

1.3.1	Tapentadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Tapentadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Tapentadol HCS 50 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Tapentadol HCS 100 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Tapentadol HCS 150 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Tapentadol HCS 200 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Tapentadol HCS 250 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Tapentadol HCS 50 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje tapentadolijev maleat hemihidrat v količini, ki ustreza 50 mg tapentadola.

Tapentadol HCS 100 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje tapentadolijev maleat hemihidrat v količini, ki ustreza 100 mg tapentadola.

Tapentadol HCS 150 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje tapentadolijev maleat hemihidrat v količini, ki ustreza 150 mg tapentadola.

Tapentadol HCS 200 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje tapentadolijev maleat hemihidrat v količini, ki ustreza 200 mg tapentadola.

Tapentadol HCS 250 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje tapentadolijev maleat hemihidrat v količini, ki ustreza 250 mg tapentadola.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat

Tapentadol HCS 50 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 3,3 mg laktoze.

Tapentadol HCS 100 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 3,3 mg laktoze.

Tapentadol HCS 150 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 3,3 mg laktoze.

Tapentadol HCS 200 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 5,1 mg laktoze.

Tapentadol HCS 250 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 5,1 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem (tableta)

Tapentadol HCS 50 mg tablete s podaljšanim sproščanjem:

Bele ali skoraj bele, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete z oznako T1 na eni strani tablete. Velikost tablete: približno 16 mm x 8,5 mm.

Tapentadol HCS 100 mg tablete s podaljšanim sproščanjem:

Bledo rjavkasto rumene, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete z oznako T2 na eni strani tablete.

1.3.1	Tapentadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Velikost tablete: približno 16 mm x 8,5 mm.

Tapentadol HCS 150 mg tablete s podaljšanim sproščanjem:

Bledo rožnate, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete z oznako T3 na eni strani tablete.

Velikost tablete: približno 16 mm x 8,5 mm.

Tapentadol HCS 200 mg tablete s podaljšanim sproščanjem:

Bledo rjavkasto oranžne, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete z oznako T4 na eni strani tablete.

Velikost tablete: približno 18 mm x 8 mm.

Tapentadol HCS 250 mg tablete s podaljšanim sproščanjem:

Umazano rožnate, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete z oznako T5 na eni strani tablete.

Velikost tablete: približno 18 mm x 8 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tapentadol HCS je namenjeno za zdravljenje:

- hude kronične bolečine pri odraslih, ki jo je mogoče ustrezno obvladati samo z opioidnimi analgetiki.
- hude kronične bolečine pri otrocih, starejših od 6 let, in mladostnikih, 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 Tapentadol HCS je treba jemati dvakrat na dan, približno vsakih 12 ur.

Odrasli

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

Pri prehodu iz opioidov na zdravilo Tapentadol HCS in pri izbiri začetnega odmerka je treba upoštevati naravo zdravila, ki se je uporabljalo prej, način dajanja in povprečni dnevni odmerek. To lahko zahteva pri bolnikih, ki trenutno prejemajo opioide, uporabo večjih začetnih odmerkov zdravila Tapentadol HCS kot pri bolnikih, ki pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tapentadol HCS niso prejemali 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.

1.3.1	Tapentadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Skupni dnevni odmerki tapentadola v tabletah s podaljšanim sproščanjem, večji od 500 mg, 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 uporaba tapentadola v tabletah s podaljšanim sproščanjem ni raziskana v kontroliranih preskušanjih učinkovitosti, zato pri tej populaciji ni priporočljiva (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 Tapentadol HCS uporabljati previdno. Zdravljenje teh bolnikov je treba začeti z najmanjšim odmerkom, ki je na voljo, tj. 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).

Uporaba tapentadola v tabletah s podaljšanim sproščanjem ni raziskana pri bolnikih s hudo okvaro jeter, zato pri tej populaciji ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Starejši bolniki

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).

Pediatrična populacija

Priporočeni odmerek za otroke je odvisen od starosti in telesne mase.

