

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

PALEXIA 50 mg filmsko obložene tablete
PALEXIA 75 mg filmsko obložene tablete
PALEXIA 100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 58,24 mg tapentadolijevega klorida, kar ustreza 50 mg tapentadola.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 87,36 mg tapentadolijevega klorida, kar ustreza 75 mg tapentadola.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 116,48 mg tapentadolijevega klorida, kar ustreza 100 mg tapentadola.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

PALEXIA 50 mg vsebuje 24,7 mg laktoze.

PALEXIA 75 mg vsebuje 37,1 mg laktoze.

PALEXIA 100 mg vsebuje 49,5 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

[50 mg]: Bele filmsko obložene tablete okrogle oblike s premerom 7 mm, označene z logotipom Grünenthal na eni strani in oznako H6 na drugi strani.

[75 mg]: Bledorumene filmsko obložene tablete okrogle oblike s premerom 8 mm, označene z logotipom Grünenthal na eni strani in oznako H7 na drugi strani.

[100 mg]: Bledorožnate filmsko obložene tablete okrogle oblike s premerom 9 mm, označene z logotipom Grünenthal na eni strani in oznako H8 na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Zdravljenje je treba začeti z jemanjem enkratnega odmerka 50 mg tapentadola v filmsko obloženi tableti vsakih 4 do 6 ur. Nekateri bolniki potrebujejo večje začetne odmerke, kar je odvisno od jakosti bolečine in podatka v anamnezi o potrebi po analgetiku.

Bolnik sme prvega dne vzeti še dodatni odmerek že eno uro po začetnem odmerku, če bolečina ni bila obvladana. Odmerek je nato treba pod skrbnim nadzorom lečečega zdravnika individualno prilagoditi do ravni, ki bolniku zagotavlja ustrezno analgezijo in omeji neželene učinke na najmanjšo mero. Skupni dnevni odmerki, večji od 700 mg tapentadola prvi dan zdravljenja, in vzdrževalni dnevni odmerki, večji od 600 mg tapentadola, niso raziskani in zato niso priporočljivi.

Trajanje zdravljenja

Filmsko obložene tablete so namenjene akutnim bolečinskim stanjem. Če je predvideno ali potrebno dolgotrajno zdravljenje in je bilo z zdravilom PALEXIA doseženo uspešno olajšanje bolečine brez nevzdržnih neželenih učinkov, je treba razmisliti o prehodu na zdravilo PALEXIA tablete s podaljšanim sproščanjem. Nadaljnjo uporabo tapentadola je treba redno ocenjevati, tako kot velja za vsa simptomatska zdravljenja.

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 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 uporabljati previdno. Zdravljenje teh bolnikov je treba začeti z najmanjšim odmerkom, ki je na voljo, tj. 50 mg tapentadola v filmsko obloženi tableti, zdravila pa ne smejo jemati pogosteje kot enkrat vsakih 8 ur. Ob uvedbi zdravljenja se priporoča, da dnevni odmerek ni večji od 150 mg tapentadola v filmsko obloženi tableti. Nadaljnje zdravljenje mora zagotoviti vzdrževanje analgezije ob sprejemljivem prenašanju. To je treba doseči bodisi s skrajšanjem bodisi s podaljšanjem odmernega intervala (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Zdravilo PALEXIA 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 še nista ugotovljeni pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, zato njegova uporaba pri tej populaciji ni priporočljiva.

Način uporabe

Zdravilo PALEXIA je za peroralno uporabo.

Tablete je treba vzeti z dovolj tekočine; jemlje se lahko s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo PALEXIA je kontraindicirano

- pri bolnikih, preobčutljivih na tapentadol ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- kadar so kontraindicirane 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

Toleranca in motnje uporabe opioidov (zloraba in odvisnost)

Pri ponavljajočem se dajanju opioidov se lahko razvijejo toleranca, fizična in psihična odvisnost ter motnje uporabe opioidov (OUD – opioid use disorder). Zloraba ali namerna nepravilna uporaba opioidov lahko povzroči preveliko odmerjanje in/ali smrt. Tveganje za razvoj OUD je večje pri bolnikih z osebno ali družinsko (starši ali sorojenci) anamnezo motenj uporabe substanc (vključno z motnjo uporabe alkohola), pri trenutnih uporabnikih tobaka ali pri bolnikih z osebno anamnezo drugih motenj duševnega zdravja (npr. klinična depresija, anksioznost in osebne motnje). Bolnike bo treba spremljati glede znakov vedenja, ki kažejo na zlorabo zdravila (npr. prezgodnje zahteve za ponovno izdajo zdravila). To vključuje pregled sočasno uporabljenih opioidov in psihotropnih zdravil (kot so benzodiazepini). Pri bolnikih z znaki in simptomi OUD je treba razmisliti o posvetu s specialistom za zasvojenost.

