Il regime posologico va personalizzato in funzione dell'intensità del dolore che viene trattato, delle terapie precedenti e delle possibilità di monitorare il paziente.

Adulti

I pazienti devono iniziare il trattamento con dosi singole di 50 mg di tapentadolo soluzione orale, somministrate ogni 4-6 ore. Dosi iniziali più elevate possono essere necessarie tenendo in considerazione l'intensità del dolore e le precedenti terapie analgesiche.

Il primo giorno di trattamento è possibile assumere una dose aggiuntiva dopo un'ora dalla precedente assunzione, nel caso in cui il controllo del dolore non sia stato raggiunto. La dose va titolata, su base individuale, ad un livello che produca un'analgesia adeguata e riduca al minimo gli effetti indesiderati, sotto la stretta supervisione del medico prescrittore.

Dosi totali giornaliere superiori a 700 mg durante il primo giorno di terapia e superiori a 600 mg come dose di mantenimento, non sono state studiate e per tale ragione non sono raccomandate.

Tabella posologica di Palexia **20 mg/ml** soluzione orale

dose singola di tapentadolo prescritta	Volume (ml) da somministrare
25 mg	1,25 ml
50 mg	2,5 ml
75 mg	3,75 ml
100 mg	5 ml

Durata del trattamento

La soluzione orale è indicata per le situazioni di dolore acuto. Nel caso si preveda o si renda necessario, un trattamento a più lungo termine negli adulti e si è ottenuto un effettivo sollievo dal dolore in assenza di effetti indesiderati intollerabili con Palexia, occorre valutare la possibilità di passare alla terapia con Palexia compresse a rilascio prolungato. Come per tutti i trattamenti sintomatici, l'uso continuato di tapentadolo deve essere valutato caso per caso.

Interruzione del trattamento

In seguito a improvvisa interruzione del trattamento con tapentadolo, possono verificarsi sintomi di astinenza (vedere paragrafo 4.8). Qualora un paziente non richieda più la terapia con tapentadolo, è consigliabile ridurre la dose in maniera graduale al fine di prevenire la comparsa di sintomi di astinenza.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

Nei pazienti con danno renale lieve o moderato non occorre modificare il dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

Con Palexia non sono disponibili studi di efficacia, controllati, in pazienti con grave insufficienza renale, pertanto l'utilizzo del farmaco in questa popolazione non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4. e 5.2)

Insufficienza epatica

Nei pazienti con danno epatico lieve non occorre modificare la dose (si veda paragrafo 5.2).

Palexia va usato con cautela nei pazienti che presentano danno epatico moderato. In questi pazienti il trattamento va iniziato con 25 mg di tapentadolo soluzione orale e somministrato con frequenza non superiore a una volta ogni 8 ore. All'inizio della terapia una dose giornaliera superiore a 150 mg di tapentadolo non è raccomandata. Ulteriori trattamenti devono rispecchiare il mantenimento dell'analgesia con tollerabilità accettabile riducendo o allungando gli intervalli fra le dosi (vedere paragrafi 4.4. e 5.2)

Palexia non è stato studiato nei pazienti con danno epatico severo; pertanto l'utilizzo non è raccomandato in tale popolazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Pazienti anziani (soggetti di età pari o superiore ai 65 anni)

In generale, nei pazienti anziani non è richiesto un adattamento della dose; tuttavia, dato che gli anziani sono più soggetti ad una riduzione della funzionalità renale ed epatica, occorre essere cauti nel selezionare il dosaggio raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Popolazione pediatrica

Le dosi raccomandate per i bambini variano in relazione all'età e al peso corporeo.

Nei bambini e negli adolescenti dai 2 anni d'età fino a meno di 18 anni, la dose singola raccomandata è di 1,25 mg per Kg di peso corporeo ogni 4 ore.

La dose massima giornaliera è 7,5 mg per Kg di peso corporeo (\approx 6 x dose singola).

La dose massima per bambini ed adolescenti con un alto IMC (Indice di Massa Corporea) non deve superare la dose massima calcolata per un peso corporeo al 97,5 percentile per l'età corrispondente.

Successive riduzioni del dosaggio possono essere prese in considerazione con la riduzione dell'intensità del dolore acuto.

Dosi raccomandate per bambini con peso corporeo superiore ai 16 Kg (Palexia 20 mg/ml soluzione orale)

da 2 anni a meno di 18 anni peso corporeo superiore a 16 kg			
1.25 mg/kg ogni 4 ore			
Palexia 20mg/ml soluzione orale (utilizzare la siringa dosatrice da 5 ml annessa)			
kg (peso corporeo)	ml (Dose Volume)	kg (peso corporeo)	ml (Dose Volume)
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	\geq 80.0	5.0
48.0 - 49.5	3.0		

Palexia 20 mg/ml non è raccomandato per l'uso in bambini con peso corporeo inferiore o uguale a 16 Kg a causa della elevata concentrazione di tapentadolo

La sicurezza e l'efficacia di Palexia in bambini di età inferiore ai 2 anni non è stata stabilita. I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 5.1 e 5.2 ma non possono essere fatte raccomandazioni sulla posologia nei bambini al di sotto dei 2 anni d'età.