Začetek zdravljenja

Začetek zdravljenja pri bolnikih, ki trenutno ne jemljejo opioidnih analgetikov

Pri otrocih in mladostnikih, starejših od 6 in mlajših od 18 let, je priporočeni začetni odmerek 1,5 mg na kilogram telesne mase na vsakih 12 ur. Kljub temu se ne sme preseči začetnega odmerka 50 mg. Glede na razpoložljivost jakosti tablet je kot začetni odmerek potrebno upoštevati 25 mg ali 50 mg.

Začetek zdravljenja pri bolnikih, ki trenutno jemljejo opioidne analgetike

V primeru prehoda iz opioidov na zdravilo Tapentadol HCS 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 Tapentadol HCS kot pri bolnikih, ki pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tapentadol HCS niso prejemali opioidov.

Prilagoditev in vzdrževanje

1.3.1	Tapentadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 s povečevanjem odmerka po 25 mg pri bolnikih s telesno maso manj kot 40 kg ali povečevanjem odmerka po 25 mg ali 50 mg pri bolnikih s telesno maso večjo od 40 kg po najmanj 2 dneh od zadnjega povečanja odmerka.

Najvišji priporočeni odmerek je 3,5 mg na kg telesne mase vsakih 12 ur. Za doseganje optimalnega odmerka v splošnem priporočenem razponu odmerkov (1,5 mg/kg do 3,5 mg/kg) je potrebno upoštevati razpoložljive jakosti tablet, kot meni zdravnik, ki zdravilo predpisuje. Skupnega odmerka 500 mg na dan, to je 250 mg vsakih 12 ur, se ne sme preseči. Pri posameznih bolnikih so se kot koristni izkazali odmerki vse do najmanj 1,0 mg/kg.

Prenehanje zdravljenja

Po nenadnem prenehanju zdravljenja s tapentadolom se lahko pojavijo odtegnitveni simptomi (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Če bolnik zdravljenja s tapentadolom ne potrebuje več, je odmerek priporočljivo zmanjševati postopoma, da bi preprečili odtegnitvene simptome.

Okvara ledvic

Zdravilo Tapentadol HCS ni bilo raziskano pri otrocih in mladostnikih z okvaro ledvic, zato uporaba pri tej populaciji ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Zdravilo Tapentadol HCS ni bilo raziskano pri otrocih in mladostnikih z okvaro jeter, zato uporaba pri tej populaciji ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Varnost in učinkovitost zdravila Tapentadol HCS še nista ugotovljeni pri otrocih, mlajših od 6 let, zato njegova uporaba pri tej populaciji ni priporočljiva.

Način uporabe

Zdravilo Tapentadol HCS je za peroralno uporabo.

Tablete je treba zaužiti cele; ne smete jih prelomiti ali žvečiti; to zagotavlja ohranitev mehanizma podaljšanega sproščanja. Zdravilo Tapentadol HCS 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 Tapentadol HCS 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 s hudo 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)

PI Text088755 2	- Updated:	Page 5 of 17
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Tapentadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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. klinične depresije, anksioznosti in osebnostnih motenj). 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.

Zdravniki morajo biti pozorni na odtegnitvene simptome po večkratni uporabi tapentadola in se izogibati nenadni prekinitvi (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Tveganje zaradi sočasne uporabe sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali sorodne učinkovine
Sočasna uporaba zdravila Tapentadol HCS 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 Tapentadol HCS 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 Tapentadol HCS povzroči z odmerkom povezano depresijo dihanja. Zato je treba zdravilo Tapentadol HCS pri bolnikih z okvarjeno dihalno funkcijo uporabljati previdno. Razmisliti je treba o drugih analgetikih, ki niso agonisti mi-opioidnih receptorjev, zdravilo Tapentadol HCS 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

Zdravilo Tapentadol HCS 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 Tapentadol HCS uporabljati previdno.

Konvulzije

Zdravila Tapentadol HCS 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 Tapentadol HCS 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

1.3.1	Tapentadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zdravilo Tapentadol HCS 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 Tapentadol HCS je treba pri bolnikih z zmerno okvaro jeter uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 5.2), zlasti pri uvedbi zdravljenja.

Tapentadol ni raziskan pri bolnikih s hudo okvaro jeter, zato ga v tej populaciji ni priporočljivo uporabljati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Uporaba pri bolezni trebušne slinavke/žolčnika in žolčevodov

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

Pri kombinirani uporabi zdravila Tapentadol HCS 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), če je za zdravljenje akutnega bolečinskega stanja potrebna uporaba čistega mi-opioidnega agonista (npr. tapentadola). Pri kombinirani uporabi 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.

