

## 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 29,12 mg tapentadolijevega klorida, kar ustreza 25 mg tapentadola.

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 58,24 mg tapentadolijevega klorida, kar ustreza 50 mg tapentadola.

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 116,48 mg tapentadolijevega klorida, kar ustreza 100 mg tapentadola.

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 174,72 mg tapentadolijevega klorida, kar ustreza 150 mg tapentadola.

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 232,96 mg tapentadolijevega klorida, kar ustreza 200 mg tapentadola.

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 291,20 mg tapentadolijevega klorida, kar ustreza 250 mg tapentadola.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

PALEXIA SR 25 mg vsebuje 1,3 mg laktoze.

PALEXIA SR 50 mg vsebuje 3,0 mg laktoze.

PALEXIA SR 100 mg vsebuje 3,0 mg laktoze.

PALEXIA SR 150 mg vsebuje 3,0 mg laktoze.

PALEXIA SR 200 mg vsebuje 3,0 mg laktoze.

PALEXIA SR 250 mg vsebuje 3,0 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

[25 mg]: Rahlo rjavkasto oranžne 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]: Bledo oranžne 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 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

#### *Cilji in prekinitev zdravljenja*

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom PALEXIA SR je treba skupaj z bolnikom oblikovati strategijo zdravljenja, vključno s trajanjem in cilji zdravljenja ter načrtom za zaključek zdravljenja, v skladu s smernicami za obvladovanje bolečine. Med zdravljenjem mora potekati redna komunikacija med zdravnikom in bolnikom, da se oceni potreba po nadaljnjem zdravljenju, razmisli o zaključku zdravljenja in po potrebi prilagaja odmerke. Ko bolnik ne potrebuje več zdravljenja z zdravilom PALEXIA SR, je priporočljivo postopno zmanjševanje odmerka, da se prepreči pojav odtegnitvenih simptomov. V primeru nezadostnega nadzora bolečine je treba upoštevati možnost hiperalgezije, tolerance in napredovanja osnovne bolezni (glejte poglavje 4.4).

#### 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.

#### *Trajanje zdravljenja*

Zdravila PALEXIA SR se ne sme uporabljati dlje, kot je potrebno.

#### **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*

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 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. 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.

### **Posebne populacije**

#### *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).

### **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 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 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.

#### *Okvara ledvic*

Zdravilo PALEXIA SR 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 PALEXIA SR 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 PALEXIA SR še nista ugotovljeni pri otrocih, mlajših od 6 let, zato njegova uporaba pri tej populaciji ni priporočljiva.

#### Način uporabe

Zdravilo PALEXIA SR je za peroralno uporabo.

Tablete je treba zaužiti cele in se jih ne sme deliti ali zgristi; to zagotavlja ohranitev mehanizma podaljšanega 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 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, kot je zdravilo PALEXIA SR, se lahko razvijejo toleranca, fizična in psihična odvisnost ter motnje uporabe opioidov (OUD – opioid use disorder). Večji odmerek in daljše trajanje zdravljenja z opioidi lahko povečata tveganje za pojav motnje uporabe opioidov. 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).

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom PALEXIA SR in med zdravljenjem se je treba z bolnikom dogovoriti o ciljnih zdravljenju in načrtu zaključka zdravljenja (glejte poglavje 4.2). Pred zdravljenjem in med njim je treba bolnika seznaniti tudi s tveganji in znaki motnje uporabe opioidov. Če se ti znaki pojavijo, je treba bolnikom svetovati, naj se obrnejo na svojega zdravnika.

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 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 prikrijejo 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*

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, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

#### *Pediatrična populacija*

Ista opozorila in previdnostni ukrepi za zdravilo PALEXIA SR veljajo za otroke, z naslednjimi dodatnimi pomisleki:

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

Zdravilo PALEXIA SR 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 PALEXIA SR 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**

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

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

#### *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 serotonininskem 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 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.

Sočasna uporaba zdravila PALEXIA SR z antiholinergiki ali zdravili z antiholinergičnim delovanjem (npr. tricikličnimi antidepresivi, antihistaminiki, antipsihotiki, mišičnimi relaksanti, antiparkinsoniki) lahko poveča antiholinergične neželene učinke.

#### 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*   |   |           |
| 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, hiposteziija, paresteziija | 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 |                              | dispneja   |  | depresija dihanja                               |           |

|   |                 |  |  |   |  |
|---|-----------------|--|--|---|--|
| <b>mediastinalnega prostora</b>   |                 |  |  |   |  |
| <b>Bolezni prebavil</b>   | navzea, zaprtje | bruhanje, driska, dispepsija   | nelagodje v trebuhu                                      | okvarjeno praznjenje želodca            |  |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b>   |                 | srbenje, hiperhidroza, izpuščaji   | 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><br/> <i>**V obdobju trženja 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.

#### *Odvisnost od zdravila*

Ponavljajoča uporaba zdravila PALEXIA SR lahko vodi v razvoj odvisnosti od zdravila, tudi pri terapevtskih odmerkih. Tveganje za razvoj odvisnosti od zdravila se lahko razlikuje glede na posamezne dejavnike tveganja pri bolniku, odmerjanje in trajanje zdravljenja z opioidi (glejte poglavje 4.4).

#### ***Pediatrična populacija***

Pričakuje se, da bodo pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z zdravilom PALEXIA SR, enaki kot pri odraslih, zdravljenih z zdravilom PALEXIA SR. 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](http://www.jazmp.si)

## 4.9 Preveliko odmerjanje

### *Simptomi*

Izkušenj pri ljudeh s prevelikim odmerjanjem tapentadola je 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, kar lahko povzroči smrt.

### *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 antagonisti 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 antagoniste opioidnih receptorjev premajhen ali le kratkotrajen, je treba uporabiti dodaten odmerek antagonista (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 tabletami tapentadola s podaljšanim sproščanjem pri nemalighnih nociceptivnih in nevropatskih kroničnih bolečinskih stanjih kot tudi pri kroničnih malighnih 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*

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 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 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 zdravilo PALEXIA SR 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. Vezava 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 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 % 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 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 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 %). 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 zdravilo PALEXIA SR 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 PALEXIA SR 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 PALEXIA SR 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 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 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.

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  $\geq$  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

[25 mg]:

Jedro tablete:

hipromeloza

mikrokristalna celuloza

brezvodni koloidni silicijev dioksid

magnezijev stearat

Obloga tablete:

hipromeloza

laktoza monohidrat

smukec

makrogol

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

propilenglikol

titanov dioksid (E171)

[100 mg]:

Jedro tablete:

hipromeloza

mikrokristalna celuloza

brezvodni koloidni silicijev dioksid

magnezijev stearat

Obloga tablete:

hipromeloza

laktoza monohidrat

smukec

makrogol

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  
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  
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  
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**

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

### **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**

Datum prve odobritve: 10. 12. 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 27. 1. 2016

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

3.11.2025