

Considerações gerais para o tratamento da dor com qualquer medicamento que contenha um mecanismo de ação opioide

Devem ser considerados os seguintes aspetos gerais:

- Para o diagnóstico e tratamento da dor é essencial uma abordagem individualizada e centrada no doente, de forma a estabelecer um compromisso terapêutico entre o médico e o doente.
- Antes da prescrição do opioide devem ser tidas em conta variáveis do doente que podem afetar a dose de opioide a escolher.¹ • Em doentes com dor aguda, por exemplo, dor pós-operatória, a utilização de medicamentos deve ser limitada ao tempo mínimo necessário¹. Todos os doentes devem ser cuidadosamente selecionados, devem ser considerados fatores de risco para abuso e devem ser monitorizados e acompanhados regularmente, de forma a garantir a utilização adequada de opioides^{3,4}, devem ser acordados objetivos claros com o doente relativamente ao tratamento analgésico e à funcionalidade.^{3,4} • Os doentes devem ser informados sobre os possíveis efeitos secundários dos opioides e do potencial desenvolvimento de tolerância, dependência e adição.^{3,4} • É importante otimizar as abordagens multimodais com recurso a outros fármacos não-opioides na abordagem, quer da dor aguda, quer da dor crónica, antes da decisão de instituir terapêutica opioide ou do ajuste desta terapêutica.¹ • A adição pode desenvolver-se mesmo quando os opioides são tomados conforme preconizado. A prevalência exata de dependência em doentes tratados com opioides para a dor crónica é difícil de determinar.⁵ • Num tratamento prolongado com opioides devem efetuar-se reavaliações clínicas regulares de forma a aferir, o controlo da dor, o impacto na qualidade de vida, o bem-estar físico e psicológico, efeitos secundários e a necessidade de continuidade do tratamento.² • Qualquer tratamento a longo prazo com opioides deve ser monitorizado e reavaliado regularmente, considerando a redução gradual da dose ou a interrupção do tratamento.^{3,4} • Os sinais de comportamento aditivo devem ser monitorizados e abordados/tratados.^{3,4} • **Os doentes e o público em geral podem beneficiar de materiais educacionais claros e de ações de sensibilização no sentido de promover a utilização racional de fármacos opioides.**⁶

1. DHHS Pain Management Best Practices Inter-Agency Taskforce Report May 2019; 2. O'Brien T et al. Eur J Pain 2017;21:3-19; 3. Faculty of Pain Medicine, Opioids Aware <https://www.r-coa.ac.uk/faculty-of-pain-medicine/opioids-aware> Accessed September 2019; 4. Kosten TR et al. Scie Pract. Perspect 2002;1:13-20; 5. Rosenblum A et al. Exp Clin. Psychopharmacol. 2008;16(5):405-416; 6. OECD Health Policy. Addressing Problematic opioid use in OECD Countries May 2019 <http://www.oecd.org/health/addressing-problematic-opioid-use-in-oecd-countries-a18286f0-en.htm>.

NOME: Palexia retard 25 mg/50 mg/100 mg/150 mg/200 mg/250 mg, comprimidos de libertação prolongada.

COMPOSIÇÃO: Cada comprimido contém 29,12 mg/58,24 mg/116,48 mg/174,72 mg/232,96 mg/291,20 mg de cloridrato de tapentadol equivalente a 25 mg/50 mg/100 mg/150 mg/200 mg/250 mg de tapentadol. Palexia retard 25 mg contém 1,330 mg de lactose. Palexia retard 50 mg/100 mg/150 mg/200 mg/250 mg contém 3,026 mg de lactose. **FORMA FARMACÊUTICA:** Comprimidos de libertação prolongada. **INDICAÇÕES**