Zdravilo Tapentadol HCS vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Pediatrična populacija

Ista opozorila in previdnostni ukrepi za zdravilo Tapentadol HCS veljajo za otroke, z naslednjimi dodatnimi pomisleki:

Zdravilo Tapentadol HCS ni bilo raziskano pri otrocih, mlajših od 6 let (glejte poglavji 4.1 in 4.2), zato uporaba pri tej populaciji ni priporočljiva.

Zdravilo Tapentadol HCS ni bilo sistematično ovrednoteno pri otrocih in mladostnikih z debelostjo, zato je treba pediatrične bolnike z debelostjo temeljito spremljati in se ne sme preseči največjega priporočenega odmerka.

Zdravilo Tapentadol HCS ni bilo raziskano pri otrocih in mladostnikih z okvaro ledvic ali jeter, zato uporaba pri tej populaciji ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

1.3.1	Tapentadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

Sočasna uporaba zdravila Tapentadol HCS s sedativnimi zdravili, kot so benzodiazepini ali drugi respiratorni zaviralci ali zaviralci osrednjega živčevja (drugi opiodi, 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 osrednje živčevje. Če je predvideno kombinirano zdravljenje z zdravilom Tapentadol HCS in respiratornim zaviralcem ali zaviralcem osrednjega živčevja, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka enega ali obeh zdravil in omejiti čas trajanja sočasne uporabe (glejte poglavje 4.4).

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

Mešani agonisti/antagonisti opiodnih receptorjev

Pri kombinirani uporabi zdravila Tapentadol HCS 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 Tapentadol HCS 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 znižajo 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.

Serotoninski 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 uridindifosfattransferazo (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 Tapentadol HCS se je treba izogniti pri bolnikih, ki prejema ali so v zadnjih 14 dneh prejeli zaviralce monoaminoooksidaze (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

1.3.1	Tapentadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 Tapentadol HCS naj bi med nosečnostjo uporabljali le, če možne koristi upravičujejo možno tveganje za plod.

Porod

Vpliv tapentadola na porod pri človeku ni znan. Zdravila Tapentadol HCS 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. Zdravilo Tapentadol HCS se ne sme uporabljati med obdobjem dojenja.

Plodnost

Na voljo ni podatkov o vplivu tapentadola 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 strojev

Zdravilo Tapentadol HCS lahko močno vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, 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 stroje.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki v preskušanjih s tapentadolom v tabletah s podaljšanim sproščanjem, 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 preskušanjih s tapentadolom v tabletah s podaljšanim sproščanjem in v obdobju trženja. Navedeni so po organskih sistemih in pogostnosti.

Pogostnost je opredeljena kot:

- Zelo pogosti ($\geq 1/10$)
- Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

PI Text088755_2	- Updated:	Page 9 of 17
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Tapentadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
- Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
- Zelo redki ($< 1/10.000$)
- Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogostnost				
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost na zdravilo*		
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšan apetit	zmanjšanje telesne mase		
Psihiatrične motnje		anksioznost, depresivno razpoloženje, motnja spanja, živčnost, nemir	dezorientiranost, stanje zmedenosti, vznemirjenost, motnje zaznavanja, nenormalne sanje, evforično razpoloženje	odvisnost od zdravila, nenormalno razmišljanje	delirij**
Bolezni živčevja	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	
Očesne bolezni			motnja vida		
Srčne bolezni			povečana srčna frekvenca, zmanjšana srčna frekvenca, palpitacije		
Žilne bolezni		zardevanje	znižanje krvnega tlaka		
Bolezni dihal prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja		depresija dihanja	
Bolezni prebavil	navzea, zaprtje	bruhanje, driska, dispepsija	nelagodje v trebuhu	okvarjeno praznjenje želodca	
Bolezni kože in podkožja		srbenje, hiperhidroza, izpuščaj	urtikarija		

1.3.1	Tapentadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Bolezni sečil			zastajanje curka urina, polakisurija		
Motnje reprodukcije in dojk			spolna disfunkcija		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija, utrujenost, občutek spremenjene telesne temperature, suhost sluznic, edemi	odtegnitveni sindrom, nenormalno počutje, razdražljivost	občutek pijanosti, občutek sproščenosti	
*V obdobju trženja so poročali o redkih primerih angioedema, anafilaksije in anafilaktičnega šoka.					
**V obdobju trženja zdravila so opazili primere delirija pri bolnikih, pri katerih so bili prisotni dodatni dejavniki tveganja, kot sta rak in visoka starost.					