Durata del trattamento

La soluzione orale è indicata per le situazioni di dolore acuto. Come per tutti i trattamenti sintomatici, l'uso continuato di tapentadolo deve essere valutato su base continuativa. Nei bambini la durata del trattamento non deve superare i 3 giorni in quanto non sono ancora disponibili dati di sicurezza ed efficacia per trattamenti più prolungati.

Interruzione del trattamento

In seguito ad improvvisa interruzione del trattamento con tapentadolo, possono verificarsi sintomi di astinenza (vedere paragrafo 4.8). Qualora un paziente non richieda più la terapia con tapentadolo, è consigliabile ridurre la dose in maniera graduale al fine di prevenire la comparsa di sintomi di astinenza.

Insufficienza renale

Palexia non è stato studiato in bambini ed adolescenti con insufficienza renale, pertanto non è raccomandato l'uso in questa popolazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Insufficienza epatica

Palexia non è stato studiato in bambini ed adolescenti con insufficienza epatica, pertanto non è raccomandato l'uso in questa popolazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Modo di somministrazione

Palexia è per uso orale.

Palexia può essere assunto con o senza cibo.

Palexia può essere assunto sia come tale sia diluito in acqua o in liquidi non alcolici. Nella confezione è inserita una siringa dosatrice, munita di un adattatore, da utilizzare per prelevare dal flacone l'esatta quantità di farmaco corrispondente alla singola dose prescritta di tapentadolo.

Palexia può essere somministrato tramite tubo nasogastrico in poliuretano, silicone o polivinil cloruro (questi materiali sono stati testati ed hanno dimostrato di non avere interferenze o effetti di degradazione su tapentadolo).

4.3 Controindicazioni

Palexia è controindicato

- nei pazienti con ipersensibilità al tapentadolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- nelle situazioni in cui sono controindicate molecole con attività agonista sui recettori μ -oppioidi, come pazienti con significativa depressione respiratoria (in condizioni di non monitoraggio o in assenza di apparecchiature per la rianimazione), e in pazienti con asma bronchiale acuta o grave o ipercapnia
- in pazienti in cui è presente o si sospetti l'ileo paralitico
- nei pazienti con intossicazione acuta da alcol, ipnotici, sostanze analgesiche ad azione centrale o sostanze attive psicotrope (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Potenziale di abuso e tolleranza/ dipendenza

Palexia ha un potenziale di abuso e dipendenza. Tale evenienza va presa in considerazione nel prescrivere o dispensare Palexia in situazioni nelle quali insorgano preoccupazioni circa un aumentato rischio di uso improprio, abuso, dipendenza psichica o uso non terapeutico.

Tutti i pazienti trattati con farmaci che presentino attività agonista dei recettori μ -oppioidi vanno monitorati con attenzione per l'eventuale comparsa di segni di abuso e di dipendenza psichica.

Rischi derivanti dall'uso concomitante di farmaci ad azione sedativa come benzodiazepine e sostanze correlate

L'uso concomitante di Palexia e farmaci ad azione sedativa come le benzodiazepine, o sostanze correlate, può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di questi farmaci ad azione sedativa deve essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili alternative terapeutiche. Se si decide di prescrivere Palexia insieme a farmaci sedativi, si deve prendere in considerazione la riduzione di dosaggio di uno o di entrambi i farmaci e la durata della terapia concomitante deve essere la più breve possibile.

I pazienti devono essere strettamente monitorati per la comparsa di segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. Pertanto si raccomanda fortemente di informare i pazienti e chi li assiste che devono prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Depressione respiratoria

A dosi elevate o nei pazienti sensibili agli agonisti del recettore μ -oppioidi, Palexia può indurre depressione respiratoria dose correlata; per questo motivo, nei pazienti con disturbi della funzione respiratoria, occorre usare cautela nel somministrare Palexia. È necessario prendere in considerazione degli analgesici alternativi, non agonisti dei recettori μ , e, in tali pazienti, Palexia va impiegato solo sotto attenta supervisione medica e alla più bassa dose efficace. In caso si manifesti depressione respiratoria, questa va trattata come una qualsiasi depressione respiratoria indotta da agonisti dei recettori μ -oppioidi (vedere paragrafo 4.9).

Lesioni craniche e pressione intracranica aumentata

Palexia non va usato nei pazienti che possono essere particolarmente suscettibili agli effetti intracranici dell'accumulo del biossido di carbonio, come ad esempio coloro i quali presentano evidenze di aumento della pressione intracranica, alterazioni dello stato di coscienza o coma. Gli analgesici con attività di agonisti sui recettori μ -oppioidi possono mascherare il decorso clinico dei pazienti con lesioni craniche. Occorre cautela nell'impiegare Palexia in pazienti con lesioni craniche o tumore encefalico.

Convulsioni

Nei pazienti soggetti a convulsioni Palexia non è stato sottoposto a una valutazione sistematica, e tali soggetti sono stati esclusi dalle sperimentazioni cliniche. Tuttavia, come nel caso di altri analgesici dotati di attività agonista sui recettori μ -oppioidi, Palexia non è raccomandato per pazienti con anamnesi di convulsioni o a rischio di convulsioni. Inoltre, Palexia può aumentare il rischio di convulsioni nei pazienti in terapia con farmaci che abbassano la soglia convulsivogena (vedere paragrafo 4.5).