TERAPÊUTICAS: Controlo da dor crónica intensa em adultos, que apenas pode ser adequadamente controlada com analgésicos opioides. **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO:** Palexia retard deve ser tomado 2 vezes por dia, aproximadamente a cada 12 horas. *Início da terapêutica em doentes que não estão a tomar analgésicos opioides:* os doentes devem começar o tratamento com doses unitárias de 50 mg de tapentadol em comprimidos de libertação prolongada, administrado 2 vezes por dia. *Início da terapêutica em doentes que estão a tomar analgésicos opioides:* quando se altera de outro opioide para Palexia retard e se escolhe a dose inicial, deve ser considerada a natureza da medicação anterior, a via de administração e a dose média diária utilizada. Poderão ser necessárias doses iniciais mais elevadas de Palexia retard para doentes que já tomavam opioides comparativamente a doentes que não tomavam opioides antes de iniciarem a terapêutica com Palexia retard. *Ajuste e Manutenção:* após o início da terapêutica, a dose deve ser ajustada individualmente a um nível que permita o controlo analgésico e que minimize os efeitos indesejáveis, sob a adequada supervisão do médico prescritor. A experiência proveniente dos estudos clínicos demonstrou que um esquema de ajuste com aumentos de 50 mg de tapentadol, em comprimidos de libertação prolongada, 2 vezes por dia a cada 3 dias, foi apropriado para alcançar um controlo adequado da dor na maioria dos doentes. Para satisfazer as necessidades individuais dos doentes, os comprimidos de libertação prolongada a 25 mg também podem ser utilizados para ajustes posológicos. Doses diárias totais de Palexia retard superiores a 500 mg de tapentadol ainda não foram estudadas e não são portanto recomendadas. *Suspensão do tratamento:* podem ocorrer sintomas de privação após suspensão abrupta do tratamento com tapentadol. Quando um doente já não necessita da terapêutica com tapentadol é aconselhável uma redução gradual da dose para prevenir sintomas de privação. *Compromisso Renal:* nos doentes com compromisso renal ligeiro a moderado não é necessário um ajuste da dose. Palexia retard não foi estudado em estudos controlados de eficácia em doentes com compromisso renal grave, pelo que não se recomenda o uso nesta população. *Compromisso Hepático:* nos doentes com compromisso hepático ligeiro não é necessário um ajuste da dose. Palexia retard deve ser administrado com precaução nos doentes com compromisso hepático moderado. Nestes doentes, a terapêutica deve ser iniciada com a dosagem mais baixa disponível i.e. 50 mg de tapentadol em comprimidos de libertação prolongada e não deve ser administrada com maior frequência do que 1 vez em cada 24 horas. Como terapêutica inicial não se recomenda uma dose diária superior a 50 mg de tapentadol em comprimidos de libertação prolongada. A continuação do tratamento deve refletir a manutenção da analgesia com tolerabilidade aceitável. Palexia retard não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave, pelo que não se recomenda a sua administração nesta população. *Doentes idosos (pessoas com idade igual ou superior a 65 anos):* geralmente, não é necessário um ajuste da dose nos doentes idosos. Contudo, como é mais provável a existência de compromisso renal ou hepático nos doentes idosos, é necessária precaução na seleção da dose, conforme recomendado. *Doentes pediátricos:* a segurança e eficácia de Palexia retard em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Deste modo, não se recomenda a administração de Palexia retard nesta população. **Modo de Administração:** Palexia retard deve ser tomado inteiro, sem dividir ou mastigar, para garantir a manutenção do mecanismo de libertação prolongada. Palexia retard deve ser tomado com uma quantidade suficiente de líquido. Palexia retard pode ser tomado com ou sem alimentos. A matriz vazia do comprimido de tapentadol pode não ser digerida completamente e por isso, ser eliminada e observada nas fezes do doente. No entanto, esta situação não tem relevância clínica, uma vez que a substância ativa do comprimido já foi absorvida. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade ao tapentadol ou a qualquer um dos excipientes. Situações em que os fármacos com atividade agonista dos receptores opioides μ estão contraindicados, por exemplo, doentes com depressão respiratória significativa (em ambientes sem monitorização clínica ou na ausência de equipamento de ressuscitação) e doentes com asma brônquica aguda ou grave ou com hipercapnia. Qualquer doente que tenha ou em que haja suspeita de ileo paralítico. Doentes com intoxicação aguda por álcool, hipnóticos, analgésicos de ação central ou psicotrópicos. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO:** *Potencial de Abuso e Dependência/Síndrome de Dependência:* Palexia retard tem um potencial de abuso e dependência. Este facto deve ser tido em consideração ao prescrever ou dispensar Palexia retard, em situações em que existe preocupação relativamente a um maior risco de uso indevido, abuso, dependência ou diversão. Todos os doentes a receber tratamento com fármacos com ação agonista sobre os receptores opioides μ devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais de abuso e dependência. *Risco derivado da utilização concomitante de medicamentos sedativos como benzodiazepinas ou substâncias relacionadas:* utilização concomitante de Palexia retard e medicamentos sedativos como benzodiazepinas ou substâncias relacionadas poderá resultar em sedação, depressão respiratória, coma e morte. A prescrição concomitante destes medicamentos sedativos deve reservar-se aos doentes para os quais não são possíveis outras opções de tratamento. Se for tomada uma decisão no sentido de prescrever Palexia retard concomitantemente, deve ser considerada a redução da dose de um ou de ambos os medicamentos e a duração do tratamento concomitante deve ser a mais curta possível. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação e recomenda-se informar os doentes e os seus cuidadores para estarem atentos a estes sintomas. *Depressão respiratória:* em doses elevadas ou em doentes sensíveis aos agonistas dos receptores opioides μ , Palexia retard pode causar depressão respiratória dependente da dose. Palexia retard deve ser administrado com precaução nos doentes com compromisso da função respiratória. Em alternativa, devem ser considerados analgésicos não agonistas dos receptores opioides μ e Palexia retard só deverá ser administrado sob cuidadosa supervisão médica na dose eficaz mais baixa. Em caso de depressão respiratória, esta deve ser tratada como qualquer depressão respiratória induzida por agonistas dos receptores opioides μ . *Lesões cerebrais e hipertensão intracraniana:* Palexia retard não deve ser administrado em doentes que possam ser especialmente sensíveis aos efeitos intracranianos da retenção de dióxido de carbono, tais como os doentes que apresentam sinais de hipertensão intracraniana, diminuição da consciência, ou coma. Os analgésicos com ação agonista sobre os receptores opioides μ podem mascarar a evolução clínica dos doentes com lesões cerebrais. Palexia retard deve ser administrado com precaução nos doentes com lesões cerebrais e com tumores cerebrais. *Convulsões:* Palexia retard não foi sistematicamente avaliado nos doentes com antecedentes de convulsões. Este

