
Palexis® LP tapentadol

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Palexis® LP
tapentadol**

APRESENTAÇÕES

Palexis® LP: comprimidos revestidos de liberação prolongada de 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg ou 250 mg de tapentadol em embalagem com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO

Palexis® LP 50 mg

Cada comprimido revestido contém 58,24 mg de cloridrato de tapentadol, que equivale a 50 mg de tapentadol.

Excipientes: hipromelose, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, lactose monoidratada, talco, macrogol, propilenoglicol e dióxido de titânio.

Palexis® LP 100 mg

Cada comprimido revestido contém 116,48 mg de cloridrato de tapentadol, que equivale a 100 mg de tapentadol.

Excipientes: hipromelose, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, lactose monoidratada, talco, macrogol, propilenoglicol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo.

Palexis® LP 150 mg

Cada comprimido revestido contém 174,72 mg de cloridrato de tapentadol, que equivale a 150 mg de tapentadol.

Excipientes: hipromelose, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, lactose monoidratada, talco, macrogol, propilenoglicol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo

e óxido de ferro vermelho.

Palexis® LP 200 mg

Cada comprimido revestido contém 232,96 mg de cloridrato de tapentadol, que equivale a 200 mg de tapentadol.

Excipientes: hipromelose, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, lactose monoidratada, talco, macrogol, propilenoglicol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

Palexis® LP 250 mg

Cada comprimido revestido contém 291,20 mg de cloridrato de tapentadol, que equivale a 250 mg de tapentadol.

Excipientes: hipromelose, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, lactose monoidratada, talco, macrogol, propilenoglicol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Palexis® LP é indicado para o alívio da:

- Dor crônica de intensidade moderada a grave em adultos
- Dor crônica grave em crianças acima de 6 anos e adolescentes, que só pode ser adequadamente controlada com analgésicos opioides.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O tapentadol demonstrou eficácia em modelos pré-clínicos de dor nociceptiva, neuropática, visceral e inflamatória; a eficácia foi verificada em ensaios clínicos com **Palexis® LP** em condições de dor crônica nociceptiva e neuropática não malignas, bem como em dor crônica relacionada a tumor.

OSTEOARTRITE DO JOELHO

Ensaio clínico: KF5503/11

Desenho: Estudo de Fase 3 randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo e com controle ativo, de braços paralelos, em pacientes com dor crônica de moderada a grave devido à osteoartrite do joelho.

Número de pacientes (N): 1023

Regime de dose de Palexis® LP: manutenção com ajuste de dose controlada de 100 mg, 150 mg, 200 mg ou 250 mg duas vezes ao dia por 12 semanas, após uma fase de titulação por 3 semanas.

Controles: placebo (análise primária) e cloridrato de oxicodona de liberação controlada (20 mg a 50 mg, duas vezes ao dia).

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1:1 em 3 grupos de tratamento: tapentadol LP, cloridrato de oxicodona de liberação controlada ou placebo.

Objetivo primário: avaliar a eficácia e segurança de **Palexis® LP** em doses de 100 mg a 250 mg duas vezes ao dia, através da mensuração da diferença entre a intensidade média diária da dor observada ao longo da última semana do período de manutenção de 12 semanas, em comparação com a intensidade da dor mensurada no ‘baseline’ (linha de base), em uma escala numérica de 11 pontos (NRS), e também da mensuração da diferença entre a intensidade média diária da dor medida no ‘baseline’ e durante o período de manutenção de 12 semanas medida em uma escala numérica de dor de 11 pontos. A análise primária avaliou o efeito do tratamento com **Palexis® LP** em comparação com o placebo. O comparador ativo cloridrato de oxicodona de liberação controlada foi usado para validar o estudo, demonstrando sua capacidade de distinguir entre um tratamento eficaz e um placebo.

Resultado: o **Palexis® LP** mostrou uma redução estatisticamente significativa na intensidade média da dor em comparação com o placebo tanto na 12ª semana do período de manutenção quanto no período geral de manutenção usando a imputação da última medida observada (LOCF) (ambos os valores de $p < 0,001$). A comparação entre oxicodona de liberação controlada e placebo demonstrou uma redução estatisticamente significativa na intensidade média da dor para o período de manutenção geral ($p = 0,049$) e uma redução numérica na intensidade média da dor na semana 12 que não foi estatisticamente significativa ($p = 0,069$).

Este estudo também fez parte de uma metanálise que comparou **Palexis® LP** e oxicodona de liberação controlada usando dados agrupados de três ensaios clínicos (KF5503/11, KF5503/12 e KF5503/23), que é descrita mais adiante.

Ensaio clínico: KF5503/12

Desenho: Estudo de Fase 3 randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo e com controle ativo, de braços paralelos, em pacientes com dor crônica de moderada a grave devido à osteoartrite do joelho.

Número de pacientes (N): 987

Regime de dose de Palexis® LP: manutenção com ajuste de dose controlada de 100 mg, 150 mg,

200 mg ou 250 mg duas vezes ao dia por 12 semanas, após uma fase de titulação por 3 semanas.

Controles: placebo (análise primária) e cloridrato de oxicodona de liberação controlada (20 mg a 50 mg, duas vezes ao dia)

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1:1 em 3 grupos de tratamento: tapentadol LP, cloridrato de oxicodona de liberação controlada ou placebo.

Objetivo primário: avaliar a eficácia e segurança de **Palexis® LP** em doses de 100 mg a 250 mg duas vezes ao dia, através da mensuração da diferença entre a intensidade média diária da dor observada ao longo da última semana do período de manutenção de 12 semanas, em comparação com a intensidade da dor mensurada no ‘baseline’ (linha de base), em uma escala numérica de 11 pontos (NRS), e também da mensuração da diferença entre a intensidade média diária da dor medida no ‘baseline’ e durante o período de manutenção de 12 semanas, medida em uma escala numérica de dor de 11 pontos.

A análise primária avaliou o efeito do tratamento com **Palexis® LP** em comparação com o placebo. O comparador ativo cloridrato de oxicodona de liberação controlada foi usado para validar o estudo, demonstrando sua capacidade de distinguir entre um tratamento eficaz e um placebo.

Resultado: para a alteração na intensidade média da dor em relação à linha de base na Semana 12 do período de manutenção e para a mudança na intensidade média da dor em relação à linha de base durante o período de manutenção de 12 semanas, as reduções na intensidade da dor foram numericamente maiores no grupo de **Palexis® LP** do que no grupo do placebo e numericamente menores no grupo da oxicodona de liberação controlada do que no grupo placebo. O **Palexis® LP** não demonstrou uma redução estatisticamente significativa em comparação com o placebo usando LOCF (ambos os valores de $p \geq 0,135$). A comparação entre oxicodona de liberação controlada e placebo também não demonstrou uma redução estatisticamente significativa na intensidade média da dor para ambos os parâmetros (ambos os valores de $p \geq 0,279$). Portanto, o estudo não demonstrou sensibilidade do método.

Este estudo também fez parte de uma metanálise que comparou **Palexis® LP** e oxicodona de liberação controlada usando dados agrupados de três ensaios clínicos (KF5503/11, KF5503/12 e KF5503/23), que é descrita mais adiante.

DOR LOMBAR CRÔNICA

Ensaio clínico: KF5503/23

Desenho: Estudo de Fase 3 randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo e com controle ativo, de braço paralelo, com sujeitos com dor lombar crônica de moderada a grave.