Insufficienza renale

Palexia non è stato studiato nel corso di sperimentazioni controllate di efficacia in pazienti con grave insufficienza renale, pertanto non è raccomandato l'uso in questa popolazione (vedere paragrafo 4.2 e 5.2).

Insufficienza epatica

Soggetti con lieve o moderata insufficienza epatica, presentano un aumento da 2 a 4.5 volte della concentrazione ematica rispetto a soggetti con funzione epatica normale.

Palexia va usato con attenzione nei pazienti con insufficienza epatica moderata (vedere paragrafo 4.2 e 5.2), specialmente all'inizio del trattamento.

Palexia non è stato studiato nei pazienti con grave insufficienza epatica perciò in questa popolazione se ne sconsiglia l'utilizzo (vedere i paragrafi 4.2 and 5.2).

Uso nelle malattie pancreatiche/del tratto biliare

I farmaci con attività di agonista sui recettori μ -oppiacei possono indurre spasmo dello sfintere di Oddi. Palexia deve essere utilizzato con cautela in pazienti con disturbi del tratto biliare, pancreatite acuta inclusa.

Disturbi della respirazione correlati al sonno

Gli oppioidi possono causare disturbi della respirazione correlati al sonno, tra cui apnea centrale nel sonno (*Central Sleep Apnea*, CSA) e ipossiemia correlata al sonno. L'uso di oppioidi aumenta il rischio di CSA in modo dose-dipendente. Nei pazienti che presentano CSA, prendere in considerazione la riduzione del dosaggio totale di oppioidi.

Oppioidi con azione mista agonista/antagonista

Occorre cautela nell'utilizzare Palexia con farmaci agonisti/antagonisti dei recettori μ -oppioidi (come pentazocina, nalbufina) od agonisti parziali dei recettori μ -oppioidi (come buprenorfina). In pazienti trattati con buprenorfina per il trattamento della dipendenza da oppioidi, occorre prendere in considerazione trattamenti alternativi (come la sospensione temporanea della buprenorfina), nel caso in cui la somministrazione di μ -agonisti completi (come tapentadolo) sia necessaria in condizione di dolore acuto. Con l'uso concomitante di buprenorfina, è stata segnalata una richiesta di dosaggi più alti del farmaco agonista completo dei recettori μ -oppioidi e pertanto, in questa situazione, è necessario uno stretto monitoraggio degli eventi avversi come la depressione respiratoria.

Palexia 20 mg/ml contiene sodio benzoato, glicole propilenico e sodio

Questo medicinale contiene 5,9 mg di sodio benzoato in 5 ml di soluzione (dose singola massima) equivalente a 1,18 mg/ml. Il sale benzoato può aumentare l'ittero (ingiallimento della pelle e degli occhi) nei neonati (fino a 4 settimane di età).

Questo medicinale contiene 10 mg di glicole propilenico in 5 ml (dose singola massima) equivalente a 2,0 mg/ml.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per dose singola massima, cioè essenzialmente "senza sodio".

Popolazione pediatrica

Le medesime avvertenze e precauzioni sono valide anche per l'uso di Palexia nei bambini, con le seguenti ulteriori considerazioni:

Palexia non è stato studiato in bambini e adolescenti con insufficienza renale o epatica, pertanto il suo uso in queste popolazioni non è raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Palexia non è raccomandato per bambini di età inferiore a 2 anni (vedere paragrafo 4.1).

Palexia non è raccomandato per bambini di peso corporeo pari o inferiore a 16 Kg (vedere paragrafo 4.2).

Palexia non è stato sistematicamente valutato nei bambini e negli adolescenti affetti da obesità, pertanto i pazienti pediatrici con obesità devono essere attentamente monitorati e non si deve superare la dose massima raccomandata per l'età.

Palexia è indicato per il trattamento del dolore acuto e pertanto è stato studiato nel trattamento a breve termine. Non ci sono dati di sicurezza a lungo termine in bambini (per esempio sulla crescita o lo sviluppo).

4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

Farmaci sedativi come benzodiazepine e sostanze correlate

L'uso concomitante di oppioidi con farmaci ad azione sedativa come le benzodiazepine o altri farmaci ad azione depressiva sul SNC e sulla respirazione (altri oppioidi, antitosse o trattamenti sostitutivi, barbiturici, antipsicotici, H1-antistaminici, alcol) aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC. Pertanto, ove si contempi una terapia combinata con Palexia e una sostanza ad azione depressiva sul SNC o sull'apparato respiratorio, occorre prendere in considerazione la riduzione della dose di uno o di entrambi i farmaci e la durata del trattamento concomitante deve essere limitata (vedere paragrafo 4.4).

Oppioidi con azione mista agonista/antagonista

Occorre cautela nell'associare Palexia con farmaci agonisti/antagonisti dei recettori μ -oppioidi (come pentazocina, nalbufina) o agonisti parziali dei recettori μ -oppioidi (come buprenorfina) (vedere paragrafo 4.4.).

Palexia può indurre convulsioni ed aumentare il potenziale convulsivogeno degli inibitori del re-uptake della serotonina (SSRIs), degli inibitori del re-uptake della serotonina-noradrenalina (SNRIs), degli antidepressivi triciclici, degli antipsicotici e di altri farmaci che abbassano la soglia convulsivogena.

