**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

# 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PALEXIA 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

PALEXIA 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

PALEXIA 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

# 2. ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg ταπενταδόλης (ως υδροχλωρική).

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 75 mg ταπενταδόλης (ως υδροχλωρική).

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg ταπενταδόλης (ως υδροχλωρική).

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Το PALEXIA 50 mg περιέχει 24,74 mg λακτόζης.

Το PALEXIA 75 mg περιέχει 37,11 mg λακτόζης.

Το PALEXIA 100 mg περιέχει 49,48 mg λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

# 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

[50 mg]: Στρογγυλά επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία λευκού χρώματος και διαμέτρου 7 mm, με το λογότυπο Grünenthal στη μία πλευρά και το «Η6» στην άλλη πλευρά.

[75 mg]: Στρογγυλά επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ανοιχτού κίτρινου χρώματος και διαμέτρου 8 mm, με το λογότυπο Grünenthal στη μία πλευρά και το «Η7» στην άλλη πλευρά.

[100 mg]: Στρογγυλά επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ανοιχτού ροζ χρώματος και διαμέτρου 9 mm, με το λογότυπο Grünenthal στη μία πλευρά και το «Η8» στην άλλη πλευρά.

# 4. κλινικεσ πληροφοριεσ

## 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το PALEXIA ενδείκνυται για την ανακούφιση του μέτριου έως σοβαρού οξέος πόνου σε ενήλικες, που μπορεί να αντιμετωπιστεί ικανοποιητικά μόνο με οπιοειδή αναλγητικά.

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το δοσολογικό σχήμα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τη σοβαρότητα του πόνου προς θεραπεία, την προηγούμενη θεραπευτική εμπειρία και τη δυνατότητα παρακολούθησης του ασθενούς.

Οι ασθενείς πρέπει να ξεκινήσουν θεραπεία με μονές δόσεις 50 mg ταπενταδόλης ως επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο που χορηγείται κάθε 4 έως 6 ώρες. Μπορεί να χρειαστούν υψηλότερες δόσεις έναρξης ανάλογα με την ένταση του πόνου και το προηγούμενο ιστορικό απαιτήσεων αναλγησίας του ασθενούς.

Κατά την πρώτη μέρα της χορήγησης, μπορεί να ληφθεί επιπλέον δόση σε διάστημα μίας ώρας μετά από την αρχική δόση, αν δεν επιτευχθεί έλεγχος του πόνου. Η δόση πρέπει να τιτλοποιείται στη συνέχεια σε ατομική βάση σε επίπεδο που να παρέχει επαρκή αναλγησία και ελαχιστοποιεί τις ανεπιθύμητες επιδράσεις κάτω από τη στενή επίβλεψη του γιατρού που χορηγεί το φάρμακο.

Δεν έχουν μελετηθεί και επομένως δεν συνιστώνται ημερήσιες δόσεις μεγαλύτερες από 700 mg ταπενταδόλης κατά την πρώτη ημέρα της θεραπείας και ημερήσιες δόσεις συντήρησης μεγαλύτερες από 600 mg ταπενταδόλης.

*Διάρκεια της θεραπείας*

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία προορίζονται για καταστάσεις οξέος πόνου. Εάν αναμένεται ή εάν υπάρξει ανάγκη για θεραπεία μεγαλύτερης διάρκειας και έχει επιτευχθεί αποτελεσματική ανακούφιση του πόνου χωρίς την παρουσία μη ανεκτών ανεπιθύμητων ενεργειών με το PALEXIA, η πιθανότητα αλλαγής του ασθενούς σε θεραπεία με δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης PALEXIA retard πρέπει να ληφθεί υπόψη. Όπως συμβαίνει με όλες τις άλλες συμπτωματικές θεραπείες, η συνεχιζόμενη χρήση της ταπενταδόλης πρέπει να αξιολογείται σε συνεχή βάση.

*Διακοπή της θεραπείας*

Μετά από την απότομη διακοπή της θεραπείας με ταπενταδόλη θα μπορούσαν να εμφανιστούν συμπτώματα απόσυρσης (βλέπε παράγραφο 4.8).Όταν ο ασθενής δεν χρειάζεται πλέον θεραπεία με ταπενταδόλη, συνιστάται η σταδιακή μείωση της δόσης ώστε να προληφθούν τα συμπτώματα της απόσυρσης.

*Νεφρική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Το PALEXIA δεν έχει μελετηθεί σε ελεγχόμενες μελέτες αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Επομένως, δεν συνιστάται η χρήση του σε αυτό τον πληθυσμό (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

*Ηπατική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλέπε παράγραφο 5.2).

Το PALEXIA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.Η θεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να ξεκινήσει με τη χαμηλότερη διαθέσιμη περιεκτικότητα, δηλ. με 50 mg ταπενταδόλης ως επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, και δεν πρέπει να χορηγείται συχνότερα από μία φορά κάθε 8 ώρες. Κατά την έναρξη της θεραπείας, δεν συνιστάται ημερήσια δόση μεγαλύτερη από τα 150 mg ταπενταδόλης ως επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο. Η περαιτέρω θεραπεία πρέπει να αντανακλά τη διατήρηση της αναλγησίας με αποδεκτή ανεκτικότητα, η οποία θα επιτευχθεί μέσω είτε συντόμευσης είτε επιμήκυνσης του δοσολογικού διαστήματος (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Το PALEXIA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Επομένως, δεν συνιστάται η χρήση του σε αυτό τον πληθυσμό (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

*Ηλικιωμένοι (άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών)*

Σε γενικές γραμμές, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους. Παρόλα αυτά, καθώς οι ηλικιωμένοι είναι πιθανότερο να έχουν μειωμένη νεφρική και ηπατική λειτουργία, πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την επιλογή της δόσης σύμφωνα με τις συστάσεις (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του PALEXIA σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Επομένως, το PALEXIA δεν συνιστάται για χρήση σε αυτό τον πληθυσμό.

