

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

PALEXIA SR 25 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
PALEXIA SR 50 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
PALEXIA SR 100 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
PALEXIA SR 150 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
PALEXIA SR 200 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
PALEXIA SR 250 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 25 mg tapentadola (v obliki klorida).  
Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 50 mg tapentadola (v obliki klorida).  
Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 100 mg tapentadola (v obliki klorida).  
Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 150 mg tapentadola (v obliki klorida).  
Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 200 mg tapentadola (v obliki klorida).  
Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 250 mg tapentadola (v obliki klorida).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

PALEXIA SR 25 mg vsebuje 1,330 mg laktoze.  
PALEXIA SR 50 mg vsebuje 3,026 mg laktoze.  
PALEXIA SR 100 mg vsebuje 3,026 mg laktoze.  
PALEXIA SR 150 mg vsebuje 3,026 mg laktoze.  
PALEXIA SR 200 mg vsebuje 3,026 mg laktoze.  
PALEXIA SR 250 mg vsebuje 3,026 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

[25 mg]: Rahlo rjavkastooranžne filmsko obložene tablete podolgovate oblike (5,5 mm x 10 mm), označene z logotipom Grünenthal na eni strani in oznako H9 na drugi strani.

[50 mg]: Bele filmsko obložene tablete podolgovate oblike (6,5 mm x 15 mm), označene z logotipom Grünenthal na eni strani in oznako H1 na drugi strani.

[100 mg]: Bledorumene filmsko obložene tablete podolgovate oblike (6,5 mm x 15 mm), označene z logotipom Grünenthal na eni strani in oznako H2 na drugi strani.

[150 mg]: Bledorožnate filmsko obložene tablete podolgovate oblike (6,5 mm x 15 mm), označene z logotipom Grünenthal na eni strani in oznako H3 na drugi strani.

[200 mg]: Bledooranžne filmsko obložene tablete podolgovate oblike (7 mm x 17 mm), označene z logotipom Grünenthal na eni strani in oznako H4 na drugi strani.

[250 mg]: Rjavkastordeče filmsko obložene tablete podolgovate oblike (7 mm x 17 mm), označene z logotipom Grünenthal na eni strani in oznako H5 na drugi strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo PALEXIA SR je namenjeno odraslim bolnikom za zdravljenje hude kronične bolečine, ki jo je mogoče ustrezno obvladati samo z opioidnimi analgetiki.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Odmerjanje je treba prilagoditi posamezniku glede na resnost zdravljene bolečine, predhodne izkušnje z njenim zdravljenjem in glede na možnost spremljanja bolnika.

Zdravilo PALEXIA SR je treba jemati dvakrat na dan, približno vsakih 12 ur.

#### *Začetek zdravljenja*

Začetek zdravljenja pri bolnikih, ki trenutno ne jemljejo opioidnih analgetikov

Zdravljenje je treba začeti z jemanjem posameznih odmerkov po 50 mg tapentadola v tableti s podaljšanim sproščanjem dvakrat na dan.

#### *Začetek zdravljenja pri bolnikih, ki trenutno jemljejo opioidne analgetike*

V primeru prehoda iz opioidov na zdravilo PALEXIA SR in pri izbiri začetnega odmerka, je treba upoštevati naravo prej uporabljanega zdravila, način dajanja in povprečni dnevni odmerek. To lahko zahteva pri bolnikih, ki trenutno prejemajo opioide, uporabo večjih začetnih odmerkov zdravila PALEXIA SR kot pri bolnikih, ki pred začetkom zdravljenja z zdravilom PALEXIA SR niso prejeli opioidov.

#### *Prilagoditev in vzdrževanje*

Po uvedbi zdravljenja je treba odmerek pod natančnim nadzorom lečečega zdravnika individualno prilagoditi do ravni, ki zagotavlja ustrezno analgezijo in omeji neželene učinke na najmanjšo mero. Izkušnje iz kliničnih preskušanj kažejo, da je shema prilagajanja v povečanjih po 50 mg tapentadola v tableti s podaljšanim sproščanjem dvakrat na dan vsake 3 dni pri večini bolnikov ustrezna za doseganje ustreznega obvladanja bolečine. Za individualno prilagoditev odmerka se lahko uporablja tudi 25 mg tapentadola v tableti s podaljšanim sproščanjem.

Skupni dnevni odmerki zdravila PALEXIA SR, večji od 500 mg tapentadola, še niso raziskani in zato niso priporočljivi.

#### *Prenehanje zdravljenja*

Po nenadnem prenehanju zdravljenja s tapentadolom se lahko pojavijo odtegnitveni simptomi (glejte poglavje 4.8). Če bolnik zdravljenja s tapentadolom ne potrebuje več, je odmerek priporočljivo zmanjševati postopoma, da bi preprečili odtegnitvene simptome.