In pazienti adulti sono stati riportati casi di sindrome serotoninergica in connessione temporale all'utilizzo di Palexia in combinazione con farmaci serotoninergici come gli inibitori del re-uptake della serotonina (SSRIs), inibitori del re-uptake della serotonina-noradrenalina (SNRIs) e antidepressivi triciclici. La sindrome serotoninergica è probabile quando si osserva una delle condizioni seguenti:

- mioclono spontaneo
- clono inducibile o oculare con agitazione o diaforesi
- tremori e iperriflessia
- ipertonia e temperatura corporea $>38^{\circ}\text{C}$ e clono oculare inducibile.

La sospensione del farmaco serotoninergico porta, in genere, ad un rapido miglioramento della sintomatologia. Il trattamento dipende dalla natura ed alla gravità dei sintomi.

La principale via di metabolizzazione di tapentadolo è la coniugazione con acido glucuronico, attraverso l'enzima uridina difosfato glucuroniltransferase (UGT), principalmente le isoforme UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7. Quindi la somministrazione concomitante con potenti inibitori di questi isoenzimi (come ketoconazolo, fluconazolo, acido meclofenamico) può portare ad un aumento dell'esposizione sistemica al tapentadolo (vedere paragrafo 5.2).

Dato che la principale via di eliminazione è la coniugazione con acido glucuronico, il potenziale di interazioni è basso negli adulti.

Inoltre tapentadolo, in vitro, non ha indotto o inibito nessuno dei principali enzimi CYP, incluso CYP3A4.

Nei pazienti in trattamento con tapentadolo occorre cautela quando si inizia o si termina la somministrazione contemporanea di farmaci forti induttori enzimatici [come rifampicina, fenobarbital, erba di San Giovanni (iperico perforato)] in quanto si potrebbe verificare, rispettivamente, una riduzione dell'efficacia e rischio di effetti indesiderati.

Il trattamento con Palexia va evitato nei pazienti che stanno assumendo inibitori della monoammina ossidasi (MAO) o che li hanno assunti negli ultimi 14 giorni, a causa dei potenziali effetti additivi sulle concentrazioni sinaptiche di noradrenalina, che possono determinare eventi avversi cardiovascolari come ad esempio crisi ipertensive.

Popolazione pediatrica

Dato che la principale via di eliminazione è la coniugazione con acido glucuronico, il potenziale di interazioni è basso nei bambini oltre i 5 mesi di vita (vedere paragrafo 4.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati sull'utilizzo nelle donne in gravidanza sono molto limitati.

Studi effettuati sugli animali non hanno evidenziato effetti teratogeni; tuttavia, ritardo nello sviluppo ed embriotossicità sono stati osservati a dosi farmacologicamente eccessive (effetti sul SNC correlati all'attività μ -oppioide collegati a dosaggi superiori al range terapeutico). Effetti sullo sviluppo post-natale sono stati riportati a dosi tossiche per le madri (vedere paragrafo 5.3).

In gravidanza, Palexia va usato solo nel caso in cui il potenziale beneficio giustifichi il possibile rischio per il feto.

L'uso materno a lungo termine di oppioidi durante la gravidanza espone il feto al farmaco. Il neonato può sperimentare la conseguente sindrome da astinenza neonatale (NOWS). La sindrome da astinenza neonatale da oppioidi può essere pericolosa per la vita se non riconosciuta e trattata. Un antidoto per il neonato deve essere prontamente disponibile.

Travaglio e parto

Negli esseri umani non si conosce l'effetto del tapentadolo sul travaglio e sul parto. L'uso di Palexia non è raccomandato immediatamente prima o durante il parto. A causa dell'attività di μ -agonista di tapentadolo, i neonati le cui madri hanno assunto tapentadolo vanno monitorati per la depressione respiratoria.

Allattamento

Non vi sono informazioni circa l'escrezione del tapentadolo nel latte materno umano. Da uno studio eseguito su cuccioli di ratto allattati da madri alle quali era stato somministrato tapentadolo si è concluso che quest'ultimo è escreto nel latte (vedere paragrafo 5.3). Per tale ragione, non è possibile escludere dei rischi anche per il lattante. Palexia non deve essere usato durante il periodo di allattamento con latte materno.

Fertilità

Non sono disponibili dati di PALEXIA sulla fertilità sull'uomo. In uno studio sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale precoce, non sono stati osservati effetti sui parametri riproduttivi nei ratti maschi o femmine (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Palexia può avere effetti marcati sulla capacità di guida e di impiego di macchinari, perché può influenzare in maniera negativa le funzioni del sistema nervoso centrale (vedere paragrafo 4.8). Ciò è da attendersi in particolare all'inizio del trattamento, ad ogni modifica del dosaggio così come in associazione all'uso di alcol o di tranquillanti (vedere paragrafo 4.4). I pazienti devono essere informati se sia loro permesso guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse al farmaco riferite dai pazienti adulti nel corso degli studi clinici controllati con placebo, condotti con Palexia sono state in prevalenza di entità lieve o moderata. Gli effetti indesiderati più frequenti hanno riguardato il tratto gastrointestinale e il sistema nervoso centrale (nausea, vomito, sonnolenza, capogiri, cefalea).

Le reazioni avverse più gravi sono sedazione, depressione respiratoria e reazioni allergiche.