grupo de doentes foi excluído dos ensaios clínicos realizados. Tal como outros analgésicos com ação agonista sobre o receptor opioide μ , Palexia retard não é recomendado em doentes com antecedentes de convulsões ou com qualquer situação que os coloque em risco de convulsões. *Compromisso Renal:* Palexia retard não foi avaliado em estudos controlados de eficácia em doentes com compromisso renal grave, pelo que não se recomenda a sua administração nesta população. *Compromisso Hepático:* indivíduos com compromisso hepático ligeiro a moderado revelaram um aumento da exposição sistémica de 2 e 4,5 vezes, respetivamente, quando comparados com indivíduos com função hepática normal. Palexia retard deve ser utilizado com precaução nos doentes com compromisso hepático moderado, especialmente no início do tratamento. Palexia retard não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave, pelo que a sua administração nesta população não é recomendada. *Utilização na Doença Pancreática/do Trato Biliar:* os fármacos com ação agonista sobre os receptores opioides μ podem causar espasmo do esfíncter de Oddi. Palexia retard deve ser utilizado com precaução nos doentes com patologias do trato biliar, incluindo pancreatite aguda. *Perturbações respiratórias relacionadas com o sono:* os opioides podem causar perturbações respiratórias relacionadas com o sono incluindo apneia central do sono (ACS) e hipoxemia relacionada com o sono. A utilização de opioides aumenta o risco de ACS de uma forma dependente da dose. Em doentes que apresentem ACS, considere reduzir a dose total de opioides. *Agonistas/antagonistas opioides mistos:* deve ter-se precaução quando se combina Palexia retard com agonistas/antagonistas opioides mistos μ (como a pentazocina, nalbupina) ou com agonistas μ parciais (como a buprenorfina). Nos doentes que tomam buprenorfina para o tratamento da dependência de opioides, se a administração de agonistas totais μ (como o tapentadol) se torna necessário, em situações de dor aguda, devem ser consideradas opções de tratamento alternativas (como por exemplo, interrupção temporária de buprenorfina). Sobre o uso combinado com buprenorfina, foram reportadas necessidades de doses mais elevadas de agonistas totais dos receptores μ e nestas circunstâncias é necessária monitorização rigorosa de acontecimentos adversos, tais como depressão respiratória. Os comprimidos de libertação prolongada de Palexia retard contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou mal-absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento. **INTERAÇÕES:** *Medicamentos sedativos como benzodiazepinas ou substâncias relacionadas:* a utilização concomitante de Palexia retard e medicamentos sedativos como benzodiazepinas ou outros depressores respiratórios ou do SNC (outros opioides, antipsicóticos ou tratamentos de substituição, barbitúricos, antipsicóticos, anti-histamínicos H1, álcool) aumenta o risco de sedação, depressão respiratória, coma e morte devido ao efeito depressor do Sistema Nervoso Central (SNC) aditivo. Quando for contemplada uma terapêutica combinada de Palexia retard com um depressor do SNC, deve ser considerada a redução da dose de um ou de ambos os medicamentos e a duração da utilização concomitante deve ser limitada. *Agonistas/antagonistas opioides mistos:* deve ter-se precaução quando se combina Palexia retard com agonistas/antagonistas opioides μ mistos (como a pentazocina e a nalbupina) ou agonistas μ parciais (como a buprenorfina). Palexia retard pode induzir convulsões e aumentar o potencial convulsivante dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SRSS), dos inibidores da recaptação da serotonina e da norepinefrina (IRSN), dos antidepressivos tricíclicos, dos antipsicóticos e de outros medicamentos que diminuam o limiar convulsivante. Existiram notificações de síndrome serotoninérgica numa relação temporal com a utilização terapêutica de tapentadol em combinação com medicamentos serotoninérgicos como inibidores seletivos da recaptação da serotonina (SRSS), inibidores da recaptação da serotonina e da norepinefrina (IRSN) e antidepressivos tricíclicos. É provável estar-se na presença de síndrome serotoninérgica quando se observa uma das seguintes manifestações: clónus espontâneo; clónus ocular ou induzido com agitação ou diaforese; tremor e hiperreflexia; hipertonia e temperatura corporal > 38°C e clónus ocular induzido. A interrupção dos medicamentos serotoninérgicos traduz-se geralmente numa rápida melhoria. O tratamento depende da natureza e gravidade dos sintomas. O principal mecanismo de eliminação do tapentadol faz-se pela conjugação com o ácido glucurónico através da uridina difosfato glucuronil transferase (UGT) principalmente via as isoformas UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7. Assim, a administração concomitante de inibidores potentes destas isoenzimas (como por exemplo, cetoconazol, fluconazol, ácido mefloquinâmico) pode levar ao aumento da exposição sistémica de tapentadol. Nos doentes em tratamento com tapentadol recomenda-se precaução quando, concomitantemente, se inicia ou suspende a administração de potentes indutores enzimáticos (como rifampicina, fenobarbital, hiperico (Hypericum perforatum)), uma vez que podem originar uma diminuição da eficácia ou um risco de efeitos adversos, respetivamente. O tratamento com Palexia retard deve ser evitado em doentes que estão a receber inibidores da monoamina oxidase (MAO), ou que os tenham tomado nos últimos 14 dias, devido a efeitos aditivos potenciais nas concentrações sinápticas de noradrenalina, que podem resultar em acontecimentos adversos cardiovasculares, tais como crise hipertensiva. **EFEITOS INDESEJÁVEIS:** *Muito frequentes:* Tonturas, Sonolência, Cefaleias, Náuseas, Obstipação. *Frequentes:* Diminuição do apetite, Ansiedade, Humor depressivo, Perturbações do sono, Nervosismo, Inquietação, Perturbações na atenção, Tremor, Contrações musculares involuntárias, Rubor, Dispneia, Vômitos, Diarreia, Dispepsia, Prurido, Hipertensão, Erupção cutânea, Astenia, Fadiga, Sensação de alteração da temperatura do corpo, Secura das mucosas, Edema. *Pouco frequentes:* Hipersensibilidade ao medicamento, Diminuição do peso, Desorientação, Estado confusional, Agitação, Perturbações da percepção, Sonhos estranhos, Humor eufórico, Nível de consciência diminuído, Perturbações na memória, Perturbações mentais, Síncope, Sedação, Perturbações do equilíbrio, Disartria, Hipostesia, Parestesia, Perturbações visuais, Aumento da frequência cardíaca, Diminuição da frequência cardíaca, Palpitações, Diminuição da tensão arterial, Desconforto abdominal, Urticária, Hesitação urinária, Poliaquiúria, Disfunção sexual, Síndrome de privação do fármaco, Perturbações da sensação, Irritabilidade. *Raros:* Dependência, Perturbações do raciocínio, Convulsões, Pré-síncope, Perturbações da coordenação, Depressão respiratória, Esvaziamento gástrico deficiente, Sensação de embriaguez, Sensação de relaxamento. *Desconhecidos:* Delírio. Os casos pós-comercialização de delírio foram observados em doentes com fatores de risco adicionais tais como cancro e idade avançada. Após a comercialização foram notificados acontecimentos raros de angioedema, anafilaxia e choque anafilático. O risco de ideação suicida e suicídios cometidos é superior em doentes que sofrem de dor crónica. Adicionalmente, substâncias com uma influência pronunciada no sistema monoaminérgico têm sido associadas a um aumento do risco de suicídios em doentes que sofrem de depressão, especialmente no início do tratamento. Os dados do tapentadol provenientes dos ensaios clínicos e dos relatórios de pós-comercialização não evidenciam um aumento do risco. **DATA DA REVISÃO DO TEXTO:** 08/2021. **Medicamento Sujeito a Receita Médica Especial.** Grünenthal, S.A. - Alameda Fernão Lopes, n.º 12-8ºA, 1495-190 Algés. Para mais informações deverá contactar o titular da autorização de introdução no mercado.