#### *Okvara ledvic*

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic zdravilo PALEXIA SR ni raziskano v kontroliranih preskušanjih učinkovitosti, zato ga pri tej populaciji ni priporočljivo uporabljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### *Okvara jeter*

Bolnikom z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je treba zdravilo PALEXIA SR uporabljati previdno. Zdravljenje teh bolnikov je treba začeti z najmanjšim odmerkom, ki je na voljo, tj. <25 mg> <50 mg> tapentadola v tableti s podaljšanim sproščanjem, zdravila pa ne smejo jemati pogosteje kot enkrat vsakih 24 ur. Ob uvedbi zdravljenja se priporoča, da dnevni odmerek ni večji od 50 mg tapentadola v tableti s podaljšanim sproščanjem. Nadaljnje zdravljenje mora zagotoviti vzdrževanje analgezije ob sprejemljivem prenašanju (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Zdravilo PALEXIA SR ni raziskano pri bolnikih s hudo okvaro jeter, zato ga pri tej populaciji ni priporočljivo uporabljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

### *Starejši bolniki (stari 65 let in več)*

Starejšim bolnikom odmerka na splošno ni treba prilagajati. Ker pri njih obstaja večja verjetnost zmanjšane delovanja ledvic in jeter, jim je treba odmerek določiti previdno, tako kot je priporočeno (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

### *Pediatrični bolniki*

Varnost in učinkovitost zdravila PALEXIA SR še nista ugotovljeni pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, zato njena uporaba pri tej populaciji ni priporočljiva.

### Način uporabe

Tablete PALEXIA SR je treba zaužiti cele in se jih ne sme deliti ali zgristi; to zagotavlja ohranitev mehanizma podaljšane sproščanja. Zdravilo PALEXIA SR je treba vzeti z dovolj tekočine; jemlje se lahko s hrano ali brez nje.

Ogrodje (matriks) tablete tapentadola morda ne bo prebavljeno v celoti in se posledično lahko izloči ter je vidno v blatu bolnika. Vendar ta pojav nima kliničnega pomena, saj se je učinkovina predhodno že absorbirala.

## **4.3 Kontraindikacije**

Zdravilo PALEXIA SR je kontraindicirano

- pri bolnikih, preobčutljivih na tapentadol ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- kadar so kontraindicirane zdravilne učinkovine z agonističnim delovanjem na mi-opioidne receptorje, to je pri bolnikih z izraženo depresijo dihanja (v okolju, ki ne omogoča skrbnega spremljanja bolnika, ali če ni opreme za oživljanje), z akutno ali hudo bronhialno astmo ali hiperkapnijo,
- pri bolnikih s paralitičnim ileusom ali sumom nanj,
- pri bolnikih z akutno zastrupitvijo z alkoholom, hipnotiki, centralno delujočimi analgetiki ali psihotropnimi učinkovinami (glejte poglavje 4.5).

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### *Možnost zlorabe in zasvojenosti/sindroma odvisnosti*

Pri jemanju zdravila PALEXIA SR obstaja možnost zlorabe in zasvojenosti. To je treba upoštevati ob predpisovanju ali izdajanju zdravila PALEXIA SR, kadar obstaja večje tveganje neprimerne uporabe, zlorabe, zasvojenosti ali posredovanja zdravila.

Med zdravljenjem z zdravilnimi učinkovinami, ki delujejo kot agonisti mi-opioidnih receptorjev, je treba vse bolnike natančno spremljati glede znakov zlorabe in zasvojenosti.

### *Tveganje zaradi sočasne uporabe sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali sorodne učinkovine*

Sočasna uporaba zdravila PALEXIA SR in sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali sorodne učinkovine, lahko povzroči sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Zaradi teh tveganj je sočasno predpisovanje tega zdravila s sedativnimi zdravili dovoljeno le za bolnike, pri katerih alternativne možnosti zdravljenja niso možne. Če se odločite, da boste zdravilo PALEXIA SR predpisali sočasno s sedativnimi zdravili, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka enega ali obeh zdravil, trajanje sočasnega zdravljenja pa mora biti čim krajše.

Pri bolnikih je treba pozorno spremljati znake in simptome respiratorne depresije in sedacije. Zelo priporočljivo je, da bolnike in njihove negovalce obveščate v zvezi s tem, da se zavedajo teh simptomov (glejte poglavje 4.5).

### *Depresija dihanja*

Pri visokih odmerkih ali pri bolnikih, občutljivih na agoniste mi-opioidnih receptorjev, lahko zdravilo PALEXIA SR povzroči z odmerkom povezano depresijo dihanja. Zato je treba zdravilo PALEXIA SR pri bolnikih z okvarjeno dihalno funkcijo uporabljati previdno. Razmisliti je treba o drugih analgetikih, ki niso agonisti mi-opioidnih receptorjev, zdravilo PALEXIA SR pa je treba pri takšnih bolnikih uporabljati le pod natančnim zdravniškim nadzorom in v najmanjšem učinkovitem odmerku. Če se pojavi depresija dihanja, jo je treba zdraviti kot vsako depresijo dihanja, ki jo povzročijo agonisti mi-opioidnih receptorjev (glejte poglavje 4.9).