Número de pacientes (N): 965

Regime de dose de Palexis® LP: manutenção com ajuste de dose controlada de 100 mg, 150 mg, 200 mg ou 250 mg duas vezes ao dia por 12 semanas, após uma fase de titulação de 3 semanas.

Controles: placebo (análise primária) e cloridrato de oxicodona de liberação controlada (20 mg a 50 mg, duas vezes ao dia)

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1:1 em 3 grupos de tratamento: tapentadol LP, cloridrato de oxicodona de liberação controlada ou placebo.

Objetivo primário: avaliar a eficácia e segurança de **Palexis® LP** em doses de 100 mg a 250 mg duas vezes ao dia, através da mensuração da diferença entre intensidade média diária da dor observada ao longo da última semana do período de manutenção de 12 semanas, em comparação com a intensidade da dor mensurada no ‘baseline’ (linha de base), em um uma escala numérica de 11 pontos (NRS), e também da mensuração da diferença entre a intensidade média diária da dor medida no ‘baseline’ e durante o período de manutenção de 12 semanas, medida em uma escala numérica de dor de 11 pontos. A análise primária avaliou o efeito do tratamento com **Palexis® LP** em comparação com o placebo. O comparador ativo cloridrato de oxicodona de liberação controlada foi usado para validar o estudo, demonstrando sua capacidade de distinguir entre um tratamento eficaz e um placebo.

Resultado: **Palexis® LP** demonstrou melhora significativa da dor em comparação com o grupo do placebo para a variável de eficácia primária, a mudança em relação à linha de base da intensidade da dor durante a semana 12 do período de manutenção e durante o período geral de manutenção, usando a imputação LOCF.

A oxicodona de liberação controlada também demonstrou melhora significativa da dor em comparação com o grupo do placebo para a variável de eficácia primária, confirmando a sensibilidade do ensaio.

Este estudo também fez parte de uma metanálise que comparou **Palexis® LP** e oxicodona de liberação controlada usando dados agrupados de três ensaios clínicos (KF5503/11, KF5503/12 e KF5503/23), que é descrita mais adiante.

Metanálise dos Ensaios Clínicos KF5503/11, KF5503/12 e KF5503/23

Foi realizada uma metanálise pré-especificada dos dados gerados nesses três ensaios clínicos. Os dois principais objetivos da metanálise foram avaliar a segurança superior do **Palexis® LP** em comparação com a oxicodona de liberação controlada no que diz respeito à constipação (tolerabilidade gastrointestinal) e avaliar a eficácia não inferior do **Palexis® LP** em comparação à oxicodona de liberação controlada.

O **Palexis® LP** foi superior à oxicodona de liberação controlada no que se refere à constipação, náusea e vômito (tolerabilidade gastrointestinal) ($p < 0,001$). Também foi demonstrada a não inferioridade do **Palexis® LP** em comparação com a oxicodona de liberação controlada para o desfecho primário (alteração da intensidade média da dor em relação à linha de base durante o período de manutenção de 12 semanas ou na semana 12, usando LOCF) (ambos os valores de $p \leq 0,001$).

DOR LOMBAR CRÔNICA COM COMPONENTE NEUROPÁTICO

Ensaio clínico: KF5503/58

Desenho: Estudo de Fase 3b randomizado, multicêntrico, multinacional, com controle ativo, de braço paralelo, em pacientes com dor lombar crônica grave não controlada, com um componente neuropático.

Número de pacientes (N): 445

Regime de dose de Palexis® LP: período de comparação com escalonamento de dose até uma dose alvo de 250 mg duas vezes ao dia por 8 semanas, após uma fase de titulação de 3 semanas.

Controles: combinação de Palexis® LP (150 mg) duas vezes ao dia com doses incrementais de pregabalina até uma dose alvo de 150 mg duas vezes ao dia.

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 em 2 grupos de tratamento: Palexis® LP ou Palexis® LP+pregabalina.

Objetivo primário: avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade de doses incrementais de Palexis® LP em comparação com uma combinação de Palexis® LP e pregabalina em pacientes com necessidade de analgesia adicional após a titulação com Palexis® LP 150 mg duas vezes ao dia. O desfecho primário foi definido como a comparação de Palexis® LP e Palexis® LP + pregabalina no que diz respeito à alteração na intensidade da dor durante os últimos 3 dias usando uma escala NRS de 11 pontos (NRS-3), da visita de randomização até a visita final.

Resultado: foram observadas reduções similares na intensidade média da dor (NRS-3) desde a randomização até a avaliação final com Palexis® LP 250 mg duas vezes ao dia quando comparado com a administração duas vezes ao dia da combinação de Palexis® LP 250 mg + pregabalina 150 mg. O desfecho primário foi atingido, demonstrando a não inferioridade da monoterapia com em comparação com a terapia combinada com doses moderadas de Palexis® LP + pregabalina.

Ensaio clínico: KF5503/60

Desenho: Estudo de Fase 3b/4 randomizado, multicêntrico, aberto, com controle ativo, de braço paralelo, em pacientes com dor lombar crônica grave não controlada, com um componente neuropático.

Número de pacientes (N): 258

Regime de dose de Palexis® LP: período de continuação com dose estabilizada de 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg ou 250 mg duas vezes ao dia por 9 semanas, após uma fase de titulação até estabilização de dose.

Controle: oxicodona/naloxona de liberação prolongada (10mg/5mg à 40mg/20mg) duas vezes ao dia, com a possibilidade de utilizar oxicodona de liberação controlada suplementar (10 mg duas vezes ao dia) se necessário.

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 em 2 grupos de tratamentos: **Palexis[®] LP** ou oxycodona/naloxona PR.

Objetivo primário: avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade de **Palexis[®] LP** em comparação com oxycodona/naloxona de liberação prolongada em pacientes não tratados previamente com opioides a partir da avaliação de dois desfechos primários: 1) a mudança na intensidade média da dor durante os 3 últimos dias usando um NRS de 11 pontos (NRS-3), da linha de base até o final do período de continuação (PC) e 2) a mudança na avaliação do paciente para os sintomas da constipação (PAC-SYM; questionário de 12 itens) em relação à linha de base até o final do período de continuação.

Resultado: a redução na intensidade da dor (NRS-3) desde a linha de base até o final do PC foi significativamente maior com **Palexis[®] LP** do que com oxycodona/naloxona de liberação prolongada ($p = 0,003$ para superioridade). O **Palexis[®] LP** demonstrou ser não inferior à oxycodona/naloxona de liberação prolongada para a alteração da função intestinal com base na pontuação total do PAC-SYM.

NEUROPATIA DIABÉTICA PERIFÉRICA DOLOROSA

Ensaio clínico: KF5503/36

Desenho: Estudo de Fase 3 randomizado de retirada, multicêntrico, duplo-cego, controlado por ativo e por placebo, de grupos paralelos, em pacientes com neuropatia diabética periférica dolorosa de moderada à grave.

Número de pacientes (N): 588

Regime de dose de Palexis[®] LP: manutenção (duplo-cega) com dose fixa de 100 mg, 150 mg, 200 mg ou 250 mg duas vezes ao dia por 12 semanas após uma fase de titulação aberta de 3 semanas.

Controle: placebo.

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 em 2 grupos de tratamentos: **Palexis[®] LP** ou placebo.

Objetivo primário: demonstrar a eficácia de **Palexis[®] LP** em comparação com placebo avaliando a alteração na intensidade média da dor em relação à linha de base durante a última semana do Período de Manutenção duplo-cego (Semana 12), conforme determinado pelas medidas de um NRS de 11 pontos duas vezes ao dia.