V kliničnih preskušanjih s tapentadolom v tabletah s podaljšanim sproščanjem, 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 monoaminični 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.

Pediatrična populacija

Pričakuje se, da bodo pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z zdravilom Tapentadol HCS, enaki kot pri odraslih, zdravljenih z zdravilom Tapentadol HCS. V zaključenem pediatričnem preskušanju za nobeno od starostnih podskupin niso zaznali nobene nove varnostne težave. Na voljo so omejeni podatki iz kliničnih preskušanj o odtegnitvenih simptomih pri otrocih, ki uporabljajo tapentadol s podaljšanim sproščanjem.

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

1.3.1	Tapentadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 asistiran 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 antagonista opioidnih receptorjev. Dajanje antagonista 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 antagonista (npr. naloksona) v skladu s priporočili izdelovalca 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 tapentadolom v tabletah s podaljšanim sproščanjem pri nemalighnih 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

1.3.1	Tapentadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Razširitev indikacije na otroke, starejše od 6 let, temelji na pristopu ekstrapolacije ujemanja izpostavljenosti, podprtega s simulacijo modela popPK. S priporočenimi odmerki pri otrocih se doseže podobna izpostavljenost tapentadolu kot pri odraslih.

Izvedena je bila ena randomizirana, aktivno nadzorovana, odprta študija neinferiornosti (KF5503/66) pri 69 otrocih starih od 6 do 18 let, ki so trpeli zaradi hude bolečine, za katero se je pričakovalo, da bo potrebno zdravljenje z opiodi najmanj 14 dni. 45 od teh otrok je bilo randomiziranih na tapentadol PR (PR – *prolonged release* – *podaljšano sproščanje*). Otroke so v 14-dnevnem obdobju zdravili z odmerki, prilagojenimi na telesno maso, med 25 mg in 250 mg tapentadola PR dvakrat na dan ali z enakovrednimi odmerki primerjalnega zdravila. Varnostni profil tapentadola PR pri teh otrocih je bil primerljiv s primerjalnim zdravilom in podoben varnostnemu profilu pri odraslih, zdravljenih s tapentadolom PR. Varnostni profil tapentadola PR se je ohranil pri 9 otrocih med odprtim podaljšanim obdobjem do enega leta.

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 prejela kombinacijo tapentadola v tabletah s podaljšanim sproščanjem in pregabalina 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 tapentadola v tabletah s podaljšanim sproščanjem 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 od 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 tapentadol v tabletah s podaljšanim sproščanjem vzame s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

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

PI Text088755 2	- Updated:	Page 13 of 17
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Tapentadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 z urinom v konjugiranih oblikah (55 % tapentadolovega glukuronida in 15 % tapentadolovega sulfata). Glavni encim, udeležen v glukuronidaciji, je uridindifosfatglukuroniltransferaza (UGT) (predvsem izooblike UGT1A6, UGT1A9 in UGT2B7). Skupno 3 % učinkovine se izloči v urinu v nespremenjeni obliki. Tapentadol se poleg tega s CYP2C9 in CYP2C19 presnovi v N-demiltapentadol (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 skoraj v celoti (99 %) izločijo 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 za 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 naproksen (500 mg dvakrat na dan 2 dni) in probenecid (500 mg dvakrat na dan 2 dni) sta pokazali povečanje AUC tapentadola za 17 % (naproksen) in 57 % (probenecid). V

1.3.1	Tapentadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

celoti v teh preskušanjih niso ugotovili klinično pomembnih učinkov na koncentracijo tapentadola v serumu.

Poleg tega sta bili izvedeni preskušnji medsebojnega delovanja tapentadola z metoklopramidom in omeprazolom, da bi ugotovili morebiten vpliv teh dveh učinkovin na absorpcijo tapentadola. Tudi ti preskušnji 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.