La tabella sottostante riporta le reazioni avverse al farmaco identificate nel corso di studi clinici condotti negli adulti con un'altra formulazione a rilascio immediato di tapentadolo (Palexia compresse rivestite con film) e nella valutazione post-marketing negli adulti. Sono elencate per classe e frequenza. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$); molto rara ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

EFFETTI INDESIDERATI

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non noto
Disturbi del sistema immunitario				Ipersensibilità al farmaco *	

EFFETTI INDESIDERATI

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non noto
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Calo dell'appetito			
Disturbi psichiatrici		Ansia, stato confusionale, allucinazioni, disordini del sonno, sogni anomali.	Depressione, disorientamento, agitazione, nervosismo, inquietudine, euforia	Pensieri anomali	Delirio **
Patologie del sistema nervoso	Vertigini, sonnolenza, cefalea	Tremori	Disturbi dell'attenzione, compromissione della memoria, presincope, sedazione, atassia, disartria, ipoestesia, parestesie, contrazioni muscolari involontarie	Convulsioni, riduzione del livello di coscienza. anomalie della coordinazione	
Patologie dell'occhio			Disturbi visivi		
Patologie cardiache			Aumento della frequenza cardiaca, palpitazioni	Diminuzione della frequenza cardiaca	
Patologie vascolari		Vampate di calore	Riduzione della pressione arteriosa		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Depressione respiratoria, riduzione della saturazione dell'ossigeno, dispnea		
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito	Stipsi, diarrea, dispepsia, secchezza delle fauci	Fastidio a livello addominale	Rallentamento dello svuotamento gastrico	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito, iperidrosi, rash	Orticaria		
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo		Spasmi muscolari	Senso di pesantezza		
Patologie renali e urinarie			Difficoltà della minzione, pollachiuria		

EFFETTI INDESIDERATI

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non noto
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, affaticamento, sensazione di variazione della temperatura corporea	Sindrome da astinenza, edema, sensazione di malessere, sensazione di ubriachezza, irritabilità, senso di rilassamento		
*Post-marketing: sono stati riportati rari eventi di angioedema, anafilassi e shock anafilattico **Sono stati osservati casi post-marketing di delirio in pazienti con ulteriori fattori di rischio come il cancro e l'età avanzata					

Studi clinici condotti con altre formulazioni a rilascio immediato di tapentadolo (Palexia compresse rivestite con film) con trattamento dei pazienti fino a 90 giorni hanno dimostrato un basso rischio di sviluppo di sintomi da astinenza in seguito a interruzioni improvvise, e generalmente sono stati classificati di lieve entità. In ogni caso i medici devono prestare attenzione all'insorgenza di eventuali sintomi da astinenza (vedere paragrafo 4.2) e conseguentemente trattare i pazienti in caso tali sintomi dovessero palesarsi.

Il rischio di ideazione suicidarie e di tentato suicidio è noto essere più elevato in pazienti con dolore cronico. Inoltre, sostanze con una pronunciata influenza sul sistema monoaminergico sono state associate ad un aumentato rischio di suicidio in pazienti sofferenti di depressione, specialmente all'inizio del trattamento. I dati derivati dagli studi clinici e dai rapporti di post-marketing, non rilevano un aumento del rischio con tapentadolo.

Popolazione pediatrica

La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini e negli adolescenti trattati con Palexia dovrebbero essere gli stessi degli adulti trattati con Palexia. Per nessuno dei sottogruppi di età esaminati sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza da studi pediatrici completati.

Non sono disponibili studi clinici sui sintomi di astinenza nei bambini trattati con tapentadolo formulazione a rilascio immediato, tuttavia i medici devono vigilare sui sintomi di astinenza dopo somministrazione ripetuta di tapentadolo e la sua interruzione improvvisa (vedere paragrafo 4.2).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Per quanto concerne il sovradosaggio di tapentadolo, le esperienze sull'uomo sono molto limitate. Dati preclinici suggeriscono che, in seguito a intossicazione con tapentadolo è da attendere l'insorgenza di sintomi analoghi a quelli causati da altri analgesici centrali con attività di agonista sui recettori μ -oppioidi. Da un punto di vista clinico questi sintomi comprendono: miosi, vomito, collasso

cardiovascolare, disordini dello stato di coscienza fino al coma, convulsioni e depressione respiratoria fino all'arresto respiratorio.

Gestione

La gestione del sovradosaggio deve essere incentrata sul trattamento dei sintomi conseguenti all'azione agonista sui recettori μ -oppioidi. Quando vi sia il sospetto di un sovradosaggio di tapentadolo, occorre in primo luogo garantire la pervietà delle vie aeree e istituire una ventilazione assistita o controllata.

Gli antagonisti puri dei recettori oppioidi, come il naloxone, rappresentano degli antidoti specifici per la depressione respiratoria dovuta a sovradosaggio di un oppioide. La depressione respiratoria conseguente a sovradosaggio può avere una durata superiore rispetto a quella dell'antagonista del recettore μ -oppiaceo. La somministrazione di un antagonista non costituisce un'alternativa al monitoraggio continuo delle vie aeree, della funzione respiratoria e della funzione cardiovascolare dopo sovradosaggio di un oppioide. Se la risposta agli antagonisti del recettore degli oppioidi è subottimale o soltanto di breve durata, è necessario somministrare un altro antagonista attenendosi alle istruzioni fornite dal produttore del farmaco.