**Τρόπος χορήγησης**

Το PALEXIA πρέπει να λαμβάνεται με επαρκή ποσότητα υγρού. Το PALEXIA μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς φαγητό.

## 4.3 Αντενδείξεις

Το PALEXIA αντενδείκνυται

* σε ασθενείς με υπερευαισθησία στη ταπενταδόλη ή σε κάποιο από τα έκδοχα (αναφέρονται στην παράγραφο 6.1)
* σε καταστάσεις όπου αντενδείκνυνται δραστικές ουσίες με δράση αγωνιστή στον υποδοχέα mu οπιοειδών, δηλ. σε ασθενείς με σημαντική αναπνευστική καταστολή (σε συνθήκες μη παρακολούθησης ή απουσία εξοπλισμού καρδιοπνευμονικής ανάνηψης), και σε ασθενείς με οξύ ή σοβαρό βρογχικό άσθμα ή υπερκαπνία
* σε οποιονδήποτε ασθενή πάσχει ή υπάρχει υποψία ότι πάσχει από παραλυτικό ειλεό
* σε ασθενείς με οξεία δηλητηρίαση από οινόπνευμα, υπνωτικά, κεντρικώς δρώντα αναλγητικά ή ψυχοτρόπες δραστικές ουσίες (βλέπε παράγραφο 4.5).

## 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

*Πιθανότητα κατάχρησης και συνδρόμου εθισμού/εξάρτησης*

Το PALEXIA είναι πιθανό να οδηγήσει σε κατάχρηση και εξάρτηση. Το ενδεχόμενο αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη συνταγογράφηση ή διάθεση του PALEXIA σε περιπτώσεις όπου υπάρχει ανησυχία για αυξημένο κίνδυνο λανθασμένης χρήσης, κατάχρησης, εξάρτησης ή παρεκτροπής.

Όλοι οι ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με δραστικές ουσίες με δράση αγωνιστή στον υποδοχέα mu οπιοειδών πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία κατάχρησης και εξάρτησης.

*Αναπνευστική καταστολή*

Σε υψηλές δόσεις ή σε ασθενείς ευαίσθητους σε αγωνιστή των υποδοχέων mu των οπιοειδών, το PALEXIA μπορεί να οδηγήσει σε δοσοεξαρτώμενη αναπνευστική καταστολή. Επομένως, το PALEXIA πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με διαταραγμένη αναπνευστική λειτουργία. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο λήψης εναλλακτικών αναλγητικών χωρίς δράση αγωνιστή στον υποδοχέα mu οπιοειδών και το PALEXIA πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο κάτω από προσεκτική ιατρική περίθαλψη στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση σε αυτού του είδους τους ασθενείς. Αν εμφανιστεί αναπνευστική καταστολή, πρέπει να αντιμετωπιστεί ως οποιαδήποτε αναπνευστική καταστολή επαγόμενη από αγωνιστή των υποδοχέων mu των οπιοειδών (βλέπε παράγραφο 4.9).

*Τραυματισμός στην κεφαλή και αυξημένη ενδοκράνια πίεση*

Το PALEXIA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς που μπορεί να είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς σε ενδοκράνιες επιδράσεις της κατακράτησης διοξειδίου του άνθρακα όπως είναι αυτοί για τους οποίους υπάρχουν ενδείξεις αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης, μειωμένης συνείδησης και κώματος. Τα αναλγητικά με δράση αγωνιστή στον υποδοχέα mu οπιοειδών μπορεί να περιπλέξουν την κλινική πορεία ασθενών με τραύμα στην κεφαλή. Το PALEXIA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με τραύμα στην κεφαλή και όγκους στον εγκέφαλο.

*Επιληπτικές κρίσεις*

Το PALEXIA δεν έχει αξιολογηθεί συστηματικά σε ασθενείς με διαταραχή που ενέχει επιληπτικές κρίσεις και οι ασθενείς αυτοί αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές. Παρόλα αυτά, όπως και όλα τα άλλα αναλγητικά με δράση αγωνιστή στον υποδοχέα mu οπιοειδών, το PALEXIA δεν συνιστάται σε ασθενείς με ιστορικό διαταραχής που ενέχει επιληπτικές κρίσεις ή άλλη πάθηση που θα μπορούσε να θέσει τον ασθενή σε κίνδυνο επιληπτικών κρίσεων.

*Νεφρική δυσλειτουργία*

Το PALEXIA δεν έχει μελετηθεί σε ελεγχόμενες μελέτες αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Επομένως, δεν συνιστάται η χρήση του σε αυτό τον πληθυσμό (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

*Ηπατική δυσλειτουργία*

Οι ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία εμφάνισαν αύξηση κατά 2 και κατά 4,5 φορές αντίστοιχα στη συστηματική έκθεση, σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Το PALEXIA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2 και 5.2), ειδικά κατά την έναρξη της θεραπείας.

Το PALEXIA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Επομένως, δεν συνιστάται η χρήση του σε αυτό τον πληθυσμό (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

*Χρήση σε παγκρεατική νόσο/νόσο των χοληφόρων*

Οι δραστικές ουσίες με δράση αγωνιστή στον υποδοχέα mu οπιοειδών μπορεί να προκαλέσουν σπασμό στον σφιγκτήρα του Oddi. Το PALEXIA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νόσο των χοληφόρων, συμπεριλαμβανομένης της οξείας παγκρεατίτιδας.

*Μικτοί αγωνιστές/ανταγωνιστές οπιοειδών*

Πρέπει να δίνεται προσοχή κατά το συνδυασμό του PALEXIA με μικτούς αγωνιστές/ανταγωνιστές των υποδοχέων mu των οπιοειδών (όπως πενταζοκίνη, ναλβουφίνη) ή με μερικούς αγωνιστές των υποδοχέων mu των οπιοειδών (όπως βουπρενορφίνη). Σε ασθενείς που συνεχίζουν με βουπρενορφίνη για τη θεραπεία της εξάρτησης από οπιοειδή, πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές (όπως π.χ. προσωρινή διακοπή της βουπρενορφίνης), εάν γίνει απαραίτητη η χορήγηση πλήρων αγωνιστών των mu υποδοχέων (όπως η ταπενταδόλη) σε καταστάσεις οξέος πόνου. Κατά τη συνδυασμένη χρήση με βουπρενορφίνη, αναφέρθηκαν απαιτήσεις για υψηλότερες δόσεις των πλήρων αγωνιστών των υποδοχέων mu και σε τέτοιες περιπτώσεις απαιτείται στενή παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών όπως η αναπνευστική καταστολή.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία του PALEXIA περιέχουν λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφηση γαλακτόζης-γλυκόζης, δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

## 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακευτικά προϊόντα όπως είναι οι βενζοδιαζεπίνες, τα βαρβιτουρικά και τα οπιοειδή (αναλγητικά, αντιβηχικά ή θεραπείες υποκατάστασης) μπορεί να ενισχύσουν τον κίνδυνο αναπνευστικής καταστολής, αν ληφθούν σε συνδυασμό με PALEXIA. Τα κατασταλτικά του ΚΝΣ (π.χ. βενζοδιαζεπίνες, αντιψυχωσικά, αντιϊσταμινικά Η1, οπιοειδή, οινόπνευμα) μπορούν να ενισχύσουν την κατασταλτική επίδραση της ταπενταδόλης και να επηρεάσουν την εγρήγορση. Επομένως, όταν συζητείται το ενδεχόμενο συγχορήγησης του PALEXIA με κατασταλτικό για το αναπνευστικό ή το κεντρικό νευρικό σύστημα, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης ενός ή και των δύο παραγόντων.

*Μικτοί αγωνιστές/ανταγωνιστές οπιοειδών*

Πρέπει να δίνεται προσοχή κατά το συνδυασμό του PALEXIA με μικτούς αγωνιστές/ανταγωνιστές των υποδοχέων mu των οπιοειδών (όπως πενταζοκίνη, ναλβουφίνη) ή με μερικούς αγωνιστές των υποδοχέων mu των οπιοειδών (όπως βουπρενορφίνη) (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4).

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις έχουν υπάρξει αναφορές σεροτονινεργικού συνδρόμου σε χρονικό συσχετισμό με τη θεραπευτική χρήση ταπενταδόλης σε συνδυασμό με σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs). Σημεία του σεροτονινεργικού συνδρόμου μπορεί να είναι για παράδειγμα σύγχυση, διέγερση, πυρετός, εφίδρωση, αταξία, αύξηση αντανακλαστικών, μυόκλωνος και διάρροια. Η διακοπή των σεροτονινεργικών φαρμακευτικών προϊόντων συνήθως επιφέρει ταχεία βελτίωση. Η θεραπεία εξαρτάται από τη φύση και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων.

Η κύρια οδός απομάκρυνσης της ταπενταδόλης είναι η σύζευξη με το γλυκουρονικό οξύ μέσω της διφωσφονικής ουριδινικής τρανσφεράσης (UGT), κυρίως των ισομορφών UGT1A6, UGT1A9 και UGT2B7. Επομένως, η παράλληλη χορήγηση με ισχυρούς αναστολείς αυτών των ισοενζύμων (π.χ. κετοκοναζόλη, φλουκοναζόλη, μεκλοφεναμικό οξύ) μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη συστηματική έκθεση της ταπενταδόλης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Όσον αφορά στους ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με ταπενταδόλη, πρέπει να δοθεί προσοχή αν ξεκινήσει ή σταματήσει παράλληλη χορήγηση φαρμάκου με ισχυρή ενζυμική επαγωγική δράση (π.χ. ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη, βότανο St. John (hypericum perforatum), καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα ή κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών, αντίστοιχα.

Η θεραπεία με PALEXIA πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ) ή που τους έλαβαν κατά τη διάρκεια των τελευταίων 14 ημερών λόγω των πιθανών αθροιστικών επιδράσεων στις συγκεντρώσεις της νοραδρεναλίνης στις συνάψεις, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα, όπως υπερτασική κρίση.

## 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

*Κύηση*

Υπάρχει πολύ περιορισμένος αριθμός δεδομένων από τη χρήση σε εγκύους.

Οι μελέτες σε ζώα δεν έχουν δείξει τερατογόνο δράση. Παρόλα αυτά, παρατηρήθηκε καθυστέρηση στην ανάπτυξη και εμβρυοτοξικότητα σε δόσεις που οδήγησαν σε υπερβολική αύξηση της φαρμακολογικής δράσης (επιδράσεις στο ΚΝΣ σχετιζόμενες με τους υποδοχείς mu των οπιοειδών, οι οποίες συνδέονται με δοσολογία μεγαλύτερη του θεραπευτικού εύρους). Επιδράσεις στην ανάπτυξη μετά τη γέννηση παρατηρήθηκαν ήδη στο μητρικό NOAEL (επίπεδο στο οποίο δεν παρατηρούνται δυσμενείς επιδράσεις) (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το PALEXIA πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μόνο αν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

*Τοκετός*

Η επίδραση της ταπενταδόλης στον τοκετό στους ανθρώπους είναι άγνωστη. Το PALEXIA δεν συνιστάται για χρήση σε γυναίκες κατά τη διάρκεια και αμέσως πριν από τον τοκετό. Λόγω της δράσης του αγωνιστή στον υποδοχέα mu οπιοειδών της ταπενταδόλης, τα νεογνά των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει ταπενταδόλη πρέπει να παρακολουθούνται για αναπνευστική καταστολή.

*Γαλουχία*

Δεν υπάρχουν πληροφορίες για την απέκκριση της ταπενταδόλης στο ανθρώπινο γάλα. Από μια μελέτη σε νεογνά αρουραίων κατά τη διάρκεια γαλουχίας από μητέρες που έλαβαν ταπενταδόλη, προέκυψε το συμπέρασμα ότι η ταπενταδόλη απεκκρίνεται από το γάλα (βλέπε παράγραφο 5.3). Επομένως, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει. Το PALEXIA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

## 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το PALEXIA μπορεί να έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών επειδή μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τις λειτουργίες του κεντρικού νευρικού συστήματος (βλέπε παράγραφο 4.8). Αυτό αναμένεται ειδικά κατά την έναρξη της θεραπείας, όταν γίνεται οποιαδήποτε αλλαγή της δόσης καθώς και σε σχέση με τη χρήση οινοπνεύματος ή ηρεμιστικών (βλέπε παράγραφο 4.4). Οι ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται ως προς το αν τους επιτρέπεται να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανές.

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που εμφανίστηκαν σε ασθενείς στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με το PALEXIA ήταν κυρίως ήπιας και μέτριας σοβαρότητας. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν από το γαστρεντερικό και το κεντρικό νευρικό σύστημα (ναυτία, έμετος, υπνηλία, ζάλη και κεφαλαλγία).

Ο πίνακας που ακολουθεί αναφέρει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που διαπιστώθηκαν στις κλινικές δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν με το PALEXIA και από το περιβάλλον μετά την κυκλοφορία του. Αναφέρονται ανά κατηγορία και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

| **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ** | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Κατηγορία/ Οργανικό σύστημα** | **Συχνότητα** | | | |
| **Πολύ συχνές** | **Συχνές** | **Όχι συχνές** | **Σπάνιες** |
| **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος** |  |  |  | Υπερευαισθησία σε φάρμακο\* |
| **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης** |  | Όρεξη μειωμένη |  |  |
| **Ψυχιατρικές διαταραχές** |  | Άγχος, συγχυτική κατάσταση, ψευδαισθήσεις, διαταραχή ύπνου, ανώμαλα όνειρα | Καταθλιπτική διάθεση, αποπροσανατολισμός, διέγερση, νευρικότητα, ανησυχία, ευφορική συναισθηματική κατάσταση | Σκέψη μη φυσιολογική |
| **Διαταραχές του νευρικού συστήματος** | Ζάλη, υπνηλία, κεφαλαλγία | Τρόμος | Διαταραχή στην προσοχή, επηρεασμένη μνήμη, προσυγκοπή, καταστολή, αταξία, δυσαρθρία, υπαισθησία, παραισθησία, μυϊκές συσπάσεις ακούσιες | Σπασμός, επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης, συντονισμός μη φυσιολογικός |
| **Οφθαλμικές διαταραχές** |  |  | Οπτική διαταραχή |  |
| **Καρδιακές διαταραχές** |  |  | Καρδιακός ρυθμός αυξημένος, αίσθημα παλμών | Καρδιακός ρυθμός μειωμένος |
| **Αγγειακές διαταραχές** |  | Έξαψη | Αρτηριακή πίεση μειωμένη |  |
| **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου** |  |  | Αναπνευστική καταστολή, κορεσμός οξυγόνου μειωμένος, δύσπνοια |  |
| **Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος** | Ναυτία, έμετος | Δυσκοιλιότητα, διάρροια, δυσπεψία, ξηροστομία | Κοιλιακή δυσφορία | Επιβραδυνθείσα γαστρική κένωση |
| **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού** |  | Κνησμός, υπερίδρωση, εξάνθημα | Κνίδωση |  |
| **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού** |  | Μυϊκοί σπασμοί | Καρηβαρία |  |
| **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών** |  |  | Δυσκολία στην ούρηση, συχνουρία |  |
| **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης** |  | Εξασθένιση, κόπωση, αίσθηση μεταβολής της θερμοκρασίας του σώματος | Σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου, οίδημα, αίσθηση μη φυσιολογική, αίσθηση μέθης, ευερεθιστότητα, αίσθηση χαλάρωσης |  |
| *\* Μετά την κυκλοφορία έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά αγγειοοιδήματος, αναφυλαξίας και αναφυλακτικής καταπληξίας.* | | | | |

Οι κλινικές δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν με το PALEXIA με έκθεση ασθενών έως και 90 ημέρες έχουν δείξει λίγα στοιχεία συμπτωμάτων απόσυρσης μετά από απότομη διακοπή και τα συμπτώματα αυτά ταξινομήθηκαν γενικά ως ήπια, όταν εμφανίστηκαν. Παρόλα αυτά, οι γιατροί πρέπει να βρίσκονται σε εγρήγορση για συμπτώματα απόσυρσης (βλέπε παράγραφο 4.2) και να αντιμετωπίσουν κατάλληλα τους ασθενείς εάν αυτά εμφανιστούν.

Είναι γνωστό ότι ο κίνδυνος ιδεασμού αυτοκτονίας και πραγματοποίησης αυτοκτονίας είναι υψηλότερος σε ασθενείς που υποφέρουν από χρόνιο πόνο. Επιπρόσθετα, οι ουσίες με έκδηλη επίδραση στο μονοαμινεργικό σύστημα έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικότητας σε ασθενείς που πάσχουν από κατάθλιψη, ιδίως στην αρχή της θεραπείας. Όσον αφορά στην ταπενταδόλη, τα δεδομένα από τις κλινικές δοκιμές και τις αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος δεν παρουσιάζουν ενδείξεις για αυξημένο κίνδυνο.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

## 4.9 Υπερδοσολογία

*Συμπτώματα*

Η εμπειρία με την υπερδοσολογία ταπενταδόλης σε ανθρώπους είναι πολύ περιορισμένη. Τα προκλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι σε περίπτωση δηλητηρίασης με ταπενταδόλη, αναμένονται συμπτώματα παρόμοια με αυτά άλλων αναλγητικών κεντρικής δράσης με δράση αγωνιστή στον υποδοχέα mu οπιοειδών . Κατά κύριο λόγο, τα συμπτώματα αυτά περιλαμβάνουν, ανάλογα με τις κλινικές συνθήκες, ιδιαίτερα μύση, έμετο, καρδιαγγειακή κατάρρευση, διαταραχές της συνειδήσεως έως και κώμα, σπασμούς και αναπνευστική καταστολή έως αναπνευστική ανακοπή.

*Αντιμετώπιση*

Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας πρέπει να επικεντρώνεται στη θεραπεία των συμπτωμάτων της δράσης αγωνιστού στον υποδοχέα mu οπιοειδών. Πρέπει να δίνεται αρχικά προσοχή στην εξασφάλιση βατού αεραγωγού και στην εγκατάσταση υποβοηθούμενου ή ελεγχόμενου αερισμού, όταν πιθανολογείται υπερδοσολογία ταπενταδόλης.

Οι γνήσιοι ανταγωνιστές του υποδοχέα οπιοειδών όπως είναι η ναλοξόνη συνιστούν ειδικά αντίδοτα της αναπνευστικής καταστολής που είναι αποτέλεσμα της υπερδοσολογίας οπιοειδών. Η αναπνευστική καταστολή μετά από την υπερδοσολογία μπορεί να ξεπεράσει τη διάρκεια δράσης του ανταγωνιστή του υποδοχέα οπιοειδών. Η χορήγηση ανταγωνιστή του υποδοχέα οπιοειδών δεν υποκαθιστά τη συνεχή παρακολούθηση του αεραγωγού, την αναπνοή και την κυκλοφορία μετά από υπερδοσολογία οπιοειδών. Αν η ανταπόκριση στους ανταγωνιστές του υποδοχέα οπιοειδών είναι υποβέλτιστη ή πολύ σύντομη ως προς τη φύση της, πρέπει να χορηγηθεί πρόσθετη δόση ανταγωνιστή (π.χ. ναλοξόνη) σύμφωνα με τις οδηγίες του παρασκευαστή του προϊόντος.

Μπορεί να ληφθεί υπόψη το ενδεχόμενο γαστρεντερικής κάθαρσης προκειμένου να απομακρυνθεί η μη απορροφημένη δραστική ουσία. Το ενδεχόμενο γαστρεντερικής κάθαρσης με ενεργό άνθρακα ή πλύσης στομάχου μπορεί να ληφθεί υπόψη σε διάστημα 2 ωρών μετά από την πρόσληψη. Πριν γίνει απόπειρα γιαεγαστρεντερική κάθαρση, πρέπει να διασφαλιστεί η βατότητα του αεραγωγού.

# 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

## 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Αναλγητικά, οπιοειδή, λοιπά οπιοειδή

Κωδικός ATC: **N02AX06**

Η ταπενταδόλη είναι ένα ισχυρό αναλγητικό με ιδιότητες αγωνιστού του μ-υποδοχέα των οπιοειδών και επιπρόσθετα αναστολής της επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης. Η ταπενταδόλη ασκεί την αναλγητική της δράση απευθείας χωρίς φαρμακολογικά δραστικό μεταβολίτη.

Η ταπενταδόλη επέδειξε αποτελεσματικότητα σε προκλινικά μοντέλα αλγαισθητικού, νευροπαθητικού, σπλαγχνικού και φλεγμονώδους πόνου. Η αποτελεσματικότητα έχει επαληθευτεί σε κλινικές δοκιμές με επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ταπενταδόλης σε συνθήκες αλγαισθητικού πόνου, συμπεριλαμβανομένου του μετεγχειρητικού ορθοπαιδικού και κοιλιακού πόνου καθώς και του χρόνιου πόνου λόγω οστεοαρθρίτιδας στο ισχίο ή το γόνατο. Σε γενικές γραμμές, η αναλγητική επίδραση της ταπενταδόλης σε μελέτες αλγαισθητικού πόνου ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε με ισχυρό οπιοειδές που χρησιμοποιήθηκε ως ουσία σύγκρισης.

Επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα: Σε μια εκτενή μελέτη του διαστήματος QT σε ανθρώπους, δεν καταδείχθηκε καμία επίδραση των πολλαπλών θεραπευτικών και υπερθεραπευτικών δόσεων της ταπενταδόλης στο διάστημα QT. Αντίστοιχα, η ταπενταδόλη δεν είχε παρόμοια επίδραση στις λοιπές παραμέτρους του ΗΚΓ (καρδιακή συχνότητα, διάστημα PR, διάρκεια QRS, κύμα Τ ή μορφολογία κύματος U).

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το PALEXIA σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο μέτριο έως σοβαρό οξύ πόνο (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

*Απορρόφηση*

Η ταπενταδόλη απορροφάται ταχέως και πλήρως μετά από του στόματος χορήγηση του PALEXIA. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μετά από χορήγηση μίας δόσης (σε νηστεία) είναι περίπου 32% λόγω του εκτενούς μεταβολισμού πρώτης διόδου. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της ταπενταδόλης στον ορό συνήθως παρατηρούνται περίπου 1,25 ώρα μετά από τη χορήγηση δισκίων επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο. Έχουν παρατηρηθεί δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις στις τιμές της Cmax και AUC μετά από τη χορήγηση δισκίων επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο στο από του στόματος λαμβανόμενο θεραπευτικό δοσολογικό εύρος.

Μια μελέτη πολλαπλών δόσεων (κάθε 6 ώρες) με δόσεις που ποίκιλαν από 75 έως 175 mg ταπενταδόλης χορηγούμενης ως επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία έδειξε αναλογία συγκέντρωσης μεταξύ 1,4 και 1,7 για την αρχική δραστική ουσία και μεταξύ 1,7 και 2,0 για τον κύριο μεταβολίτη ταπενταδόλ-Ο-γλυκουρονιδίου, τα οποία καθορίζονται κυρίως από το δοσολογικό διάστημα και τη φαινόμενη ημιπερίοδο της ταπενταδόλης και του μεταβολίτη της. Οι συγκεντρώσεις της ταπενταδόλης στον ορό σε σταθερή κατάσταση επιτυγχάνονται τη δεύτερη ημέρα του θεραπευτικού σχήματος.

*Επίδραση της τροφής*

Η AUC και η Cmax αυξήθηκαν κατά 25% και 16%, αντίστοιχα, όταν τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία χορηγήθηκαν μετά από πρωινό γεύμα πλούσιο σε λιπαρά και θερμίδες. Ο χρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα καθυστέρησε κατά 1,5 ώρες σε αυτές τις συνθήκες. Βάσει των δεδομένων αποτελεσματικότητας που πάρθηκαν σε χρονικά σημεία πρώιμης αξιολόγησης κατά τη διάρκεια των μελετών φάσης ΙΙ/ΙΙΙ, η επίδραση στο φαγητό δεν φαίνεται να είναι κλινικά σχετική. Το PALEXIA μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς φαγητό.

*Κατανομή*

Η ταπενταδόλη κατανέμεται ευρέως στο σώμα. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής για την ταπενταδόλη είναι 540 +/- 98 l. Η δέσμευση με πρωτεΐνες ορού είναι χαμηλή και φτάνει περίπου το 20%.

*Βιομετασχηματισμός*

Στους ανθρώπους, ο μεταβολισμός της ταπενταδόλης είναι εκτενής. Μεταβολίζεται περίπου το 97% της μητρικής ουσίας. Η κύρια οδός μεταβολισμού της ταπενταδόλης είναι η σύζευξη με το γλυκουρονικό οξύ για την παραγωγή γλυκουρονιδίων. Μετά από την από του στόματος χορήγηση, περίπου το 70% της δόσης εκκρίνεται στα ούρα ως συζευγμένη μορφή (55% γλυκουρονίδιο και 15% θειϊκή ταπενταδόλη). Η UDP γλυκουρονυλτρανσφεράση (UGT) είναι το κύριο ένζυμο που συμμετέχει στη γλυκουρονιδίωση (κυρίως οι ισομορφές UGT1A6, UGT1A9 και UGT2B7). Συνολικά, το 3% της δραστικής ουσίας απεκκρίνεται στα ούρα ως αμετάβλητη δραστική ουσία. Η ταπενταδόλη μεταβολίζεται επιπλέον σε Ν-διμεθυλ ταπενταδόλη (13%) από τα CYP2C9 και CYP2C19 και σε υδροξυ ταπενταδόλη (2%) από το CYP2D6, οι οποίες εν συνεχεία μεταβολίζονται μέσω σύζευξης. Επομένως, ο μεταβολισμός της δραστικής ουσίας που γίνεται μέσω του κυτοχρώματος P450 είναι λιγότερο σημαντικός από τη σύζευξη της φάσης 2.

Κανένας από τους μεταβολίτες δεν συμβάλλει στην αναλγητική δράση.

*Αποβολή*

Η ταπενταδόλη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται σχεδόν αποκλειστικά (99%) μέσω των νεφρών. Η ολική κάθαρση μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι 1530 +/- 177 ml/min. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής είναι κατά μέσο όρο 4 ώρες μετά από την από στόματος χορήγηση.

*Ειδικοί πληθυσμοί*

*Ηλικιωμένοι*

Η μέση έκθεση (AUC) στην ταπενταδόλη ήταν παρόμοια σε μια μελέτη με ηλικιωμένους (65-78 ετών) σε σύγκριση με τους νεαρούς ενήλικες (19-43 ετών) με 16% χαμηλότερη μέση Cmax να παρατηρείται στην ομάδα των ηλικιωμένων ατόμων σε σύγκριση με τους νεαρούς ενήλικες.

*Νεφρική δυσλειτουργία*

Η AUC και η Cmax της ταπενταδόλης ήταν συγκρίσιμες σε άτομα με ποικίλο βαθμό νεφρικής λειτουργίας (από φυσιολογική σε σοβαρή διαταραχή). Αντίθετα, παρατηρήθηκε αυξανόμενη έκθεση (AUC) στο ταπενταδόλ-Ο-γλυκουρονίδιο με αυξανόμενο βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας. Στα άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η AUC για το ταπενταδόλ-Ο-γλυκουρονίδιο είναι 1,5, 2,5 και 5,5 φορές υψηλότερη σε σύγκριση με τη φυσιολογική νεφρική λειτουργία, αντίστοιχα.

*Ηπατική δυσλειτουργία*

Η χορήγηση ταπενταδόλης οδήγησε σε υψηλότερη έκθεση και επίπεδα ορού της ταπενταδόλης σε άτομα με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η αναλογία των φαρμακοκινητικών παραμέτρων της ταπενταδόλης για τις ομάδες με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με την ομάδα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία ήταν 1,7 και 4,2 αντίστοιχα για την AUC. 1,4 και 2,5, αντίστοιχα, για τη Cmax και 1,2 και 1,4, αντίστοιχα για τον t1/2. Ο ρυθμός σχηματισμού ταπενταδόλ-Ο-γλυκουρονιδίου ήταν μικρότερος στα άτομα με αυξημένη ηπατική δυσλειτουργία.

*Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις*

Η ταπενταδόλη μεταβολίζεται κυρίως από τη γλυκουρονιδίωση της φάσης 2 και μόνο μια μικρή ποσότητα μεταβολίζεται από τις οξειδωτικές οδούς της φάσης 1.

Από τη στιγμή που η γλυκουρονιδίωση είναι ένα σύστημα υψηλής απόδοσης/χαμηλής συνάφειας, που δεν υφίσταται εύκολα κορεσμό ακόμα και σε συνθήκες νόσου, και καθώς οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις των δραστικών ουσιών βρίσκονται γενικά κάτω από τις απαιτούμενες συγκεντρώσεις για την πιθανή αναστολή της γλυκουρονιδίωσης, δεν είναι πιθανό να εμφανιστούν οι όποιες κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις που προκαλούνται από τον μεταβολισμό της φάσης 2. Σε ένα σύνολο μελετών φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης όπου χρησιμοποιήθηκε παρακεταμόλη, ναπροξένη, ακετυλοσαλικυλικό οξύ και προβενεσίδη, διερευνήθηκε η πιθανή επίδραση αυτών των δραστικών ουσιών στη γλυκουρονιδίωση της ταπενταδόλης. Οι μελέτες με ναπροξένη (500 mg δύο φορές την ημέρα για 2 ημέρες) και προβενεσίδη (500 mg δις ημερησίως για 2 ημέρες) ως διερευνητικές δραστικές ουσίες έδειξαν αυξήσεις στην AUC της ταπενταδόλης κατά 17% και 57%, αντίστοιχα. Συνολικά, στις μελέτες αυτές δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές επιδράσεις στις συγκεντρώσεις της ταπενταδόλης στον ορό.

Επιπλέον, πραγματοποιήθηκαν μελέτες αλληλεπίδρασης της ταπενταδόλης με τη μετοκλοπραμίδη και την ομεπραζόλη για να διερευνηθεί η πιθανή επίδραση αυτών των δραστικών ουσιών στην απορρόφηση της ταπενταδόλης. Οι μελέτες αυτές δεν έδειξαν επίσης κλινικά σχετικές επιδράσεις στις συγκεντρώσεις της ταπενταδόλης στον ορό.

*In vitro* μελέτες δεν έδειξαν ότι η ταπενταδόλη έχει τη δυνατότητα είτε να αναστείλει είτε να επάγει τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Επομένως, δεν είναι πιθανό να εμφανιστούν κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις που διαμεσολαβούνται από το σύστημα του κυτοχρώματος P450.

Η δέσμευση της ταπενταδόλης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλή (περίπου 20%). Επομένως, είναι χαμηλή η πιθανότητα φαρμακοκινητικών φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με εκτόπιση από το σημείο δέσμευσης της πρωτεΐνης.

## 5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας

Η ταπενταδόλη δεν ήταν γενοτοξική σε βακτήρια στην εξέταση Ames.Παρατηρήθηκαν αμφιλεγόμενα ευρήματα σε μια in vitro εξέταση χρωμοσωμικής αλλοίωσης, αλλά όταν η εξέταση επαναλήφθηκε τα αποτελέσματα ήταν εμφανώς αρνητικά. Η ταπενταδόλη δεν ήταν γενοτοξική *in vivo*, χρησιμοποιώντας τα δυο τελικά σημεία της χρωμοσωμικής αλλοίωσης και της μη προγραμματισμένης σύνθεσης DNA, κατά την εξέταση έως τη μέγιστη ανεκτή δόση. Οι μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν πιθανό κίνδυνο καρκινογένεσης σε σχέση με τους ανθρώπους.

Η ταπενταδόλη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους αλλά υπήρξε μειωμένη επιβίωση εντός της μήτρας στην υψηλή δόση. Δεν είναι γνωστό αν αυτό ήταν αποτέλεσμα της διαμεσολάβησης του άνδρα ή της γυναίκας. Η ταπενταδόλη δεν έδειξε τερατογόνες επιδράσεις σε αρουραίους και κουνέλια μετά από ενδοφλέβια και υποδόρια έκθεση. Παρόλα αυτά, παρατηρήθηκε επιβραδυμένη ανάπτυξη και εμβρυοτοξικότητα μετά από τη χορήγηση δόσεων που οδηγούν σε μεγεθυμένη φαρμακολογική δράση (επιδράσεις στο ΚΝΣ σχετιζόμενες με τους υποδοχείς mu των οπιοειδών, οι οποίες συνδέονται με δοσολογία μεγαλύτερη του θεραπευτικού εύρους). Μετά από την ενδοφλέβια δοσολόγηση, παρατηρήθηκε μειωμένη επιβίωση εντός της μήτρας στους αρουραίους. Στους αρουραίους, η ταπενταδόλη προκάλεσε αυξημένη θνησιμότητα στα F1 νεογνά που εκτέθηκαν απευθείας μέσω του γάλακτος ανάμεσα στις ημέρες 1 και 4 μετά από τον τοκετό σε δόσεις που δεν προκάλεσαν τοξικότητα στη μητέρα. Δεν υπήρξε επίδραση στις νευροσυμπεριφορικές παραμέτρους.

Η απέκκριση στο μητρικό γάλα διερευνήθηκε σε νεογνά αρουραίων κατά τη διάρκεια γαλουχίας από μητέρες που είχαν λάβει ταπενταδόλη. Τα νεογνά είχαν εκτεθεί με δοσοεξαρτώμενο τρόπο στην ταπενταδόλη και το Ο-γλυκουρονίδιο της ταπενταδόλης. Το συμπέρασμα ήταν ότι η ταπενταδόλη απεκκρίνεται στο γάλα.

# 6. φαρμακευτικησ πληροφοριεσ

## 6.1 Κατάλογος εκδόχων

[50 mg]:

Πυρήνας δισκίου:

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Λακτόζη μονοϋδρική

Καρμελλόζη νατριούχος

Ποβιδόνη Κ30

Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου:

Πολυβινυλαλκοόλη

Διοξείδιο τιτανίου (E 171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350

Τάλκης

[75 mg]:

Πυρήνας δισκίου:

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Λακτόζη μονοϋδρική

Καρμελλόζη νατριούχος

Ποβιδόνη Κ30

Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου:

Πολυβινυλαλκοόλη

Διοξείδιο τιτανίου (E 171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350

Τάλκης

Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E 172)

Ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E 172)

[100 mg]:

Πυρήνας δισκίου:

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Λακτόζη μονοϋδρική

Καρμελλόζη νατριούχος

Ποβιδόνη Κ30

Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου:

Πολυβινυλαλκοόλη

Διοξείδιο τιτανίου (E 171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350

Τάλκης

Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E 172)

Ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E 172)

Μέλαν οξείδιο σιδήρου (E 172)

## 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

## 6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

## 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες (blisters) από PVC/PVDC αλουμίνιο

Συσκευασίες των 5, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 επικαλυμμένων με υμένιο δισκίων.

Διάτρητες κυψέλες (blisters) μοναδιαίων δόσεων από PVC/PVDC αλουμίνιο

Συσκευασίες με 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 100x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

# 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Grünenthal GmbH

Zieglerstraße 6

52078 Aachen

Germany

Τοπικός αντιπρόσωπος:

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.

Λ. Ειρήνης 56

151 21 Πεύκη, Αθήνα

# 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Palexia 50 mg: 19215/15.3.2011

Palexia 75 mg: 19216/15.3.2011

Palexia 100 mg: 19218/15.3.2011

# 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Μαρτίου 2011

# 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

**ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ειδική ιατρική συνταγή. Υπάγεται στον Πίνακα Γ΄ της παρ. 2 του άρθρου 1 του Ν.3459/2006.