Resultado: para a análise primária de eficácia, o **Palexis[®] LP** mostrou superioridade estatística em comparação com o placebo na alteração da intensidade média da dor na semana 12 do período de manutenção duplo-cego usando imputação LOCF ($p < 0,001$, uma diferença média de LS comparado ao placebo: -1,3) quando comparado à linha de base (início do período duplo-cego).

Referências bibliográficas

Clinical Overview. Tapentadol Film-Coated Tablets. Grunenthal, 2009.

Afilalo M, Etropolski MS, Kuperwasser B, Kelly K, Okamoto A, Van Hove I, Steup A, Lange B, Rauschkolb C, Haeussler J. Efficacy and safety of Tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Clin Drug Investig.* 2010;30(8):489-505.

Baron R, Martin-Mola E, Müller M, Dubois C, Falke D, Steigerwald I. Effectiveness and Safety of Tapentadol Prolonged Release (PR) Versus a Combination of Tapentadol PR and Pregabalin for the Management of Severe, Chronic Low Back Pain With a Neuropathic Component: A Randomized, Double-blind, Phase 3b Study. *Pain Pract.* 2015 Jun;15(5):455-70

Baron R, Likar R, Martin-Mola E, Blanco FJ, Kennes L, Müller M, Falke D, Steigerwald I. Effectiveness of Tapentadol Prolonged Release (PR) Compared with Oxycodone/Naloxone PR for the Management of Severe Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: A Randomized, Controlled, Open-Label, Phase 3b/4 Study. *Pain Pract.* 2016 Jun;16(5):580-99.

Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A, Van Hove I, Rauschkolb C, Steup A, Lange B, Lange C, Etropolski M. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *Expert Opin Pharmacother.* 2010 Aug;11(11):1787-804.

Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, Okamoto A, Lange R, Haeussler J, Rauschkolb C. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2011 Jan;27(1):151-62.

Serrie A, Lange B2, Steup A. Tapentadol prolonged-release for moderate-to-severe chronic osteoarthritis knee pain: a double-blind, randomized, placebo- and oxycodone controlled release-controlled study. *Curr Med Res Opin.* 2017 Aug;33(8):1423-1432.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Código ATC N02AX06: Outros opioides

Mecanismo de ação

O tapentadol é um analgésico sintético de ação central que combina atividade opioide e não opioide em uma única molécula. Embora seu mecanismo de ação exato não seja conhecido, acredita-se que a eficácia analgésica seja devido à atividade agonista do receptor mu-opioide e à inibição da recaptação da noradrenalina.

Propriedades farmacodinâmicas

O tapentadol é um analgésico potente com propriedade agonista do receptor mu-opioide e propriedades adicionais de inibição da recaptação da noradrenalina. O tapentadol exerce seu efeito analgésico diretamente sem um metabólito farmacologicamente ativo. O tapentadol demonstrou eficácia em modelos pré-clínicos de dor nociceptiva, neuropática, visceral e inflamatória.

Para **Palexis® LP**, em uma análise combinada de estudos de fase III adequados e bem controlados (PAI-3008/KF11, PAI-3009/KF12 e PAI-3011/KF23) em osteoartrite e dor lombar crônica, uma redução clinicamente significativa na dor pode ser demonstrada dentro das primeiras 2 semanas de tratamento.

Efeitos no sistema cardiovascular

Em um estudo minucioso do QT, nenhum efeito de doses terapêuticas e supraterapêuticas de tapentadol foi demonstrado no intervalo QT. Semelhantemente, o tapentadol não teve efeito relevante nos outros parâmetros do ECG (frequência cardíaca, intervalo PR, duração QRS, morfologia da onda-T ou da onda U)

Pacientes pediátricos

A extensão da indicação para crianças com mais de 6 anos de idade baseia-se em uma abordagem de extrapolação por correspondência de exposição, suportada por simulações de modelos farmacocinéticos populacionais (popPK). Com as doses recomendadas para crianças, é possível obter uma exposição ao tapentadol semelhante à dos adultos.

Foi realizado um estudo de não inferioridade, aberto, randomizado e com controle ativo

(KF5503/66) em 69 crianças com idades compreendidas entre 6 e 18 anos que sofriam de dor grave que se esperava que exigisse tratamento com opioides por um período mínimo de 14 dias. 45 dessas crianças foram randomizadas para tapentadol LP. As crianças foram tratadas com doses ajustadas de acordo com o peso, entre 25 mg e 250 mg de tapentadol LP, duas vezes ao dia, ou com doses equivalentes do medicamento comparador, durante um período de tratamento de 14 dias. O perfil de segurança do tapentadol LP nessas crianças foi comparável ao do medicamento comparador e semelhante ao perfil de segurança observado em adultos tratados com tapentadol LP. O perfil de segurança do tapentadol LP foi mantido em nove crianças durante um período de extensão aberto de até um ano.

Propriedades Farmacocinéticas

Pacientes Adultos

Absorção

A biodisponibilidade absoluta média após a administração de dose única (em jejum) de **Palexis® LP** é aproximadamente 32% devido ao extenso metabolismo de primeira passagem. As concentrações séricas máximas de tapentadol são observadas entre 3 e 6 horas depois da administração dos comprimidos de liberação prolongada.

Aumentos proporcionais à dose para a ASC foram observados após a administração dos comprimidos de liberação prolongada na faixa de dose terapêutica.

Um estudo de doses múltiplas administradas duas vezes ao dia, usando 86 mg e 172 mg de tapentadol na forma de comprimidos de liberação prolongada, mostrou uma proporção de acúmulo de cerca de 1,5 para a droga mãe, que é determinada, principalmente, pelo intervalo de administração e pela meia-vida aparente do tapentadol. As concentrações séricas em estado de equilíbrio do tapentadol são alcançadas no segundo dia do tratamento.

Efeito do alimento

A ASC e a $C_{\text{máx}}$ aumentaram em 8% e 18% respectivamente, quando os comprimidos de liberação prolongada foram administrados depois de um café da manhã com alto teor calórico e de gorduras.

Palexis® LP pode ser administrado com ou sem alimentos.

Distribuição

O tapentadol é amplamente distribuído pelo organismo. Após a administração intravenosa, o volume de distribuição (V_z) para o tapentadol é 540 ± 98 L. A ligação às proteínas séricas é baixa e representa aproximadamente 20%.

Metabolismo

O metabolismo do tapentadol é extenso em seres humanos. Cerca de 97% da droga mãe é metabolizada. A principal via de metabolismo do tapentadol é a conjugação com ácido glicurônico para produzir glicuronídeos. Após a administração oral, aproximadamente 70% (55% glicuronídeo e 15% sulfato de tapentadol) da dose é excretada na urina na forma conjugada. A uridina difosfato glicuronil transferase (UGT) é a principal enzima envolvida na glicuronidação (principalmente as isoformas UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7). Um total de 3% da droga é excretada na urina como droga inalterada. O tapentadol sofre metabolização adicional para N-desmetil tapentadol (13%) pela CYP2C9 e CYP2C19 e para hidroxitapentadol (2%) pela CYP2D6, que sofrem metabolização adicional por conjugação. Portanto, o metabolismo da droga mediado pelo sistema do citocromo P450 é de menor importância que a conjugação de fase 2. Nenhum dos metabólitos contribui para a atividade analgésica.