#### *Poškodba glave in zvišan intrakranialni tlak*

Zdravila PALEXIA SR se ne sme uporabljati pri bolnikih, ki so lahko posebej dovzetni za intrakranialne učinke povišanega ogljikovega dioksida, npr. pri tistih z zvišanim intrakranialnim tlakom, zmanjšano stopnjo zavesti ali komo. Analgetiki, ki delujejo kot agonisti mi-opioidnih receptorjev, lahko pri bolnikih s poškodbo glave prikrivajo klinični potek. Pri bolnikih s poškodbo glave ali tumorji možganov je treba zdravilo PALEXIA SR uporabljati previdno.

#### *Konvulzije*

Zdravila PALEXIA SR niso sistematično ovrednotili pri bolnikih s konvulzivno motnjo; takšni bolniki niso bili vključeni v klinična preskušanja. Toda tako kot druge analgetike z mi-opioidnim agonističnim delovanjem, tudi zdravila PALEXIA SR ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih, ki imajo v anamnezi konvulzivne motnje ali kakšno drugo stanje, ki bi povečevalo tveganje za pojav konvulzij. Poleg tega lahko tapentadol poveča tveganje za nastanek konvulzij pri bolnikih, ki jemljejo druga zdravila, ki znižajo prag za nastanek konvulzij (glejte poglavje 4.5).

#### *Okvara ledvic*

Zdravilo PALEXIA SR ni raziskano v kontroliranih preskušanjih učinkovitosti pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, zato ga v tej populaciji ni priporočljivo uporabljati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### *Okvara jeter*

Pri preiskovancih z blago okvaro jeter je bila sistemska izpostavljenost 2-krat večja, pri tistih z zmerno okvaro jeter pa 4,5-krat večja kot pri preiskovancih z normalnim delovanjem jeter. Zdravilo PALEXIA SR je treba pri bolnikih z zmerno okvaro jeter uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 5.2), zlasti pri uvedbi zdravljenja.

Zdravilo PALEXIA SR ni raziskano pri bolnikih s hudo okvaro jeter, zato ga v tej populaciji ni priporočljivo uporabljati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### *Uporaba v primeru bolezni trebušne slinavke/žolčnika in žolčevodov*

Zdravilne učinkovine, ki delujejo kot agonisti mi-opioidnih receptorjev, lahko povzročijo spazem Oddijevega sfinktra. Zdravilo PALEXIA SR je treba pri bolnikih z boleznijo žolčnika ali žolčevodov in tudi z akutnim pankreatitisom uporabljati previdno.

#### *S spanjem povezane motnje dihanja*

Opioidi lahko povzročajo s spanjem povezane motnje dihanja, vključno s centralno apnejo v spanju (CSA - central sleep apnea) in s spanjem povezano hipoksemijo. Uporaba opioidov lahko poveča tveganje za CSA v odvisnosti od odmerka. Pri bolnikih, pri katerih so prisotni znaki CSA, razmislite o zmanjšanju skupnega odmerka opioidov.

#### *Mešani agonisti/antagonisti opioidnih receptorjev*

V primeru kombinirane uporabe zdravila PALEXIA SR z mešanimi agonisti/antagonisti mi-opioidnih receptorjev (npr. s pentazocinom, nalbufinom) ali delnimi agonisti mi-opioidnih receptorjev (npr. z buprenorfinom) je potrebna previdnost. Pri bolnikih, ki se zdravijo od odvisnosti od opioidov z buprenorfinom, je treba razmisliti o alternativnih možnostih zdravljenja (npr. o začasni ukinitvi zdravljenja z buprenorfinom) v primeru, če je za zdravljenje akutnega bolečinskega stanja potrebna uporaba čistega mi-opioidnega agonista (npr. tapentadola). V primeru kombinirane uporabe z buprenorfinom, so poročali o potrebnih višjih odmerkih čistega agonista mi-opioidnih receptorjev, zato je v takih primerih potrebno skrbno spremljanje neželenih učinkov npr. depresije dihanja.

Tablete s podaljšanim sproščanjem PALEXIA SR vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

*Sedativna zdravila, kot so benzodiazepini ali sorodne učinkovine*

Sočasna uporaba zdravila PALEXIA SR s sedativnimi zdravili, kot so benzodiazepini ali drugi respiratorni zaviralci ali zaviralci osrednjega živčnega sistema (drugi opioidi, antitusiki ali zdravljenje z nadomestnimi zdravili, barbiturati, antipsihotiki, H1-antihistaminiki, alkohol), povečuje tveganje za sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt zaradi dodatnega zaviralnega učinka na osrednji živčni sistem. Če je predvideno kombinirano zdravljenje z zdravilom PALEXIA SR in respiratornim zaviralcem ali zaviralcem osrednjega živčnega sistema, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka enega ali obeh zdravil in omejiti čas trajanja sočasne uporabe (glejte poglavje 4.4).

*Mešani agonisti/antagonisti opioidnih receptorjev*

V primeru kombinirane uporabe zdravila PALEXIA SR z mešanimi agonisti/antagonisti mi-opioidnih receptorjev (npr. s pentazocinom, nalbufinom) ali delnimi agonisti mi-opioidnih receptorjev (npr. z buprenorfinom) je potrebna previdnost (glejte tudi poglavje 4.4).

Zdravilo PALEXIA SR lahko povzroči nastanek konvulzij in poveča potencial selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralcev ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), tricikličnih antidepresivov, antipsihotikov in drugih zdravil, ki znižalo prag za nastanek konvulzij.

Poročali so o serotoninem sindromu pri časovno povezani terapevtski uporabi tapentadola v kombinaciji s serotoninergičnimi zdravili, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) in triciklični antidepresivi. Serotoninem sindrom je možen ob pojavu enega od naslednjih znakov:

- Spontani mišični krči
- Inducirani ali okularni mišični krči z agitacijo ali diaforezo
- Tremor in hiperrefleksija
- Hipertonija in telesna temperatura višja od 38 °C in inducirani okularni mišični krči.

Z ukinitvijo serotoninergičnega zdravila se stanje običajno hitro izboljša. Zdravljenje je odvisno od narave in resnosti simptomov.

Glavna pot izločanja tapentadola je konjugacija z glukuronsko kislino, ki poteka z uridin-difosfattransferazo (UGT), predvsem z izooblikami UGT1A6, UGT1A9 in UGT2B7. Zato lahko sočasna uporaba z močnimi zaviralci teh izoencimov (npr. ketokonazolom, flukonazolom, meklofenaminsko kislino) poveča sistemsko izpostavljenost tapentadolu (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih, zdravljenih s tapentadolom, je potrebna previdnost v primeru uvedbe ali prenehanja uporabe zdravil, ki so močni induktorji encimov (npr. rifampicina, fenobarbitala, šentjanževke (*Hypericum perforatum*)); to namreč lahko zmanjša učinkovitost tapentadola (po uvedbi) ali poveča tveganje neželenih učinkov (po prenehanju).

Zdravljenju z zdravilom PALEXIA SR se je treba izogniti pri bolnikih, ki prejemajo ali so v zadnjih 14 dneh prejeli zaviralce monoaminooksidaze (MAO). Obstaja namreč možnost aditivnih učinkov na sinaptično koncentracijo noradrenalina, kar lahko povzroči neželene srčnožilne učinke, npr. hipertenzivno krizo.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

*Nosečnost*

Podatkov o uporabi pri nosečnicah je zelo malo.

Študije na živalih niso pokazale teratogenih učinkov. Pri odmerkih, ki povzročijo čezmerne farmakološke učinke (mi-opioidne učinke na osrednje živčevje pri odmerkih, ki so večji od terapevtskih), so opazili upočasnen razvoj in embriotoksičnost. Učinke na postnatalni razvoj so zabeležili že pri odmerku brez opaženega učinka na mater (NOAEL) (glejte poglavje 5.3).

Pri dolgotrajnem jemanju opioidov med nosečnostjo je izpostavljen tudi plod. Posledično se lahko pri novorojenčku pojavi neonatalni odtegnitveni sindrom (NOWS – *neonatal opioid withdrawal syndrome*). Neonatalni opioidni odtegnitveni sindrom je lahko življenje ogrožajoč, če ga ne prepoznamo in zdravimo. Antidot za novorojenčka mora biti na voljo.

Zdravilo PALEXIA SR naj bi med nosečnostjo uporabljali le, če možne koristi upravičujejo možno tveganje za plod.

#### Porod

Vpliv tapentadola na porod pri človeku ni znan. Zdravila PALEXIA SR ni priporočljivo uporabljati pri ženskah tik pred porodom ali med njim. Zaradi agonističnega delovanja tapentadola na mi-opioidne receptorje, je treba novorojenčke mater, ki so jemale tapentadol, spremljati zaradi možnosti pojava depresije dihanja.

#### Dojenje

Podatkov o izločanju tapentadola v materino mleko pri človeku ni. Na podlagi študij pri podganjih mladičih, dojenih pri samicah, ki so prejemale tapentadol, sklepajo, da se tapentadol izloča v materino mleko (glejte poglavje 5.3). Zato tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Zdravila PALEXIA SR se ne sme uporabljati med obdobjem dojenja.

#### Plodnost

Na voljo ni podatkov o vplivu zdravila PALEXIA SR na plodnost pri ljudeh. V študijah plodnosti in zgodnjega razvoja zarodka pri podganah (samcih in samicah) niso opazili nobenih učinkov na reproduktivne parametre (glejte poglavje 5.3).

### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

PALEXIA SR lahko močno vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, ker lahko neugodno vpliva na delovanje osrednjega živčevja (glejte poglavje 4.8). To je treba pričakovati zlasti na začetku zdravljenja, po spremembi odmerka, pa tudi pri sočasnem pitju alkohola ali jemanju pomirjeval (glejte poglavje 4.4). Bolniki naj se posvetujejo z zdravnikom ali smejo voziti in upravljati s stroji.

### 4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki v preskušanih zdravila PALEXIA SR, kontroliranih s placebom, so bili pri bolnikih pretežno blagi ali zmerni. Najpogostejši so bili neželeni učinki na prebavilih in osrednjem živčevju (navzea, omotica, zaprtje, glavobol in zaspanost).

Spodnja preglednica navaja neželene učinke, ugotovljene v kliničnih preskušanih z zdravilom PALEXIA SR in v obdobju trženja. Navedeni so po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je opredeljena takole: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

## NEŽELENI UČINKI

Organski sistem	Pogostnost				
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost na zdravilo*		

<b>Presnovne in prehranske motnje</b>		zmanjšani apetit	zmanjšanje telesne mase		
<b>Psihiatrične motnje</b>		anksioznost, depresivno razpoloženje, motnja spanja, živčnost, nemir	dezorientiranost, stanje zmedenosti, vznemirjenost, motnje zaznavanja, nenormalne sanje, evforično razpoloženje	odvisnost od zdravila, nenormalno razmišljanje	delirij**
<b>Bolezni živčevja</b>	omotica, zaspanost, glavobol	motnje pozornosti, tremor, nehotene kontrakcije mišic	zmanjšana raven zavesti, okvara spomina, mentalna okvara, sinkopa, sedacija, motnja ravnotežja, dizartrija, hipostezija, parestezija	konvulzije, presinkopa, nenormalna koordinacija	
<b>Očesne bolezni</b>			motnja vida		
<b>Srčne bolezni</b>			povečana srčna frekvenca, zmanjšana srčna frekvenca, palpitacije		
<b>Žilne bolezni</b>		zardevanje	znižanje krvnega tlaka		
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>		dispneja		depresija dihanja	
<b>Bolezni prebavil</b>	navzea, zaprtje	bruhanje, driska, dispepsija	nelagodje v trebuhu	okvarjeno praznjenje želodca	
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		srbenje, hiperhidroza, izpuščaj	urtikarija		
<b>Bolezni sečil</b>			zastajanje curka urina, polakisurija		
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>			spolna disfunkcija		
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>		astenija, utrujenost, občutek spremenjene telesne temperature, suhost sluznic, edemi	odtegnitveni sindrom, nenormalno počutje, razdražljivost	občutek pijanosti, občutek sproščenosti	
<p><i>*V obdobju trženja so poročali o redkih primerih angioedema, anafilaksije in anafilaktičnega šoka</i></p> <p><i>**Po prihodu zdravila na trg so opazili primere delirija pri bolnikih, pri katerih so bili prisotni dodatni dejavniki tveganja, kot sta rak in visoka starost.</i></p>					

V kliničnih preskušanjih zdravila PALEXIA SR, v katerih so ga bolniki dobivali do 1 leto, so po nenadnem prenehanju redko ugotovili odtegnitvene simptome; če pa so se pojavili, so bili na splošno blagi. Kljub temu mora biti zdravnik nanje pozoren (glejte poglavje 4.2) in mora bolnika ustrezno zdraviti, če se pojavijo.

Znano je, da bolnike s kronično bolečino spremlja večje tveganje samomorilnega mišljenja in samomorov. Poleg tega so ugotovili, da so učinkovine z izraženim vplivom na monoaminergični sistem povezane s povečanim tveganjem samomorilnosti pri bolnikih z depresijo, posebno na začetku zdravljenja. Podatki iz kliničnih preskušanj in poročil v obdobju trženja ne dokazujejo povečanega tovrstnega tveganja pri tapentadolu.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

##### *Simptomi*

Izkušeni pri ljudeh s prevelikim odmerjanjem tapentadola je zelo malo. Predklinični podatki kažejo, da je mogoče v primeru zastrupitve s tapentadolom pričakovati podobne simptome, kot se pojavijo pri drugih centralno delujočih analgetikih, ki delujejo kot agonisti mi-opioidnih receptorjev. Načeloma so med temi simptomi (glede na klinične ugotovitve) predvsem mioza, bruhanje, srčnožilni kolaps, motnje zavesti vse do kome, konvulzije in depresija dihanja vse do zastoja dihanja.

##### *Zdravljenje*

Zdravljenje prevelikega odmerjanja mora biti osredotočeno na zdravljenje simptomov mi-opioidnega agonističnega delovanja. Kadar obstaja sum na preveliko odmerjanje tapentadola, je treba pozornost najprej nameniti ponovni vzpostavitvi dihalnih poti in uvedbi asistirane ali nadzorovane ventilacije. Čisti antagonist opioidnih receptorjev, npr. nalokson, so specifični antidoti proti depresiji dihanja, ki je posledica prevelikega odmerjanja opioidov. Depresija dihanja po prevelikem odmerjanju lahko traja dalj časa kot delovanje antagonist opioidnih receptorjev. Dajanje antagonist opioidnih receptorjev ni nadomestilo za stalno spremljanje dihalnih poti, dihanja in obtoka po prevelikem odmerjanju opioidov. Če je odziv na antagonist opioidnih receptorjev premajhen ali le kratkotrajen, je treba uporabiti dodaten odmerek antagonist (npr. naloksona) v skladu s priporočili izdelovalca zdravila. Za odstranitev neabsorbirane zdravilne učinkovine pride v poštev gastrointestinalna dekontaminacija. Gastrointestinalna dekontaminacija z aktivnim ogljem ali izpiranjem želodca pride v poštev v 2 urah po zaužitju. Pred poskusom gastrointestinalne dekontaminacije je treba poskrbeti za zavarovanje dihalnih poti.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: analgetiki; opioidi; drugi opioidi  
oznaka ATC: N02AX06

Tapentadol je močan analgetik z mi-agonističnim opioidnim delovanjem, ki poleg tega zavira tudi ponovni privzem noradrenalina. Tapentadol deluje analgetično neposredno, brez farmakološko aktivnega presnovka.

Tapentadol je bil učinkovit v predkliničnih modelih nociceptivnih, nevropatskih, visceralnih in vnetnih bolečin; učinkovitost je bila potrjena v kliničnih preskušanjih s tabletami tapentadola s podaljšanim sproščanjem pri nemalignih nociceptivnih in nevropatskih kroničnih bolečinskih stanjih kot tudi pri kroničnih malignih bolečinah.

Preskušanja pri bolečinah zaradi osteoartroze in kroničnih bolečin v spodnjem delu hrbta so pokazala podobno analgetično učinkovitost tapentadola kot močnega opioida, uporabljenega kot primerjalno zdravilo. V preskušanju pri boleči diabetični periferni nevropatiji se je tapentadol ločil od placeba, ki je bil uporabljen za primerjavo.

Učinki na srce in ožilje: V natančnem preskušanju QT pri človeku večkratni terapevtski in nadterapevtski odmerki tapentadola niso vplivali na interval QT. Podobno tapentadol ni pomembno



vplival na druge parametre EKG (srčna frekvenca, interval PR, trajanje QRS, morfologija valov T in U).

#### *Pediatrična populacija*

Evropska agencija za zdravila je odložila obvezno predložitev rezultatov študij z zdravilom PALEXIA SR v vseh podskupinah pediatrične populacije za hudo kronično bolečino (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

#### *Podatki iz obdobja trženja zdravila*

Dve študiji iz obdobja trženja zdravila sta bili izvedeni, da bi preverili koristi uporabe tapentadola. Učinkovitost tapentadola v tabletah s podaljšanim sproščanjem je bila preizkušana v multicentričnem, randomiziranem, dvojno slepem, vzporednem preskušanju pri bolnikih z bolečino v spodnjem delu hrbta z nevropatsko komponento (KF5503/58). Zmanjšanje povprečne intenzivnosti bolečine je bilo podobno v skupini, ki je prejela tapentadol in v primerjalni skupini, ki je npr. prejela kombinacijo tapentadola v tabletah s podaljšanim sproščanjem in pregabalin v tabletah s takojšnjim sproščanjem.

V odprtem, multicentričnem, randomiziranem preskušanju pri bolnikih s hudo kronično bolečino v spodnjem delu hrbta z nevropatsko komponento (KF5503/60) je tapentadol v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem pomembno zmanjšal povprečno intenzivnost bolečine.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### *Absorpcija*

Povprečna absolutna biološka uporabnost zdravila PALEXIA SR po enkratnem odmerku (na tešče) je zaradi obsežne presnove prvega prehoda približno 32 %. Največja koncentracija tapentadola v serumu se pojavi od 3 do 6 ur po uporabi tablet s podaljšanim sproščanjem.

Po uporabi tablet s podaljšanim sproščanjem v razponu terapevtskih odmerkov so ugotovili odmerka odvisno povečanje AUC.

Preskušanje z večkratnimi odmerki 86 mg in 172 mg tapentadola v tabletah s podaljšanim sproščanjem dvakrat na dan je za matično učinkovino pokazalo razmerje kopičenja približno 1,5. To razmerje je v prvi vrsti odvisno od odmernega intervala in navideznega razpolovnega časa tapentadola. Stanje dinamičnega ravnovesja serumskih koncentracij tapentadola je doseženo drugi dan zdravljenja.

#### *Vpliv hrane*

Če so bile tablete s podaljšanim sproščanjem uporabljene po mastnem in visokokaloričnem zajtrku, se je AUC povečala za 8 % in  $C_{max}$  za 18 %. Ocenjeno je bilo, da to klinično ni pomembno, ker je v okviru normalne interindividualne variabilnosti farmakokinetičnih parametrov tapentadola. Bolnik lahko zdravilo PALEXIA SR vzame s hrano ali brez nje.

#### *Porazdelitev*

Tapentadol se po telesu široko porazdeli. Po intravenski uporabi je volumen porazdelitve (Vz) tapentadola 540 +/- 98 l. Vezava na beljakovine v serumu je majhna, približno 20 %.

#### *Presnova*

Pri človeku se tapentadol obsežno presnovi. Presnovi se približno 97 % matične spojine. Glavna pot presnove tapentadola je konjugacija z glukuronsko kislino, s čimer nastane glukuronid. Po peroralni uporabi se približno 70 % odmerka izloči z urinom v konjugiranih oblikah (55 % tapentadolovega glukuronida in 15 % tapentadolovega sulfata). Glavni encim, udeležen v glukuronidaciji, je uridin-difosfatglukuroniltransferaza (UGT) (predvsem izooblike UGT1A6, UGT1A9 in UGT2B7). Skupaj 3 % zdravilne učinkovine se izloči v urinu v nespremenjeni obliki. Tapentadol se poleg tega s CYP2C9 in CYP2C19 presnovi v N-demetiltapentadol (13 %) ter s CYP2D6 v hidroksitapentadol (2 %); oba se še naprej presnovita s konjugacijo. Zato je presnova zdravilne učinkovine s sistemom citokroma P450 manj pomembna kot glukuronidacija.

Noben presnovek ne prispeva k analgetičnemu delovanju.

#### *Izločanje*

Tapentadol in njegovi presnovki se izločijo skoraj samo (99 %) skozi ledvice. Celotni očistek po intravenski uporabi je 1530 +/- 177 ml/min. Terminalni razpolovni čas po peroralni uporabi je povprečno 5-6 ur.

#### *Posebne populacije*

##### *Starejši bolniki*

V preskušanju, v katerem so starejše preiskovance (stare od 65 do 78 let) primerjali z mladimi odraslimi (starimi od 19 do 43 let), je bila povprečna izpostavljenost (AUC) tapentadolu pri enih in drugih podobna, povprečna  $C_{max}$  pa je bila v skupini starejših preiskovancev 16 % manjša kot v skupini mladih odraslih.

##### *Okvara ledvic*

AUC in  $C_{max}$  tapentadola sta bili pri preiskovancih z različnimi stopnjami delovanja ledvic (od normalnega do hude okvare) primerljivi. Nasprotno pa so z napredujočo stopnjo okvare ledvic opažali naraščajočo izpostavljenost (AUC) tapentadol-O-glukuronidu. AUC tapentadol-O-glukuronida je bila pri osebah z blago okvaro ledvic 1,5-krat večja, z zmerno okvaro 2,5-krat večja in s hudo okvaro 5,5-krat večja kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic.

##### *Okvara jeter*

Pri preiskovancih z okvarjenim delovanjem jeter je uporaba tapentadola povzročila večjo izpostavljenost in večjo koncentracijo zdravila v serumu kot pri preiskovancih z normalnim delovanjem jeter. Razmerje farmakokinetičnih parametrov tapentadola med skupinama z blago oziroma zmerno okvaro jeter v primerjavi s skupino z normalnim delovanjem jeter je bilo za AUC 1,7 oz. 4,2, za  $C_{max}$  1,4 oz. 2,5 ter za  $t_{1/2}$  1,2 oz. 1,4. Pri preiskovancih z izrazitejšo okvaro jeter je bila hitrost nastajanja tapentadol-O-glukuronida manjša.

##### *Farmakokinetične interakcije*

Tapentadol se v glavnem presnovi z glukuronidacijo in le malo se ga presnovi po oksidativnih poteh. Glukuronidacija je sistem z veliko kapaciteto/majhno afiniteto, ki se niti v primeru bolezni ne zasiti zlahka. Poleg tega so terapevtske koncentracije zdravilnih učinkovin na splošno bistveno manjše od koncentracij, potrebnih za potencialno zavrtje glukuronidacije. Zato so klinično pomembne interakcije zaradi glukuronidacije malo verjetne. V več preskušanjih medsebojnega delovanja zdravil so raziskali možen vpliv paracetamola, naproksena, acetilsalicilne kisline in probenecida na glukuronidacijo tapentadola. Preskušanja z zdravilnima učinkovinama naproksenom (500 mg dvakrat na dan 2 dni) in probenecidom (500 mg dvakrat na dan 2 dni) sta pokazali povečanje AUC tapentadola za 17 % (naproksen) in 57 % (probenecid). V celoti v teh preskušanjih niso ugotovili klinično pomembnih učinkov na koncentracijo tapentadola v serumu.

Poleg tega sta bili izvedeni preskušanja medsebojnega delovanja tapentadola z metoklopramidom in omeprazolom, da bi ugotovili morebiten vpliv teh dveh zdravilnih učinkovin na absorpcijo tapentadola. Tudi ti preskušanja nista pokazali klinično pomembnih učinkov na koncentracijo tapentadola v serumu.

Študije *in vitro* niso pokazale, da bi tapentadol zaviral ali induciral encime citokroma P450. Zato klinično pomembna medsebojna delovanja prek sistema citokroma P450 niso verjetna.