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

Sočasna uporaba zdravila PALEXIA 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 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 povzroči z odmerkom povezano depresijo dihanja. Zato je treba zdravilo PALEXIA pri bolnikih z okvarjeno dihalno funkcijo uporabljati previdno. Razmisliti je treba o drugih analgetikih, ki niso agonisti mi-opioidnih receptorjev, zdravilo PALEXIA 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 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 prikrijejo klinični potek. Pri bolnikih s poškodbo glave ali tumorji možganov je treba zdravilo PALEXIA uporabljati previdno.

Konvulzije

Zdravila PALEXIA 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 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 še 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 je treba pri bolnikih z zmerno okvaro jeter uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 5.2), zlasti pri uvedbi zdravljenja.

Zdravilo PALEXIA 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

Učinkovine, ki delujejo kot agonisti mi-opioidnih receptorjev, lahko povzročijo spazem Oddijevega sfinktra. Zdravilo PALEXIA 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 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.

Filmsko obložene tablete PALEXIA vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Filmsko obložene tablete PALEXIA vsebujejo manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila z delovanjem na osrednje živčevje/zaviralci centralnega živčnega sistema (CŽS), vključno z alkoholom in mamili, ki so zaviralci CŽS

Sočasna uporaba zdravila PALEXIA 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 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). Sočasna uporaba opioidov in gabapentinoidov (gabapentina in pregabalina) zvečuje tveganje za preveliko odmerjanje opioidov, respiratorno depresijo in smrt.

Mešani agonisti/antagonisti opioidnih receptorjev

V primeru kombinirane uporabe zdravila PALEXIA 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 lahko povzroči nastanek konvulzij in poveča potencial selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralcev ponovnega privzema noradrenalina (SNRI), tricikličnih antidepresivov, antipsihotikov in drugih zdravil, ki znižajo prag za nastanek konvulzij.

Poročali so o serotoninem sindromu pri časovno povezani terapiji 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 običajno stanje 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 se je treba izogniti pri bolnikih, ki prejemajo ali so v zadnjih 14 dneh prejeli zaviralce monoamino oksidaze (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 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 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 se ne sme uporabljati med obdobjem dojenja.

Plodnost

Na voljo ni podatkov o vplivu zdravila PALEXIA 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 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 preskušanjih zdravila PALEXIA, kontroliranih s placebom, so bili pri bolnikih pretežno blagi ali zmerni. Najpogostejši so bili neželeni učinki na prebavilih in osrednjem živčevju (navzea, bruhanje, zaspanost, omotica in glavobol).

Spodnja preglednica navaja neželene učinke, ugotovljene v kliničnih preskušanjih z zdravilom PALEXIA 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 (jih ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

NEŽELENI UČINKI

Organski sistem	Pogostnost				
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
Bolezni imunskega sistema				preobčutljivost na zdravilo*	
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšan apetit			
Psihiatrične motnje		anksioznost, stanje zmedenosti, halucinacije, motnja spanja, nenormalne sanje	depresivno razpoloženje, dezorientiranost, vznemirjenost, živčnost, nemir, evforično razpoloženje	nenormalno razmišljanje	delirij**
Bolezni živčevja	omotica, zaspanost, glavobol	tremor	motena pozornost, okvara spomina, predsinkopa, sedacija, ataksija, dizartrija, hiposteziya, paresteziya, nehoteno krčenje mišic	konvulzije, zmanjšana raven zavesti, nenormalna koordinacija	
Očesne bolezni			motnja vida		
Srčne bolezni			povečana srčna frekvenca, palpitacije	zmanjšana srčna frekvenca	
Žilne bolezni		zardevanje	znižanje krvnega tlaka		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			depresija dihanja, zmanjšano nasičenje s kisikom, dispneja		
Bolezni prebavil	navzea, bruhanje	zaprtost, driska, dispepsija, suha usta	nelagodje v trebuhu	okvarjeno praznjenje želodca	
Bolezni kože in podkožja		srbenje, hiperhidroza, izpuščaj	urtikarija		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		spazmi mišic	občutek teže		
Bolezni sečil			zastajanje curka urina, polakisurija		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija, utrujenost, občutek spremenjene telesne temperature	odtegnitveni sindrom, edemi, nenormalno počutje, občutek pijanosti, razdražljivost, občutek sproščenosti		