Eliminação

O tapentadol e seus metabólitos são excretados quase exclusivamente (99%) pelos rins. A depuração total após a administração intravenosa é de 1530 ± 177 mL/min. A meia-vida terminal é, em média, 4 horas após a administração oral dos comprimidos de liberação imediata e 5-6 horas depois da administração oral dos comprimidos de liberação prolongada.

Populações especiais

- Idosos

A exposição média (ASC) ao tapentadol foi semelhante em pacientes idosos em comparação aos adultos jovens, com uma $C_{m\acute{a}x}$ média observada no grupo de pacientes idosos 16% menor em comparação aos pacientes adultos jovens.

- Insuficiência renal

A ASC e a $C_{m\acute{a}x}$ do tapentadol foram comparáveis em pacientes com graus variáveis de função renal (de normal a severamente prejudicada). Em contraste, exposição crescente (ASC) ao tapentadol-O-glicuronídeo foi observada com aumento no grau de insuficiência renal. Em indivíduos com insuficiência renal leve, moderada e grave, a ASC do tapentadol-O-glicuronídeo foi 1,5; 2,5 e 5,5 vezes maior em comparação com os de função renal normal, respectivamente.

- Insuficiência hepática

A administração do tapentadol resultou em maior exposição e níveis séricos mais altos do tapentadol em pacientes com disfunção hepática em comparação aos pacientes com função hepática normal. A proporção dos parâmetros farmacocinéticos do tapentadol para os grupos com

insuficiência hepática leve e moderada em comparação ao grupo com função hepática normal foi 1,7 e 4,2, respectivamente, para ASC; 1,4 e 2,5, respectivamente, para $C_{\text{máx}}$ e 1,2 e 1,4, respectivamente, para $t_{1/2}$. A taxa de formação de tapentadol-O-glicuronídeo foi menor em pacientes com disfunção hepática aumentada.

Interações farmacocinéticas

O tapentadol é metabolizado principalmente por glicuronidação de fase 2 e apenas uma pequena quantidade é metabolizada pelas vias oxidativas de fase 1.

Como a glicuronidação é um sistema de alta capacidade/baixa afinidade, não é provável que ocorram quaisquer interações clinicamente relevantes causadas pelo metabolismo de fase 2. Isto foi evidenciado pelos estudos clínicos de interação farmacocinética de medicamentos com as drogas teste naproxeno e probenecida, com aumentos na ASC do tapentadol de 17% e 57%, respectivamente. Nenhuma alteração nos parâmetros farmacocinéticos do tapentadol foi observada quando paracetamol e ácido acetilsalicílico foram administrados concomitantemente.

Estudos 'in vitro' não revelaram qualquer potencial do tapentadol para inibir ou induzir enzimas do citocromo P450. Portanto, não é provável que ocorram interações clinicamente relevantes mediadas pelo sistema do citocromo P450.

A farmacocinética do tapentadol não foi afetada quando o pH gástrico ou a motilidade gastrointestinal foram aumentados pelo omeprazol e pela metoclopramida, respectivamente.

A ligação do tapentadol às proteínas plasmáticas é baixa (aproximadamente 20%). Portanto, a probabilidade de ocorrerem interações medicamentosas farmacocinéticas pelo deslocamento do sítio de ligação da proteína é baixa.

Pacientes pediátricos

Absorção

Utilizando a dosagem ajustada ao peso, as concentrações séricas médias de tapentadol observadas na população pediátrica estavam dentro da faixa de concentrações observadas em indivíduos adultos.

Efeito do alimento

Não foi realizado um estudo específico sobre o efeito alimentar em crianças e adolescentes. No estudo de fase II/III realizado em crianças e adolescentes, o Palexis® LP foi administrado independentemente da ingestão de alimentos.

Com base nos dados de eficácia obtidos durante o estudo em crianças e adolescentes, o efeito alimentar não parece ter relevância clínica.

Palexis® LP pode ser administrado com ou sem alimentos.

Distribuição

Com base em uma análise farmacocinética populacional, o volume de distribuição aparente (V/F) médio (\pm DP) do tapentadol após a administração oral de tapentadol comprimidos LP em pacientes pediátricos foi de 528 L (\pm 227 L) para crianças com idade entre 6 anos e menos de 12 anos, e 795 L (\pm 220 L) para crianças com idade entre 12 anos e menos de 18 anos.

Metabolismo

Em humanos com idade igual ou superior a 5 meses, o metabolismo do tapentadol é extenso.

Eliminação

Com base em uma análise farmacocinética populacional, o clearance oral aparente (CL/F) médio (\pm SD) do tapentadol após a administração oral de tapentadol comprimidos LP em pacientes pediátricos foi de 135 L/h (\pm 51 L/h) para crianças com idade entre 6 anos e menos de 12 anos, e 180 L/h (\pm 45 L/h) para crianças com idade entre 12 anos e menos de 18 anos.

Populações especiais

Insuficiência renal e hepática

Palexis® LP não foi estudado em crianças e adolescentes com comprometimento renal e hepático.

Interações farmacocinéticas

Não foram realizados estudos dedicados de interação medicamentosa em crianças e adolescentes.

Dados de segurança pré-clínica

Pacientes Adultos

O tapentadol não foi genotóxico em bactérias no teste de Ames. Achados equivocados foram observados em um teste 'in vitro' de aberração cromossômica, mas quando o teste foi repetido, os resultados foram claramente negativos. O tapentadol não foi genotóxico 'in vivo', usando os dois desfechos de aberração cromossômica e síntese não programada de DNA, quando testado até a dose máxima tolerada. Estudos a longo prazo em animais não identificaram um risco carcinogênico potencial relevante para seres humanos.

O tapentadol demonstrou efeitos sobre o sistema nervoso autônomo (midríase, exoftalmia) e teve efeito convulsivante, com perda dos reflexos. Um potencial de atividade pró-convulsivante do cloridrato de tapentadol foi avaliado em ratos após uma administração intravenosa única em combinação com uma dose limiar do agente convulsivante pentilenotetrazol (PTZ).

O tapentadol reduziu a frequência respiratória espontânea, reduziu a estimulação respiratória induzida por CO₂ e aumentou a pressão parcial de CO₂ no sangue arterial em ratos, indicando uma depressão respiratória similar a opioides.

Somente em concentrações muito altas (pelo menos 40 vezes as concentrações clinicamente

relevantes) o tapentadol induziu um retardo da repolarização cardíaca in vitro. Prolongamentos do tempo de QTc não persistentes foram observados em cães em estudos de toxicidade de dose repetida.

O peso do fígado aumentou dependendo da dose e houve hipertrofia hepatocelular com uma maior incidência e gravidade de necrose celular. O baço também aumentou sem relação com a dose. No estudo com a administração por gavagem, a atividade de AST aumentou em todos os grupos de dose tratados, sendo estatisticamente significativa apenas em fêmeas com 100 mg/kg. As atividades de ALT aumentaram com ≥ 100 mg/kg, atingindo significância em machos com 200 mg/kg. Os níveis de bilirrubina plasmática diminuíram com ≥ 100 mg/kg.