Vezava tapentadola na beljakovine v plazmi je majhna (približno 20 %). Zato je verjetnost farmakokinetičnih medsebojnih delovanj zdravil zaradi izpodrinjenja z vezavnega mesta na beljakovinah majhna.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Tapentadol v Amesovem testu pri bakterijah ni bil genotoksičen. Test kromosomskih aberacij *in vitro* je dal negotove rezultate, toda ob ponovitvi testa so bili rezultati nedvomno negativni. Ko so tapentadol *in vivo* testirali do največjega toleriranega odmerka, se pri preizkusu dveh opazovanih dogodkov kromosomskih aberacij in nenačrtovane sinteze DNA ni izkazal za genotoksičnega. Dolgoročne študije na živalih niso pokazale možnega tveganja kancerogenosti, ki bi bilo pomembno za človeka.

Tapentadol pri podganah ni vplival na plodnost samcev ali samic, so pa pri velikih odmerkih ugotovili manjše preživetje *in utero*. Ni znano, ali je do tega prišlo prek samcev ali prek samic. Tapentadol po intravenski in subkutani uporabi pri podganah in kuncih ni povzročil teratogenih učinkov. So pa po uporabi odmerkov, ki so povzročili čezmerne farmakološke učinke (mi-opioidne učinke na osrednje živčevje pri odmerkih, ki so večji od terapevtskih), opazali upočasnjen razvoj in embriotoksičnost. Po intravenski uporabi pri podganah so ugotovili zmanjšano preživetje *in utero*. Pri podganah je tapentadol povečal umrljivost mladičev F<sub>1</sub>, ki so mu bili od 1. do 4. dne po skotitvi izpostavljeni neposredno, z mlekom, že v odmerkih, ki niso povzročili toksičnih učinkov pri samicah materah. Vplivov na nevrološko-vedenjske parametre ni bilo. Izločanje v mleku so raziskali pri podganjih mladičih, dojenih pri samicah, ki so prejemale tapentadol. Mladiči so bili od odmerka odvisno izpostavljeni tapentadolu in tapentadol-O-glukuronidu. Sklepajo, da se tapentadol izloča v mleko.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

[25 mg]:

Jedro tablete:

hipromeloza

mikrokristalna celuloza

brezvodni koloidni silicijev dioksid

magnezijev stearat

Obloga tablete:

hipromeloza

laktoza monohidrat

smukec

makrogol 400

makrogol 6000

titanov dioksid (E 171)

rumeni železov oksid (E 172)

rdeči železov oksid (E 172)

[50 mg]:

Jedro tablete:

hipromeloza

mikrokristalna celuloza

brezvodni koloidni silicijev dioksid

magnezijev stearat

Obloga tablete:

hipromeloza

laktoza monohidrat

smukec

makrogol 6000

propilenglikol

titanov dioksid (E171)

[100 mg]:

Jedro tablete:

hipromeloza

mikrokristalna celuloza

brezvodni koloidni silicijev dioksid

magnezijev stearat

Obloga tablete:  
hipromeloza  
laktoza monohidrat  
smukec  
makrogol 6000  
propilenglikol  
titanov dioksid (E171)  
rumeni železov oksid (E 172)

[150 mg]:  
Jedro tablete:  
hipromeloza  
mikrokristalna celuloza  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
magnezijev stearat

Obloga tablete:  
hipromeloza  
laktoza monohidrat  
smukec  
makrogol 6000  
propilenglikol  
titanov dioksid (E171)  
rumeni železov oksid (E 172)  
rdeči železov oksid (E 172)

[200 mg]:  
Jedro tablete:  
hipromeloza  
mikrokristalna celuloza  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
magnezijev stearat

Obloga tablete:  
hipromeloza  
laktoza monohidrat  
smukec  
makrogol 6000  
propilenglikol  
titanov dioksid (E171)  
rumeni železov oksid (E 172)  
rdeči železov oksid (E 172)

[250 mg]:  
Jedro tablete:  
hipromeloza  
mikrokristalna celuloza  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
magnezijev stearat

Obloga tablete:  
hipromeloza  
laktoza monohidrat  
smukec  
makrogol 6000  
propilenglikol  
titanov dioksid (E171)

rumeni železov oksid (E 172)  
rdeči železov oksid (E 172)  
črni železov oksid (E 172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

[25 mg]:  
2 leti

[50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg]:  
3 leta

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

[25 mg]:  
Pretisni omoti iz PVC/PVDC-aluminija  
Pakiranja s 7, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 tabletami s podaljšanim sproščanjem.

Perforirani pretisni omoti za enkratni odmerek iz PVC/PVDC aluminija  
Pakiranja z 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1 tableto s podaljšanim sproščanjem.

[50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg]:  
Pretisni omoti iz PVC/PVDC-aluminija/papirja/PET  
Pakiranja s 7, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 tabletami s podaljšanim sproščanjem.

Perforirani pretisni omoti za enkratni odmerek iz PVC/PVDC aluminija/papirja/PET  
Pakiranja z 10 x 1, 14 x 1, 20 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1 tableto s podaljšanim sproščanjem.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Grünenthal GmbH, Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, Nemčija

## **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/10/01208/076-219

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

JAZMP-II/043-06.05.2021

Datum prve odobritve: 10. 12. 2010  
Datum zadnjega podaljšanja: 27. 1. 2016

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

6. 5. 2021