La decontaminazione gastrointestinale può essere presa in considerazione per eliminare la sostanza attiva non assorbita. La decontaminazione gastrointestinale con carbone attivato o mediante lavanda gastrica deve essere presa in considerazione entro 2 ore dall'assunzione. Prima di tentare la decontaminazione gastrointestinale, però, bisogna prestare attenzione a garantire la pervietà delle vie aeree.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analgesici; oppioidi; altri oppioidi

Codice ATC: N02AX06

Tapentadolo è un potente analgesico che possiede un'attività agonista sui recettori oppioidi e di inibizione della ricaptazione della noradrenalina. Il tapentadolo esercita i propri effetti analgesici in modo diretto senza alcun metabolita farmacologicamente attivo.

Il tapentadolo ha dimostrato efficacia in modelli preclinici di dolore nocicettivo, neuropatico, viscerale e infiammatorio. L'efficacia di tapentadolo è stata valutata nel corso di studi clinici negli adulti effettuati con un'altra formulazione a rilascio immediato (compresse rivestite con film) su pazienti con dolore nocicettivo, incluso dolore post-operatorio di tipo ortopedico e addominale, così come nel dolore cronico dovuto ad osteoartrosi dell'anca o del ginocchio. In genere l'effetto analgesico di tapentadolo negli studi sul dolore nocicettivo negli adulti era simile a quello osservato con un oppiaceo forte di confronto.

Effetti sul sistema cardiovascolare: nel corso di uno specifico studio sugli effetti di tapentadolo sull'intervallo QT condotto nell'adulto, non si sono evidenziati effetti sull'intervallo QT dopo somministrazione di dosi multiple e oltre il dosaggio terapeutico di tapentadolo. Analogamente tapentadolo non ha mostrato effetti rilevanti sugli altri parametri ECG (frequenza cardiaca, intervallo PR, durata QRS, morfologia dell'onda T o dell'onda U).

Popolazione pediatrica

L'efficacia di tapentadolo soluzione orale, assunto per un massimo di 72 ore, è stata dimostrata in bambini e adolescenti (età compresa da 2 a meno di 18 anni), nel dolore post-operatorio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La biodisponibilità stimata tramite i valori di C_{max} e AUC e gli altri parametri farmacocinetici, dopo somministrazione di 100 mg di tapentadolo soluzione orale, erano simili ai valori raggiunti con le

compresse rivestite con film 100 mg (altra formulazione a rilascio immediato). Pertanto le informazioni sottostanti, basate su studi effettuati con le compresse rivestite con film, sono valide anche per la soluzione orale.

Assorbimento

Tapentadolo viene assorbito rapidamente e completamente dopo somministrazione orale di Palexia. La biodisponibilità media assoluta di tapentadolo dopo somministrazione in singola dose (a digiuno) di Palexia è del 32% circa per via di un esteso metabolismo di primo passaggio. Le concentrazioni sieriche massime di tapentadolo si osservano circa 1,25 ore dopo la somministrazione di compresse rivestite con film. In seguito a somministrazione di compresse rivestite con film è stato dimostrato un incremento dei valori di C_{max} e UC proporzionale alle dosi somministrate per tutto il range di dosi terapeutiche.

Uno studio multi dose (ogni 6 ore) con dosaggi da 75 a 175 mg di tapentadolo, somministrato come compresse rivestite con film, ha dimostrato un rapporto di accumulo compreso fra 1.4 e 1.7 per la molecola attiva e fra 1.7 e 2.0 per il principale metabolita tapentadolo-O-glucuronide, determinato dall'intervallo fra le dosi e l'emivita apparente di tapentadolo e del suo metabolita. Le concentrazioni sieriche di tapentadolo allo steady state vengono raggiunte al secondo giorno del regime di trattamento.

Effetto del cibo

Quando compresse rivestite con film sono state somministrate dopo una colazione ad alto contenuto di grassi e di calorie, l'AUC e la C_{max} aumentavano, rispettivamente, del 25% e del 16%. Il T_{max} della concentrazione plasmatica era ritardato di 1,5 ore in queste condizioni. Basandosi sui dati di efficacia ottenuti durante gli studi di fase II/III, l'effetto del cibo non sembra avere rilevanza clinica. Palexia può essere assunto sia a stomaco pieno che a digiuno.

Distribuzione

Il tapentadolo è ampiamente distribuito in tutto l'organismo. Dopo somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione (V_z) per il tapentadolo è 540 +/- 98 l. Il legame con le proteine plasmatiche è basso, circa il 20%, principalmente legato all'albumina.

Metabolismo

Circa il 97% della molecola viene metabolizzato. La via principale di metabolismo del tapentadolo è la coniugazione con acido glucuronico con produzione di glucuronidi. In seguito a somministrazione orale, circa il 70% della dose è escreto nelle urine come forme coniugate (55% di glucuronide e 15% di solfato di tapentadolo). L'enzima primario implicato nella glucuronidazione è l'uridina difosfato glucuroniltrasferasi (UGT) (in prevalenza le isoforme UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7). Un totale pari al 3% della sostanza attiva è escreto nelle urine come farmaco inalterato. Il tapentadolo è inoltre metabolizzato a N-desmetiltapentadolo (13%) da CYP2C9 e CYP2C19, e a idrossitapentadolo (2%) da CYP2D6, che vengono ulteriormente metabolizzati per coniugazione; perciò il metabolismo della sostanza attiva mediato dal sistema del citocromo P450 ha un'importanza minore rispetto alla glucuronidazione.