O tapentadol não teve influência na fertilidade de ratos machos ou fêmeas, mas houve redução da sobrevivência no útero com a dose alta. Não se sabe se isto foi mediado via macho ou fêmea. O tapentadol não mostrou efeitos teratogênicos em ratos e coelhos depois da exposição intravenosa e subcutânea. No entanto, atraso no desenvolvimento e embriotoxicidade foram observados depois da administração de doses que resultaram em farmacologia exagerada (efeitos no SNC relacionados ao receptor mu-opioide, relacionados com a administração de dose acima da faixa terapêutica). Em ratos, o tapentadol causou aumento da mortalidade dos filhotes F₁ que foram expostos diretamente através do leite, 1 a 4 dias após o parto, já em doses que não provocaram toxicidade materna. Não houve efeitos nos parâmetros de comportamento neurológico. A excreção no leite foi investigada em filhotes de ratos amamentados por mães tratadas com tapentadol. Os filhotes foram expostos ao tapentadol e ao tapentadol-O-glicuronídeo de forma dependente da dose. Concluiu-se que o tapentadol é excretado no leite.

Pacientes pediátricos

Ratos jovens foram tratados do dia 6º ao dia 90º pós-natal, abrangendo o período de desenvolvimento correspondente à infância e adolescência em humanos. Durante os primeiros 3 dias de tratamento, foi observada uma incidência numericamente maior de mortalidade em doses de ≥ 25 mg/kg/dia com exposição plasmática de tapentadol com o nível mais baixo de reações adversas observadas (LOAEL) comparável à exposição plasmática clínica prevista em crianças. O tapentadol foi bem tolerado em filhotes com mais de 10 dias de vida. Não houve sinais clínicos relacionados ao tratamento, efeitos sobre o peso corporal, consumo de alimentos, desenvolvimento pré-desmame ou reprodutivo, crescimento de ossos longos, atividade motora, comportamento ou aprendizado e memória. Os pesos dos órgãos e a avaliação macroscópica ou microscópica não mostraram alterações relacionadas ao tratamento. O tapentadol não influenciou o desenvolvimento sexual, o acasalamento ou os parâmetros de gravidez nos animais tratados.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Palexis® LP é contraindicado:

- em pacientes com hipersensibilidade conhecida à substância ativa tapentadol ou a qualquer excipiente da fórmula;
- em situações em que fármacos com atividade agonista de receptor mu-opioide são contraindicados, isto é, em pacientes com depressão respiratória significativa (em ambientes não monitorados ou na ausência de equipamento de ressuscitação) e em pacientes com asma brônquica aguda ou grave ou hipercapnia;
- em qualquer paciente com suspeita ou confirmação de íleo paralítico;
- em pacientes com intoxicação aguda por álcool, hipnóticos, analgésicos de ação central ou drogas psicotrópicas (vide Seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS);
- em pacientes que estão em tratamento ou que foram tratados com inibidores da monoaminoxidase (MAO) nos últimos 14 dias.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Transtorno de tolerância e uso de opioides (abuso e dependência)

Tolerância, dependência física e psicológica e transtorno de uso de opioides (TUO) podem se desenvolver após a administração repetida de opioides. Uma dose mais elevada e uma duração mais longa do tratamento com opioides podem aumentar o risco de desenvolver TUO. Abuso ou uso indevido intencional de opioides pode resultar em overdose e/ou morte. O risco de desenvolver TUO é maior em pacientes com histórico pessoal ou familiar (pais ou irmãos) de transtorno por uso de substâncias (incluindo o transtorno por uso de álcool), em usuários de tabaco ou em pacientes com histórico pessoal de outros distúrbios de saúde mental (por exemplo: depressão, transtornos de ansiedade e personalidade).

Deve-se acordar com o paciente uma estratégia de tratamento incluindo duração, objetivos e um plano para o fim do tratamento (Vide seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). O paciente também deve ser informado sobre os riscos e sinais de TUO antes e durante o tratamento. Se estes sinais ocorrerem, os pacientes devem ser aconselhados a entrar em contato com o seu médico. Os pacientes precisarão de monitoramento para sinais de comportamento de dependência (por exemplo, pedidos prematuros de nova prescrição). Isto inclui a revisão de opioides concomitantes e psicofármacos (como benzodiazepínicos). Para pacientes com sinais e sintomas de TUO, deve ser considerada a consulta com um especialista em dependência.

Da mesma forma que outras drogas com atividade agonista de receptor mu-opioide, **Palexis® LP** pode levar à dependência (vide Seção 9. REAÇÕES ADVERSAS) e a sintomas de abstinência após interrupção súbita do tratamento (vide Seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Os médicos devem estar atentos aos sintomas de abstinência após a administração repetida de **Palexis® LP** e evitar a interrupção abrupta (vide Seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e Seção 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Atenção: pode causar dependência física ou psíquica.

Depressão respiratória

Em doses altas ou em pacientes sensíveis aos agonistas de receptor mu-opioide, **Palexis® LP** pode produzir depressão respiratória relacionada à dose. Portanto, **Palexis® LP** deve ser administrado com cautela em pacientes com a função respiratória prejudicada. Analgésicos alternativos não agonistas de receptor mu-opioide devem ser considerados e, em tais pacientes, **Palexis® LP** deve ser empregado apenas sob supervisão médica cuidadosa e na menor dose efetiva. Se ocorrer depressão respiratória, ela deve ser tratada como qualquer depressão respiratória induzida por agonista de receptor mu-opioide (vide Seção 10. SUPERDOSE).

Trauma craniano e pressão intracraniana aumentada

Como outras drogas com atividade agonista de receptor mu-opioide, **Palexis® LP** não deve ser usado em pacientes que podem ser particularmente sensíveis aos efeitos intracranianos da retenção de dióxido de carbono, tais como aqueles com evidência de pressão intracraniana aumentada, com nível alterado de consciência ou em coma. Os analgésicos com atividade agonista de receptor mu-opioide podem mascarar o curso clínico de pacientes com trauma craniano. **Palexis® LP** deve ser usado com cautela em pacientes com trauma craniano e tumores no cérebro.

Convulsões

Palexis® LP não foi avaliado sistematicamente em pacientes com transtorno convulsivo, e tais pacientes foram excluídos dos estudos clínicos. Entretanto, como outros analgésicos com atividade agonista de receptor mu-opioide, **Palexis® LP** deve ser prescrito com cautela em pacientes com história de transtorno convulsivo ou qualquer condição que ponha o paciente em risco de convulsões. Além disso, o tapentadol pode aumentar o risco de convulsões em pacientes que tomam outros medicamentos que diminuem o limiar de convulsões.

Insuficiência renal

Palexis® LP não foi investigado em estudos de eficácia controlados em pacientes com insuficiência renal grave; portanto, o uso nesta população não é recomendado (vide Seções 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Insuficiência hepática

Um estudo de **Palexis® LP** em pacientes com insuficiência hepática mostrou concentrações séricas mais altas que naqueles com função hepática normal. **Palexis® LP** deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência hepática moderada (vide Seções 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Palexis® LP não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave e, portanto, o uso nesta população não é recomendado (vide Seções 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Uso em doença pancreática/do trato biliar

Drogas com atividade agonista de receptor mu-opioide podem causar espasmo do esfíncter de Oddi. **Palexis® LP** deve ser usado com cautela em pacientes com doença do trato biliar, incluindo pancreatite aguda.

Distúrbios da respiração associados ao sono

Os opioides podem causar distúrbios respiratórios associados ao sono, incluindo a apneia central do sono (ACS) e hipoxemia relacionada ao sono. O uso de opioides aumenta o risco de ACS de forma dose-dependente. Em pacientes que apresentam ACS, considere diminuir a dosagem total de opioides.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas

Como as drogas com atividade agonista do receptor mu-opioide, **Palexis® LP** pode ter grande influência sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas, uma vez que pode afetar de forma adversa as funções do sistema nervoso central (vide Seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Isto deve

ser esperado principalmente no início do tratamento, em qualquer alteração de dose, bem como em caso de combinação com álcool ou tranquilizantes. Os pacientes devem ser avisados que não é permitido dirigir ou operar máquinas.