Pediatrična populacija

Absorpcija

Z uporabo odmerkov, prilagojenih telesni masi, so bile povprečne serumske koncentracije tapentadola pri pediatrični populaciji v območju koncentracij, opazovanih pri odraslih.

Vpliv hrane

Pri otrocih in mladostnikih namensko preskušanje vpliva hrane ni bilo izvedeno. V preskušanju faze II/III pri otrocih in mladostnikih so tapentadol dajali ne glede na vnos hrane. Na podlagi podatkov o učinkovitosti, pridobljenih med preskušanjem pri otrocih in mladostnikih, se zdi da vpliv hrane ni klinično pomemben. Zdravilo Tapentadol HCS se lahko daje s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bil povprečni ($\pm$ SD) navidezni volumen porazdelitve (V/F) tapentadola po peroralnem dajanju tablet tapentadola s podaljšanim sproščanjem v pediatriji 528 l ($\pm$ 227 l) pri otrocih, starih od 6 do 12 let, in 795 l ($\pm$ 220 l) pri otrocih, starih od 12 do 18 let.

Biotransformacija

Pri ljudeh, starih 5 mesecev ali več, je presnova tapentadola obsežna.

Izločanje

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bil povprečni ($\pm$ SD) navidezni peroralni očistek (CL/F) tapentadola po peroralnem dajanju tablet tapentadola s podaljšanim sproščanjem v pediatriji 135 l/h ($\pm$ 51 l/h) pri otrocih, starih od 6 do 12 let, in 180 l/h ($\pm$ 45 l/h) pri otrocih, starih od 12 do 18 let.

Posebne populacije

Okvara ledvic in jeter

Zdravilo Tapentadol HCS ni bilo raziskano pri otrocih in mladostnikih z okvaro ledvic in jeter.

Farmakokinetične interakcije

Pri otrocih in mladostnikih niso izvedli posebnih preskušanj medsebojnega delovanja zdravil.

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

PI Text088755 2	- Updated:	Page 15 of 17
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Tapentadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 upočasnjene 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 podganih 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.

Mlade podgane so zdravili v obdobju od 6. do 90. dneva po rojstvu, kar zajema obdobje razvoja, ki ustreza zgodnjemu otroštvu, otroštvu in mladostništvu pri ljudeh. V prvih 3 dneh zdravljenja so opazili številčno večjo incidenco umrljivosti pri odmerkih ≥ 25 mg/kg/dan s plazemsko izpostavljenostjo tapentadolu pri najnižjem odmerku, pri katerem so opazili neželene učinke (LOAEL – *lowest observed adverse effect level*), ki je primerljiva s predvideno klinično plazemsko izpostavljenostjo pri otrocih. Mladiči, starejši od 10 dni, so tapentadol dobro prenašali. Ni bilo nobenih kliničnih znakov, povezanih z zdravljenjem, vpliva na telesno maso, vnos hrane, razvoj pred odstavitvijo ali reprodukcijski razvoj, rast dolgih kosti, motorično aktivnost, vedenje ali učenje in spomin. Teža organov ter makroskopska ali mikroskopska ocena niso pokazale sprememb, povezanih z zdravljenjem. Tapentadol ni vplival na spolni razvoj, parjenje ali parametre brejosti pri zdravljenih živalih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

hipromeloza
mikrokristalna celuloza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Filmska obloga tablete:

hipromeloza
laktoza monohidrat
titanov dioksid (E171)
makrogol
triacetin
rumeni železov oksid (E172) [*samo za 100 mg, 150 mg, 200 mg in 250 mg*]
rdeči železov oksid (E172) [*samo za 150 mg, 200 mg in 250 mg*]
črni železov oksid (E172) [*samo za 250 mg*]

6.2 Inkompatibilnosti

PI Text088755 2	- Updated:	Page 16 of 17
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Tapentadol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

Polietilenski (HDPE) vsebnik s polipropilensko (PP), za otroke varno zaporko z zaščito pred poseganjem v zdravilo: 20 (*samo za 50 mg*), 30, 60 (2 x 30) in 100 tablet s podaljšanim sproščanjem, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

HCS BV, H. Kennisstraat 53, B 2650 Edegem, Belgija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/23/03022/001-016

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 31. 7. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17. 9. 2025