Nessuno dei metaboliti contribuisce all'attività analgesica.

Eliminazione

L'escrezione del tapentadolo e dei suoi metaboliti avviene quasi esclusivamente (99%) per via renale. La clearance totale è di 1530 +/- 177 ml/min dopo somministrazione endovenosa.

Popolazioni particolari

Pazienti anziani

In uno studio clinico condotto su soggetti anziani (65-78 anni di età), l'esposizione media (AUC) al tapentadolo è risultata simile a quella di giovani adulti (19-43 anni di età), con una C_{max} media inferiore del 16% osservata nel gruppo degli anziani rispetto ai giovani adulti.

Insufficienza renale

L'AUC e la C_{max} del tapentadolo sono risultati simili in soggetti con gradi variabili di funzionalità renale (da normale fino a molto compromessa). All'aumentare del livello di insufficienza renale è stato osservato un aumento dell'esposizione al tapentadolo-O-glucuronide. Nei soggetti con danno renale lieve, moderato e severo, le AUC del tapentadolo-O-glucuronide sono, rispettivamente, 1,5, 2,5 e 5,5 volte superiori rispetto a quelle che si rilevano in soggetti con funzione renale nella norma.

Insufficienza epatica

La somministrazione di tapentadolo ha comportato concentrazioni ematiche più elevate nei soggetti con funzione epatica compromessa rispetto agli individui con funzionalità epatica normale. In caso di insufficienza epatica lieve o moderata rispetto a soggetti con funzionalità nella norma il rapporto dei parametri farmacocinetici del tapentadolo, era rispettivamente 1,7 e 4,2 per l'AUC, e 1,4 e 2,5 per la C_{max} e rispettivamente 1,2 e 1,4 per il $t_{1/2}$. Le percentuali di tapentadolo-O-glucuronide sono risultate inferiori nei soggetti con compromissione epatica più accentuata.

Interazioni farmacocinetiche

Il tapentadolo viene metabolizzato prevalentemente tramite glucuronidazione e solo una piccola quota è metabolizzata attraverso vie ossidative.

Dato che la glucuronidazione è un sistema ad alta capacità/bassa affinità, che non si satura facilmente anche in corso di malattia, e dal momento che le concentrazioni terapeutiche delle sostanze attive sono in generale ben al di sotto di quelle che occorrono per una potenziale inibizione della glucuronidazione, è poco probabile che si verifichino interazioni clinicamente rilevanti conseguenti alla glucuronidazione. In diversi studi di interazione con paracetamolo, naproxene, acido acetilsalicilico e probenecid, è stata valutata una eventuale interferenza di queste molecole sulla glucuronidazione del tapentadolo.

Gli studi con naproxene (500 mg due volte al giorno per 2 giorni) e probenecid (500 mg due volte al giorno per 2 giorni) hanno evidenziato incrementi dell'AUC del tapentadolo pari, rispettivamente, al 17% e al 57%. Nel complesso, in questi studi non è stato osservato alcun effetto clinicamente rilevante sulle concentrazioni sieriche di tapentadolo.

Oltre a ciò, sono stati condotti studi di interazione di tapentadolo con metoclopramide e omeprazolo al fine di valutare i possibili effetti di queste molecole sull'assorbimento di tapentadolo, ma anche queste ricerche non hanno mostrato effetti clinicamente rilevanti sulle concentrazioni sieriche di tapentadolo.

Studi *in vitro* non hanno rivelato alcuna capacità del tapentadolo di inibire o indurre gli enzimi del citocromo P450; pertanto, è improbabile che si manifestino interazioni clinicamente rilevanti mediate dal sistema.

Il legame del tapentadolo alle proteine plasmatiche è basso (approssimativamente il 20%); per tale ragione, la probabilità di interazioni farmacocinetiche tra farmaci dovuta allo spiazzamento è bassa.

Popolazione pediatrica

Assorbimento

Nella popolazione pediatrica le concentrazioni massime sieriche sono state osservate in tempi simili a quelli degli adulti, senza modifiche legate all'età.

Effetti sul cibo

Uno specifico studio sugli effetti del cibo non è stato effettuato in bambini e adolescenti. Nello studio di fase III condotto in bambini e adolescenti, la soluzione orale di tapentadolo è stata somministrata indipendentemente dall'assunzione di cibo.

Sulla base dei dati di efficacia ottenuti durante lo studio di fase III in bambini e adolescenti, l'effetto del cibo non sembra essere di rilevanza clinica. Palexia può essere somministrato con o senza cibo.

Distribuzione

Il volume di distribuzione per fascia d'età nei bambini dopo somministrazione orale di tapentadolo, derivato dal modello farmacocinetico di popolazione (Pop PK), è riportato nella seguente tabella:

Fascia d'età	Volume apparente di distribuzione (V/F) dopo somministrazione orale (L) Media +/- ES
Da 12 anni a meno di 18 anni	923 +/- 36
Da 6 anni a meno di 12 anni	534 +/- 25
Da 2 anni a meno di 6 anni	276 +/- 17

Parametri basati su un nuovo modello combinato

Metabolismo

Nell'uomo dal 5° mese in poi, il metabolismo del tapentadolo è esteso.