*V obdobju trženja so poročali o redkih primerih angioedema, anafilaksije in anafilaktičnega šoka

****V obdobju trženja so opazili primere delirija pri bolnikih, pri katerih so bili prisotni dodatni dejavniki tveganja, kot sta rak in visoka starost.**

V kliničnih preskušanjih zdravila PALEXIA, v katerih so ga bolniki dobivali do 90 dni, 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

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Izkušenj 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 asistiranе 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 antagonistov opioidnih receptorjev. Dajanje antagonistov opioidnih receptorjev ni nadomestilo za stalno spremljanje dihalnih poti, dihanja in obtoka po prevelikem odmerjanju opioidov. Če je odziv na antagonistov opioidnih receptorjev premajhen ali le kratkotrajen, je treba uporabiti dodaten odmerek antagonistov (npr. naloksona) v skladu s priporočili proizvajalca zdravila. Za odstranitev neabsorbirane 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 filmsko obloženimi tabletami tapentadola pri bolnikih z nociceptivnimi bolečinskimi stanji, vključno z bolečinami po ortopedskih in trebušnih operacijah ter pri kroničnih bolečinah zaradi osteoartroze kolka ali kolena. Na splošno je bil analgetični učinek tapentadola v preskušanjih pri nociceptivnih bolečinah podoben kot med uporabo močnega opioida kot primerjalnega zdravila.

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 v vseh podskupinah pediatrične populacije za zmerno in hudo akutno bolečino (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Tapentadol se po peroralni uporabi zdravila PALEXIA hitro in popolnoma absorbira. Povprečna absolutna biološka uporabnost po enkratnem odmerku (na tešče) je zaradi obsežne presnove prvega prehoda približno 32 %. Največja koncentracija tapentadola v serumu se tipično pojavi približno 1,25 ure po uporabi filmsko obloženih tablet. Po uporabi filmsko obloženih tablet v celotnem razponu peroralnih terapevtskih odmerkov so zabeležili od odmerka odvisno povečanje C_{max} in AUC tapentadola.

Preskušanje z večkratnimi (na 6 ur) odmerki od 75 do 175 mg tapentadola v filmsko obloženih tabletah je za matično učinkovino pokazalo razmerje kopičenja med 1,4 in 1,7, za glavni presnovek tapentadol-O-glukuronid pa med 1,7 in 2,0. Razmerji sta v glavnem odvisni od odmernega intervala in navideznega razpolovnega časa tapentadola in njegovega presnovka. Stanje dinamičnega ravnovesja serumskih koncentracij tapentadola je doseženo drugi dan zdravljenja.

Vpliv hrane

V primeru, ko so bile filmsko obložene tablete uporabljene po mastnem in visokokaloričnem zajtrku, se je AUC povečala za 25 % in C_{max} za 16 %. Čas do največje koncentracije v plazmi se je v teh pogojih podaljšal za 1,5 ure. Na podlagi podatkov o učinkovitosti, zbranih na zgodnjih časovnih točkah ocenjevanja v preskušanjih II/III faze, hrana po vsem sodeč nima klinično pomembnega vpliva. Bolnik lahko zdravilo PALEXIA vzame s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

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

Biotransformacija

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 v urinu 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 % učinkovine se izloči z urinom 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 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 4 ure.

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 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 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 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 %). Iz tega razloga 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 upočasnen razvoj in embriotoksičnost. Po intravenski uporabi pri podganah so ugotovili zmanjšano preživetje *in utero*. Pri podganah je tapentadol povečal umrljivost mladičev F₁, 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

[50 mg]:

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza

laktoza monohidrat

premreženi natrijev karmelozat

povidon K30

magnezijev stearat

Obloga tablete:

polivinilalkohol

titanov dioksid (E 171)

makrogol 3350

smukec

[75 mg]:

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza

laktoza monohidrat

premreženi natrijev karmelozat

povidon K30

magnezijev stearat

Obloga tablete:

polivinilalkohol

titanov dioksid (E171)

makrogol 3350

smukec

rumeni železov oksid (E 172)

rdeči železov oksid (E 172)

[100 mg]:

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza

laktoza monohidrat

premreženi natrijev karmelozat

povidon K30

magnezijev stearat
Obloga tablete:
polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
smukec
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

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/PVDC in aluminija
Pakiranja s 5, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 filmsko obloženimi tabletami.

Perforirani pretisni omoti za enkratni odmerek iz PVC/PVDC in 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 filmsko obloženo tableto.

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/10/01208/001-072

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10.12.2010
Datum zadnjega podaljšanja: 27.01.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

07.02.2024