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas no início do tratamento, em mudanças de dosagem ou quando usado em conjunto com outras substâncias de ação central, incluindo álcool, calmante, sedativos e hipnóticos, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Gravidez e amamentação

- Gravidez:

Os dados de uso em mulheres grávidas são muito limitados. Os estudos em animais não mostraram efeitos teratogênicos. No entanto, atraso no desenvolvimento e embriotoxicidade foram observados em doses que resultaram farmacologia exacerbada (efeitos no sistema nervoso central relacionados ao receptor mu-opioide com a administração de doses acima da faixa terapêutica). Efeitos no desenvolvimento pós-natal já foram observados no NOAEL (nível de efeito adverso não observado) da mãe. **Palexis® LP** deve ser usado durante a gravidez apenas se os potenciais benefícios justificarem o potencial risco para o feto.

O uso a longo prazo de opioides pela mãe durante a gravidez expõe concomitantemente o feto. O recém-nascido pode, por consequência, apresentar síndrome de abstinência neonatal (NOWS).

Palexis® LP é um medicamento classificado na categoria de risco de gravidez C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

- Trabalho de parto e parto

O efeito do tapentadol no trabalho de parto e no parto em seres humanos é desconhecido. O uso de **Palexis® LP** não é recomendado em mulheres durante ou imediatamente antes do trabalho de parto e parto. Devido à atividade agonista de receptor mu-opioide do tapentadol, recém-nascidos cujas mães fizeram uso de tapentadol devem ser monitorados para depressão respiratória.

- Amamentação

Não há informações sobre a excreção do tapentadol no leite humano. A partir de um estudo em filhotes de ratos amamentados por mães que receberam tapentadol, concluiu-se que o tapentadol é

excretado no leite (vide Seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, subitem “Dados pré-clínicos de segurança”). Portanto, um risco para o lactente não pode ser excluído. **Palexis® LP** não deve ser usado durante o aleitamento.

Pacientes pediátricos

As mesmas advertências e precauções para o uso de **Palexis® LP** aplicam-se às crianças, com as seguintes considerações adicionais:

Palexis® LP não foi estudado em crianças com menos de 6 anos de idade, portanto, o uso nesta população não é recomendado (vide Seções 1. INDICAÇÕES e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Palexis® LP não foi avaliado sistematicamente em crianças e adolescentes com obesidade, portanto, pacientes pediátricos com obesidade devem ser monitorados de forma extensiva, e a dose máxima recomendada não deve ser excedida).

Palexis® LP não foi estudado em crianças e adolescentes com insuficiência renal ou hepática, portanto, o uso nesta população não é recomendado (vide Seções 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Atenção: contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido revestido de liberação prolongada.

Atenção:

Palexis® LP 50 mg contém o corante dióxido de titânio.

Palexis® LP 100 mg contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.

Palexis® LP 150 mg contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

Palexis® LP 200 mg contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

Palexis® LP 250 mg contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Em casos isolados houve relatos de síndrome serotoninérgica durante o uso terapêutico de tapentadol em combinação com medicamentos serotoninérgicos, tais como inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) e antidepressivos tricíclicos. A síndrome serotoninérgica deve ser um diagnóstico diferencial quando uma das seguintes situações é observada:

- Clônus muscular espontâneo
- Clônus muscular induzido ou ocular com agitação ou sudorese
- Tremor e hiperreflexia
- Hipertonia e temperatura corporal $> 38^{\circ}\text{C}$ e clônus muscular induzido ou clônus ocular.

Em geral, a interrupção dos medicamentos serotoninérgicos resulta em melhora rápida. O tratamento depende da natureza e da gravidade dos sintomas.

Não há dados clínicos sobre o uso concomitante de **Palexis[®] LP** com antagonistas/agonistas opioides mistos (como pentazocina, nalbufina) ou agonistas parciais mu-opioide. Da mesma forma que para os agonistas mu-opioide puros, o efeito analgésico proporcionado pelo componente mu-opioide de **Palexis[®] LP** pode, teoricamente, estar reduzido em tais circunstâncias. Portanto, recomenda-se cautela ao combinar **Palexis[®] LP** com estes medicamentos.

Palexis[®] LP pode induzir convulsões e aumentar o potencial de causar convulsões de inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS), inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos e outros medicamentos que diminuem o limiar de convulsões.

Medicamentos de ação central/depressores do sistema nervoso central (SNC), incluindo álcool e narcóticos

O uso concomitante de **Palexis[®] LP** com medicamentos sedativos, como benzodiazepínicos ou outros depressivos respiratórios ou do SNC (outros opioides, antitussígenos ou tratamentos de substituição, barbitúricos, antipsicóticos, H1-anti-histamínicos, álcool, gabapentinóides (gabapentina e pregabalina)) aumenta o risco de hipotensão, sedação profunda, depressão respiratória, coma e morte por causa do efeito depressivo aditivo no SNC. Portanto, quando uma terapia combinada de **Palexis[®] LP** com um depressor respiratório ou do sistema nervoso central é considerada, deve-se considerar a redução da dose de um ou ambos os agentes e limitar a duração do uso concomitante (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)

Deve-se ter cautela com pacientes em tratamento com **Palexis® LP** que iniciem ou interrompam tratamento concomitante com inibidores ou indutores enzimáticos fortes (por exemplo rifampicina, fenobarbital, erva de São João [*Hypericum perforatum*]) pois isso pode influenciar o funcionamento do tapentadol ou pode causar efeitos colaterais.

Palexis® LP é contraindicado para pacientes que estão recebendo ou que fizeram uso de inibidores da monoaminoxidase (MAO) nos últimos 14 dias, devido aos potenciais efeitos aditivos nos níveis de noradrenalina, que podem resultar em eventos adversos cardiovasculares (vide Seção 4. CONTRAINDICAÇÕES).

A administração concomitante de **Palexis® LP** com anticolinérgicos ou medicamentos com atividade anticolinérgica (por exemplo, antidepressivos tricíclicos, antihistamínicos, antipsicóticos, relaxantes musculares, medicamentos contra Parkinson) pode resultar em aumento dos efeitos adversos anticolinérgicos.

Uso de Palexis LP com alimento

Palexis® LP pode ser administrado com ou sem alimentos (vide Seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Palexis® LP deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Palexis® LP tem validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Palexis® LP é um comprimido oblongo de cor branco (50 mg), amarelo claro (100 mg), rosa claro (150 mg), laranja claro (200 mg) ou vermelho acastanhado (250 mg).

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Antes de iniciar o tratamento com **Palexis® LP**, uma estratégia de tratamento incluindo duração, objetivos e um plano para o fim do tratamento, deve ser acordada com o paciente, de acordo com

as diretrizes de manejo da dor. Durante o tratamento, deve haver contato frequente entre o médico e o paciente para avaliar a necessidade de continuar o tratamento, considerar a interrupção ou ajustar as dosagens se necessário. Quando o paciente não precisar mais da terapia com **Palexis® LP**, é aconselhável diminuir a dose gradualmente para evitar sintomas de abstinência. Na ausência de um controle adequado da dor, deve-se considerar a possibilidade de hiperalgesia, tolerância e progressão da doença subjacente (Vide seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

A posologia deve ser personalizada de acordo com a intensidade da dor, o tratamento prévio que recebeu e a capacidade de acompanhamento do paciente.

A capa do revestimento do comprimido de **Palexis® LP** pode não ser completamente digerida e, portanto, pode ainda estar visível nas fezes do paciente. Esse achado não tem relevância clínica, uma vez que o princípio ativo do comprimido já foi absorvido.

Posologia

Pacientes Adultos

Palexis® LP deve ser tomado duas vezes ao dia, com intervalo de aproximadamente 12 horas. Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros, com quantidade suficiente de líquido, com ou sem alimentos.

Início do tratamento

- a) Início do tratamento em pacientes que não estão tomando analgésicos opioides: o tratamento deve ser iniciado com doses únicas de 50 mg de tapentadol, duas vezes ao dia.
- b) Início do tratamento em pacientes que já estão tomando analgésicos opioides: ao trocar de opioides para **Palexis® LP** a escolha da dose inicial deve levar em consideração a natureza da medicação anterior, a administração e a dose diária média.

Titulação e manutenção

Depois do início do tratamento, a dose deve ser titulada individualmente, sob supervisão médica, até um nível que forneça analgesia adequada e minimize os efeitos colaterais.

A experiência de estudos clínicos mostrou que a titulação com incrementos de 50 mg de tapentadol duas vezes ao dia, com intervalo de 3 dias, foi apropriada para alcançar o controle adequado da dor na maioria dos pacientes.

Doses diárias totais de **Palexis® LP** acima de 500 mg de tapentadol não foram estudadas e, portanto, não são recomendadas.

Duração do tratamento

Palexis® LP não deve ser usado por mais tempo que o necessário.

Populações especiais**Pacientes adultos com insuficiência renal**

Não há recomendação para ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada (vide Seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Palexis® LP não foi avaliado em estudos controlados de eficácia em pacientes com insuficiência renal grave, portanto, o uso nesta população não é recomendado (vide Seções 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Pacientes adultos com insuficiência hepática

Não há recomendação para ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve (vide Seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Palexis® LP deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência hepática moderada. Nestes pacientes, o tratamento deve ser iniciado com 50 mg de tapentadol e a administração não deve ocorrer com intervalo inferior a 24 horas. Tratamento adicional deve refletir a manutenção da analgesia com tolerabilidade aceitável (vide Seções 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Palexis® LP não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave e, portanto, o uso nesta população não é recomendado (vide Seções 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Pacientes idosos (pacientes com 65 anos ou mais)

Em geral, a dose recomendada para pacientes idosos com função renal e hepática normais é a mesma que para os pacientes adultos jovens com função renal e hepática normais. Como os pacientes idosos têm maior probabilidade de terem função hepática e renal diminuídas, é necessário cautela na seleção da dose, conforme recomendado (vide Seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Pacientes pediátricos acima de 6 anos e adolescentes

A recomendação de dose para crianças depende da idade e do peso corporal.

Início do tratamento**Início da terapia em pacientes que atualmente não utilizam analgésicos opioides**

Para crianças e adolescentes de 6 a 18 anos, a dose inicial recomendada é de 1,5 mg por kg de

peso corporal, administrada a cada 12 horas. No entanto, a dose inicial não deve exceder 50 mg.

Início da terapia em pacientes que estão utilizando analgésicos opioides

Ao realizar a troca de opioides para **Palexis® LP** e definir a dose inicial, é necessário considerar a natureza do medicamento previamente utilizado, o método de administração e a dose diária média. Em pacientes que estão em uso de opioides, pode ser necessário iniciar com doses mais altas de **Palexis® LP**, em comparação com aqueles que não fizeram uso de opioides antes de iniciar o tratamento com **Palexis® LP**.

Titulação e manutenção

Depois do início do tratamento, a dose deve ser titulada individualmente, sob rigorosa supervisão médica, até um nível que forneça analgesia adequada e minimize os efeitos colaterais, com aumentos de dose de 25 mg para pacientes com menos de 40 kg de peso corporal ou aumentos de dose de 25 mg ou 50 mg para pacientes com mais de 40 kg de peso corporal, após um intervalo mínimo de 2 dias desde o último aumento de dose.

A dose máxima recomendada é de 3,5 mg por kg de peso corporal, administrada a cada 12 horas. As concentrações de comprimidos disponíveis devem ser consideradas para alcançar a dose ideal dentro da faixa geral recomendada (1,5 mg/kg a 3,5 mg/kg), conforme determinado pelo médico prescritor. A dose total de 500 mg por dia, ou seja, 250 mg a cada 12 horas, não deve ser excedida. Pacientes individuais demonstraram benefícios com doses abaixo de 1,0 mg/kg.

Interrupção do tratamento

Sintomas de abstinência podem ocorrer depois da interrupção abrupta do tratamento com tapentadol (vide Seções 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 9. REAÇÕES ADVERSAS). Quando o paciente não precisar mais do tratamento com tapentadol, é recomendável reduzir a dose gradualmente para prevenir sintomas de abstinência.

Pacientes pediátricos com insuficiência renal

Palexis® LP não foi estudado em crianças e adolescentes com insuficiência renal, portanto, o uso nesta população não é recomendado (vide Seções 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Pacientes pediátricos com insuficiência hepática

Palexis® LP não foi estudado em crianças e adolescentes com insuficiência hepática, portanto, o uso nesta população não é recomendado (vide Seções 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

O uso de **Palexis® LP** não é recomendado em crianças com menos de 6 anos de idade devido à insuficiência de dados de segurança e eficácia nesta população.

Taxa de liberação **Palexis® LP**

Palexis® LP é um comprimido revestido de liberação prolongada formulado para liberar a dose total do ativo tapentadol presente no comprimido em um período de 12 horas.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Palexis® LP

Aproximadamente 60% dos pacientes tratados com **Palexis® LP** nos estudos controlados com placebo experimentaram reações adversas a medicamentos, predominantemente de severidade leve e moderada. As reações adversas a medicamentos mais frequentes estavam relacionadas ao trato gastrointestinal e ao sistema nervoso central (náusea, vertigem, constipação, cefaleia e sonolência). Aproximadamente 15% dos pacientes tratados com **Palexis® LP** que apresentaram reações adversas a medicamentos descontinuaram os estudos de fase 2/3 de doses múltiplas em dor crônica e aproximadamente 18% dos pacientes descontinuaram durante a fase de tratamento aberto.

A tabela abaixo lista as reações adversas que foram identificadas nos estudos clínicos realizados com **Palexis® LP**. As reações adversas estão listados por classe e frequência, sendo as frequências definidas como:

Reação muito comum ($\geq 1/10$),

Reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$),

Reação rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$),

Reação muito rara ($< 1/10.000$) e

Desconhecida (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis).

REAÇÕES ADVERSAS DE PALEXIS® LP				
	Frequência			
Sistema de órgão por classe	Muito comum (> 1/10)	Comum (> 1/100 à < 1/10)	Incomum (> 1/1000 à < 1/100)	Rara (> 1/10000 à < 1/1000)
Distúrbios do Sistema imune			hipersensibilidade ao fármaco	

Distúrbios do metabolismo e nutrição		apetite diminuído	diminuição de peso	
Distúrbios psiquiátricos		distúrbio do sono, ansiedade, humor deprimido, nervosismo, inquietação	sonhos anormais, alteração da percepção, desorientação, agitação, estado de confusão, humor eufórico	dependência do medicamento, pensamentos anormais
Distúrbios do sistema nervoso	vertigem, cefaleia, sonolência	contrações musculares involuntárias, tremor, distúrbio de atenção	parestesia, hipoestesia, distúrbio do equilíbrio, sêdação, síncope, comprometimento da memória, deterioração mental, nível diminuído de consciência, disartria	coordenação anormal, pré-síncope, convulsão
Distúrbios oculares			distúrbio visual	
Distúrbios cardíacos			frequência cardíaca aumentada, frequência cardíaca diminuída, palpitações	
Distúrbios vasculares		rubor	pressão arterial diminuída	
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		dispneia		depressão respiratória
Distúrbios gastrintestinais	náusea, constipação	vômito, diarreia, dispepsia	desconforto abdominal	esvaziamento gástrico prejudicado
Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo		prurido, hiperidrose, erupção cutânea	urticária	
Distúrbios renais e urinários			polaciúria, hesitação urinária	
Sistema reprodutor e distúrbios mamários			disfunção sexual	
Distúrbios gerais e do local de administração		fadiga, mucosas secas, astenia, sensação de alteração da	síndrome de abstinência, irritabilidade, sensação anormal	sentir-se bêbado, sensação de relaxamento

		temperatura corporal, edema		
--	--	-----------------------------	--	--

Descrição de reações adversas selecionadas

Dependência do medicamento

O uso repetido de **Palexis[®] LP** pode levar à dependência, mesmo em doses terapêuticas. O risco de dependência ao medicamento pode variar dependendo dos fatores de risco individuais do paciente, dosagem e duração do tratamento com opioides (Vide seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Os estudos clínicos conduzidos com **Palexis[®] LP** com exposição do paciente por até 1 ano mostraram pouca evidência de abstinência com a descontinuação abrupta. Quando ocorreu abstinência, ela foi classificada, em geral, como leve. No entanto, os médicos devem estar vigilantes para identificar os sintomas de abstinência e tratar os pacientes adequadamente caso ocorram.

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso após a aprovação do tapentadol.

Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Transtornos psiquiátricos: delírio, alucinação, ideação suicida, ataque de pânico.

Ideação suicida foi relatada durante o uso de tapentadol após a aprovação. Uma relação causal entre a ideação suicida e a exposição ao tapentadol não foi estabelecida com base nos dados dos estudos clínicos e nos relatos pós-comercialização, porém, o risco de ideação suicida e suicídios cometidos é conhecido por ser maior em pacientes que sofrem de dor crônica. Além disso, as substâncias com uma influência pronunciada sobre o sistema monoaminérgico têm sido associadas a um aumento do risco de suicídio em pacientes que sofrem de depressão, principalmente no início do tratamento.

Síndrome da serotonina: casos isolados de síndrome da serotonina, uma condição potencialmente fatal, foram relatados durante o uso concomitante de opioides com drogas serotoninérgicas.

Insuficiência adrenérgica: casos de insuficiência adrenérgica foram relatados com o uso de opioides, mais frequentemente após mais de um mês de uso.

Eventos raros de angioedema, anafilaxia e choque anafilático foram relatados com ingredientes contidos em **Palexis[®] LP**.

Deficiência androgênica: casos de deficiência androgênica ocorreram com o uso crônico de opioides.

Pacientes pediátricos

Espera-se que a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em crianças e adolescentes tratados com **Palexis® LP** sejam os mesmos que em adultos tratados com **Palexis® LP**. Não foram identificados novos riscos para a segurança a partir do estudo pediátrico concluído para qualquer um dos subgrupos etários investigados. Dados sobre os sintomas de abstinência em crianças que utilizam a formulação LP do tapentadol são limitados.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Experiência em seres humanos

A experiência em seres humanos com a administração de uma superdose de tapentadol é limitada. Os dados pré-clínicos sugerem que sintomas semelhantes aos de outros analgésicos de ação central com atividade agonista de receptor mu-opioide podem ser esperados na intoxicação por tapentadol. Em princípio, no cenário clínico, estes sintomas incluem em particular miose, vômito, colapso cardiovascular, distúrbios da consciência até coma, convulsões, depressão respiratória até parada respiratória, que pode ser fatal.

Conduta em caso de superdose

A conduta deve ser direcionada ao tratamento dos sintomas de agonismo de receptor mu-opioide. A atenção principal deve ser dada ao restabelecimento de vias aéreas patentes e à instituição de ventilação assistida ou controlada quando há suspeita de superdose de **Palexis® LP**.

Antagonistas de opioides puros, como a naloxona, são antídotos específicos para a depressão respiratória resultante de uma dose excessiva de opioide. A depressão respiratória que se segue a uma superdose pode ultrapassar a duração da ação do antagonista de opioide. A administração de um antagonista de opioide não substitui o monitoramento contínuo das vias aéreas, respiração e circulação depois de uma superdose de opioide. Se a resposta aos antagonistas de opioide for subótima ou apenas de natureza breve, um antagonista adicional deve ser administrado conforme orientações do fabricante do produto.

A fim de eliminar o fármaco não absorvido, a descontaminação gastrointestinal pode ser considerada. Pode-se considerar a descontaminação gastrointestinal com carvão ativado ou por lavagem gástrica dentro de 2 horas após a ingestão. Antes de tentar a descontaminação gastrointestinal, deve-se tomar cuidado para proteger as vias aéreas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

REGISTRO: 1.8610.0015

Produzido por:

Farmaceutici Formenti S.p.A., Origgio (VA), Itália.

Embalado por:

Grünenthal GmbH, Aachen, Alemanha.

Importado e registrado por:

Grünenthal do Brasil Farmacêutica Ltda.

Avenida Guido Caloi, 1935, Bl. B e Bl. C – 1º andar – São Paulo – SP.

CNPJ 10.555.143/0001-13

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

SAC: 0800 205 2050

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 29/05/2026.



V10 – R0526/CCDS12.0

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14/05/2021	1866317216	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/02/2021	0469220/21-0	Cumprimento de Exigência – Ref. à petição “1384 – MEDICAMENTO NOVO - Documentação para avaliação de segurança e eficácia”	25/02/2021	N/A – Inclusão inicial de bula	VP/VPS	50 mg x 30 100 mg x 30 150 mg x 30 200 mg x 30 250 mg x 30
24/10/2022	4858787222	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/10/2022	4858787222	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/10/2022	ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VPS	50 mg x 30 100 mg x 30 150 mg x 30 200 mg x 30 250 mg x 30
04/09/2024	1219832243	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/09/2024	1219832243	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/09/2024	VPS: CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POSOLOGIA E MODO DE USAR SUPERDOSE VP: O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VPS/VP	50 mg x 30 100 mg x 30 150 mg x 30 200 mg x 30 250 mg x 30
17/09/2024	1280437/24-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/09/2024	1280437/24-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/09/2024	VPS: 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES III) DIZERES LEGAIS VP: 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VPS/VP	50 mg x 30 100 mg x 30 150 mg x 30 200 mg x 30 250 mg x 30

							4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? III) DIZERES LEGAIS		
19/11/2025	1514149/25-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		Gerado no momento do peticionamento	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		VPS: 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE III) DIZERES LEGAIS VP: 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? III) DIZERES LEGAIS	VPS/VP	50 mg x 30 100 mg x 30 150 mg x 30 200 mg x 30 250 mg x 30
	Gerado no momento do peticionamento	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		Gerado no momento do peticionamento	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		VPS: IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS/VP	50 mg x 30 100 mg x 30 150 mg x 30 200 mg x 30 250 mg x 30

							VP: IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 1.PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6.COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTOS PODE ME CAUSAR?		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--