Eliminazione

Nella popolazione pediatrica la clearance di tapentadolo dopo somministrazione orale e derivata dai modelli Pop PK per le diverse fasce d'età è presentata nella tabella sottostante.

Fascia d'età	Clearance apparente di tapentadolo (CL/F) dopo somministrazione orale (L/h) Media +/- DS
Da 12 anni a meno di 18 anni	212 +/- 7
Da 6 anni a meno di 12 anni	149 +/- 7
Da 2 anni a meno di 6 anni	80 +/- 5

Parametri basati su un nuovo modello combinato

Popolazioni speciali

Insufficienza renale ed epatica

Palexia non è stato studiato in bambini ed adolescenti con insufficienza renale o epatica.

Interazioni farmacocinetiche

Non sono stati effettuati studi specifici di interazione fra farmaci in bambini e adolescenti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Al test di Ames, il tapentadolo non è risultato genotossico sui batteri. Riscontri ambigui sono stati osservati in un test di aberrazione cromosomica *in vitro*, ma quando questo è stato ripetuto i risultati sono stati chiaramente negativi. Usando i due *endpoint* dell'aberrazione cromosomica e della sintesi non programmata di DNA, il tapentadolo, analizzato fino alla massima dose tollerata, non è risultato genotossico *in vivo*. Gli studi a lungo termine sugli animali non hanno identificato rischi di potenziale carcinogenico relativi all'uomo.

Nei ratti il tapentadolo non presentava alcuna influenza sulla fertilità maschile o femminile, ma ad alte dosi ha ridotto la sopravvivenza *in utero*. Non è noto se ciò sia mediato per via maschile o femminile. Tapentadolo ha dimostrato di non avere effetti teratogeni nei ratti e nei conigli dopo esposizione endovenosa e sottocutanea. Tuttavia, sono stati osservati ritardo dello sviluppo e tossicità embrionale a seguito di somministrazione di dosi che portavano ad effetti farmacologici esagerati (effetti

sull'attività μ -oppioide a livello del SNC collegati a dosaggi superiori al range terapeutico). Dopo somministrazione endovenosa nei ratti, è stata notata una riduzione della sopravvivenza *in utero*. Il tapentadolo induceva un aumento della mortalità dei neonati F₁ che subivano un'esposizione diretta attraverso il latte tra i giorni 1 e 4 dopo il parto già a dosaggi che non provocavano tossicità materna. Non vi era alcun effetto neurocomportamentale.

L'escrezione nel latte materno è stata studiata in cuccioli di ratto allattati da madri trattate con tapentadolo: i neonati erano esposti in maniera dose-dipendente al tapentadolo e al tapentadolo O-glucuronide. Se ne conclude che il tapentadolo viene escreto nel latte.

Ratti giovani sono stati trattati dal giorno post-natale 6 al giorno post-natale 90, coprendo il periodo di sviluppo corrispondente alla prima infanzia, all'infanzia e all'adolescenza nell'uomo. Durante i primi 3 giorni di trattamento si è osservata una incidenza numericamente maggiore della mortalità a dosi ≥ 25 mg/kg/die con esposizione plasmatica di tapentadolo a valori di LOAEL simili all'esposizione plasmatica clinicamente prevista nei bambini. Tapentadolo è stato ben tollerato nei cuccioli oltre i 10 giorni di vita. Non sono stati riscontrati segni clinici correlati al trattamento, effetti sul peso, consumo di cibo, pre-svezzamento o sviluppo riproduttivo, crescita delle ossa lunghe, attività motoria, comportamento o apprendimento e memoria. Il peso degli organi e la valutazione macro o microscopica hanno mostrato l'assenza di modifiche legate al trattamento. Tapentadolo non ha influenzato lo sviluppo sessuale l'accoppiamento ed i parametri della gravidanza negli animali trattati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

sodio benzoato (E 211),
acido citrico monoidrato,
sucralosio (E 955),
aroma lampone, contenente glicole propilenico (E 1520),
sodio idrossido (per aggiustare il pH),
acqua purificata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinenti

6.3 Periodo di validità

5 anni

Dopo la prima apertura del flacone, la soluzione deve essere utilizzata entro 6 settimane.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flacone chiuso: questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.
Dopo la prima apertura: conservare il flacone in posizione verticale

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE), saldato con un foglio di alluminio e chiuso con tappo in polietilene ad alta densità (HDPE)/polipropilene (PP), con chiusura di sicurezza a prova di bambino. Ogni flacone di soluzione orale è munito di siringa dosatrice ed un adattatore.

Palexia 20 mg/ml - la scala della siringa dosatrice da 5 ml è suddivisa in intervalli di 0,1 ml. Inoltre la scala di destra mostra la dose singola per adulti.

Palexia 20 mg/ml - Flaconi da 100 e 200 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Per altro tipo di manipolazione vedere paragrafo 4.2.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GRÜNENTHAL ITALIA S.r.l. via Vittor Pisani, 16 - 20124 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 041571023 - "20 mg/ml soluzione orale" 1 flacone in HDPE da 100 ml con chiusura a prova di bambino e siringa dosatrice con adattatore

AIC n. 041571035 - "20 mg/ml soluzione orale" 1 flacone in HDPE da 200 ml con chiusura a prova di bambino e siringa dosatrice con adattatore

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

02 Dicembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO