

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Taboxea 25 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Taboxea 50 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Taboxea 100 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Taboxea 150 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Taboxea 200 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Taboxea 250 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje tapentadólum-tartarát zodpovedajúci 25 mg tapentadolu.

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje tapentadólum-tartarát zodpovedajúci 50 mg tapentadolu.

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje tapentadólum-tartarát zodpovedajúci 100 mg tapentadolu.

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje tapentadólum-tartarát zodpovedajúci 150 mg tapentadolu.

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje tapentadólum-tartarát zodpovedajúci 200 mg tapentadolu.

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje tapentadólum-tartarát zodpovedajúci 250 mg tapentadolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním

[25 mg]: Svetlo béžová okrúhla a bikonvexná tableta s predĺženým uvoľňovaním s priemerom približne 8 mm.

[50 mg]: Biela až sivobiela okrúhla a bikonvexná tableta s predĺženým uvoľňovaním s priemerom približne 12 mm.

[100 mg]: Svetložltá podlhovastá a bikonvexná tableta s predĺženým uvoľňovaním s dĺžkou približne 16 mm a šírkou približne 7 mm.

[150 mg]: Svetloružová podlhovastá a bikonvexná tableta s predĺženým uvoľňovaním s dĺžkou približne 18 mm a šírkou približne 7,5 mm.

[200 mg]: Svetlookrová podlhovastá a bikonvexná tableta s predĺženým uvoľňovaním s dĺžkou približne 18 mm a šírkou približne 7,5 mm.

[250 mg]: Červenohnedá podlhovastá a bikonvexná tableta s predĺženým uvoľňovaním s dĺžkou približne 21 mm a šírkou približne 7,5 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Taboxea je indikovaná na liečbu silnej chronickej bolesti u dospelých, ktorú možno primerane zvládnuť len pomocou opioidných analgetík.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovací režim sa má prispôbiť individuálne podľa závažnosti liečenej bolesti, predchádzajúcich skúseností s liečbou a schopnosti monitorovať pacienta.

Taboxea sa má užívať dvakrát denne, približne každých 12 hodín.

Začatie liečby

Začatie liečby u pacientov, ktorí v súčasnosti neužívajú opioidné analgetiká

Pacienti majú začať liečbu jednorazovými dávkami 50 mg tapentadolu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním podávaných dvakrát denne.

Začatie liečby u pacientov, ktorí v súčasnosti užívajú opioidné analgetiká

Pri prechode z opioidov na Taboxeu a výbere počiatočnej dávky sa má zohľadniť charakter predchádzajúceho lieku, podávanie a priemerná denná dávka. To si môže vyžadovať vyššie počiatočné dávky Taboxey u pacientov, ktorí v súčasnosti užívajú opioidy, v porovnaní s pacientmi, ktorí opioidy pred začatím liečby Taboxeou neužívali.

Titrácia a udržiavanie

Po začatí liečby sa má dávka individuálne titrovať na úroveň, ktorá poskytuje primeranú analgéziu a minimalizuje nežiaduce účinky pod prísny dohľadom predpisujúceho lekára.

Skúsenosti z klinických skúšaní ukázali, že na dosiahnutie primeranej kontroly bolesti u väčšiny pacientov bol vhodný titračný režim v prírastkoch po 50 mg tapentadolu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním dvakrát denne každé 3 dni. 25 mg tableta tapentadolu s predĺženým uvoľňovaním sa môže použiť aj na úpravu dávky podľa individuálnych požiadaviek pacienta.

Celkové denné dávky Taboxey vyššie ako 500 mg tapentadolu sa zatiaľ neskúmali, a preto sa neodporúčajú.

Ukončenie liečby

Po náhlom ukončení liečby tapentadolom by sa mohli vyskytnúť abstinenčné príznaky (pozri časť 4.8). Keď už pacient nepotrebuje liečbu tapentadolom, odporúča sa dávku znižovať postupne, aby sa predišlo abstinenčným príznakom.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Taboxea nebola skúmaná v kontrolovaných skúšaní účinnosti u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, preto sa použitie v tejto populácii neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Taboxea sa má používať s opatnosťou u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Liečba u týchto pacientov sa má začať najnižšou dostupnou silou dávky, t. j. 25 mg tapentadolu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním, a nemá sa podávať častejšie ako raz za 24 hodín. Na začiatku liečby sa neodporúča denná dávka vyššia ako 50 mg tapentadolu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním. Ďalšia liečba má odrážať udržanie analgézie s prijateľnou znášanlivosťou (pozri časti 4.4 a 5.2).

Taboxea nebola skúmaná u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, a preto sa použitie v tejto populácii neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Starší pacienti (osoby vo veku 65 rokov a viac)

Vo všeobecnosti nie je potrebná úprava dávky u starších pacientov. Keďže je však u starších pacientov vyššia pravdepodobnosť zníženej funkcie obličiek a pečene, je potrebné dbať na výber odporúčanej dávky (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pediatrickí pacienti

Bezpečnosť a účinnosť Taboxy u detí alebo dospievajúcich vo veku < 18 rokov neboli doteraz stanovené. Preto sa Taboxea neodporúča používať v tejto populácii.

Spôsob podávania

Taboxea sa musí užívať vcelku, nie rozdelený ani rozžutý, aby sa zabezpečilo zachovanie mechanizmu predĺženého uvoľňovania. Taboxea sa má užívať s dostatočným množstvom tekutiny. Taboxea sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Obal (matrica) tablety tapentadolu sa nemusí úplne stráviť, a preto sa môže vylúčiť a byť viditeľný v stolici pacienta. Toto zistenie však nemá klinický význam, pretože účinná látka tablety sa už absorbovala.

4.3 Kontraindikácie

Taboxea je kontraindikovaná

- u pacientov s precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- v situáciách, keď sú účinné látky s agonistickou aktivitou μ -opioidných receptorov kontraindikované, t. j. u pacientov s výraznou respiračnou depresiou (v nemonitorovanom prostredí alebo bez resuscitačného zariadenia) a u pacientov s akútnou alebo ťažkou bronchiálnou astmou alebo hyperkapniou
- u každého pacienta, ktorý má paralytický ileus alebo podozrenie naň
- u pacientov s akútnou intoxikáciou alkoholom, hypnotikami, centrálnymi pôsobiacimi analgetikami alebo psychotropnými látkami (pozri časť 4.5)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Tolerancia a porucha užívania opioidov (zneužívanie a závislosť)

Pri opakovanom podávaní opioidov sa môže vyvinúť tolerancia, fyzická a psychická a porucha používania opioidov (opioid use disorder, OUD). Zneužitie alebo úmyselné nesprávne používanie opioidov môže viesť k predávkovaniu a/alebo úmrtiu. Riziko vzniku OUD je zvýšené u pacientov s osobnou alebo rodinnou anamnézou (rodičia alebo súrodenci) porúch súvisiacich s používaním návykových látok (vrátane poruchy užívania alkoholu), u súčasných používateľov tabaku alebo u pacientov s inými poruchami duševného zdravia (napr. s veľkou depresiou, úzkosťou a poruchami osobnosti) v osobnej anamnéze.

U pacientov je potrebné sledovať prejavy správania, pri vyhľadávaní lieku (napr. príliš skoré žiadosti o doplnenie). To zahŕňa prehľad súbežného užívania opioidov a psychoaktívnych liekov (ako sú benzodiazepíny). U pacientov s prejavmi a príznakmi OUD je potrebné zvážiť konzultáciu s odborníkom na závislosti.

Riziko vyplývajúce zo súbežného užívania sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné látky

Súbežné užívanie Taboxy a sedatív, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné látky, môže viesť k sedácii, útlmu dýchania, kóme a smrti. Vzhľadom na tieto riziká sa má súbežné predpisovanie s týmito sedatívami vyhradiť pre pacientov, u ktorých nie sú možné alternatívne možnosti liečby.

Ak sa rozhodne o predpísaní Taboxey súbežne so sedatívami, malo by sa zväziť zníženie dávky jedného alebo oboch liekov a trvanie súbežnej liečby má byť čo najkratšie.

Pacientov treba pozorne sledovať, či sa u nich neprejavujú príznaky respiračnej tiesne a sedácie. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov, aby dávali pozor na tieto príznaky (pozri časť 4.5).

Respiračná tieseň

Pri vysokých dávkach alebo u pacientov citlivých na agonisty μ -opioidných receptorov môže Taboxea spôsobiť respiračnú tieseň súvisiacu s dávkou. Preto sa má Taboxea podávať s opatrnosťou pacientom s poruchou dýchacích funkcií. Mali by sa zväziť alternatívne analgetiká, ktoré nie sú agonistami μ -opioidných receptorov, a Taboxea sa má u takýchto pacientov používať len pod starostlivým lekárskeym dohľadom v najnižšej účinnej dávke. Ak sa vyskytne respiračná tieseň, treba ju liečiť ako každú respiračnú tieseň vyvolanú agonistom μ -opioidných receptorov (pozri časť 4.9).

Poranenie hlavy a zvýšený intrakraniálny tlak

Taboxea sa nemá používať u pacientov, ktorí môžu byť obzvlášť citliví na intrakraniálne účinky retencie oxidu uhličitého, ako sú pacienti so známami zvýšeného intrakraniálneho tlaku, poruchou vedomia alebo kómou. Analgetiká s agonistickou aktivitou μ -opioidných receptorov môžu zastierať klinický priebeh pacientov s poranením hlavy. Taboxea sa má používať s opatrnosťou u pacientov s poranením hlavy a nádormi mozgu.

Záchvaty

Taboxea nebola systematicky hodnotená u pacientov so záchvatovou poruchou a takíto pacienti boli z klinických skúšaní vylúčení. Podobne ako iné analgetiká s μ -opioidným agonistickým účinkom sa však Taboxea má predpisovať opatrne u pacientov s anamnézou záchvatového ochorenia alebo akéhokoľvek stavu, ktorý by pacienta vystavil riziku záchvatov. Okrem toho môže tapentadol zvýšiť riziko záchvatov u pacientov užívajúcich iné lieky, ktoré znižujú prah záchvatov (pozri časť 4.5).

Porucha funkcie obličiek

Taboxea nebola skúmaná v kontrolovaných skúšaníach účinnosti u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, preto sa použitie v tejto populácii neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U osôb s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa systémová expozícia zvýšila 2-násobne, resp. 4,5-násobne v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene. Taboxea sa má používať s opatrnosťou u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 5.2), najmä na začiatku liečby.

Taboxea nebola skúmaná u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, a preto sa použitie v tejto populácii neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

Použitie pri ochorení pankreasu/žlčových ciest

Účinné látky s agonistickou aktivitou μ -opioidných receptorov môžu spôsobiť spazmus Oddiho zvierača. Taboxea sa má používať s opatrnosťou u pacientov s ochorením žlčových ciest vrátane akútnej pankreatitídy.

Poruchy dýchania súvisiace so spánkom

Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom vrátane centrálného spánkového apnoe (CSA) a hypoxémie počas spánku. Užívanie opioidov zvyšuje riziko CSA závislosťou od dávky. U pacientov s CSA zväzťe zníženie celkovej dávky opioidov.

Zmiešané opioidné agonisty/antagonisty

Pri kombinácii Taboxey so zmiešanými μ -opioidnými agonistami/antagonistami (ako pentazocín, nalbufrín) alebo parciálnymi μ -opioidnými agonistami (ako buprenorfrín) treba postupovať opatrne. U pacientov liečených buprenorfrínom na liečbu závislosti od opioidov sa majú zvážiť alternatívne možnosti liečby (ako napr. dočasné vysadenie buprenorfrínu), ak je v situáciách akútnej bolesti potrebné podávanie úplných μ -agonistov (ako je tapentadol). Pri kombinovanom použití s buprenorfrínom boli hlásené vyššie požiadavky na dávku úplných agonistov μ -receptorov a za takýchto okolností je potrebné dôkladné monitorovanie nežiaducich účinkov, ako je respiračná tieseň.

4.5 Liekové a iné interakcie

Centrálne pôsobiace lieky/lieky s tlmivým účinkom na centrálny nervový systém (CNS) vrátane alkoholu a omamných látok s tlmivým účinkom na CNS

Súbežné užívanie Taboxea so sedatívami, ako sú benzodiazepíny alebo iné lieky tlmiace dýchanie alebo CNS (iné opioidy, antitusiká alebo substitučná liečba, barbituráty, antipsychotiká, H1-antihistaminiká, alkohol), zvyšuje riziko sedácie, respiračnej tiesne, kómy a smrti z dôvodu aditívneho tlmivého účinku na CNS. Preto ak sa uvažuje o kombinovanej liečbe Taboxeou s respiračným alebo CNS tlmiacim liekom, je potrebné zvážiť zníženie dávky jednej alebo oboch látok a obmedziť trvanie súbežného užívania (pozri časť 4.4). Súbežné užívanie opioidov a gabapentínoidov (gabapentínu a pregabalínu) zvyšuje riziko predávkovania opioidmi, respiračnej depresie a úmrtia.

Zmiešané opioidné agonisty/antagonisty

Pri kombinácii Taboxey so zmiešanými μ -opioidnými agonistami/antagonistami (ako pentazocín, nalbufrín) alebo parciálnymi μ -opioidnými agonistami (ako buprenorfrín) je potrebné postupovať opatrne (pozri tiež časť 4.4).

Taboxea môže vyvolať kŕče a zvýšiť potenciál selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI), tricyklických antidepresív, antipsychotík a iných liekov, ktoré znižujú prah záchvatov až spôsobiť kŕče.

Boli hlásené prípady sérotonínového syndrómu v časovej súvislosti s terapeutickým použitím tapentadolu v kombinácii so sérotonínernými liekmi, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI) a tricyklické antidepresíva.

Sérotonínový syndróm je pravdepodobný, ak je pozorovaný jeden z nasledujúcich prípadov:

- spontánny klonus,
- indukčný alebo očný klonus s agitáciou alebo diaforézou,
- tremor a hyperreflexia,
- hypertónia a telesná teplota $> 38\text{ °C}$ a indukovateľný očný klonus.

Vysadenie sérotonínerných liekov zvyčajne prináša rýchle zlepšenie. Liečba závisí od povahy a závažnosti príznakov.

Hlavnou eliminačnou cestou tapentadolu je konjugácia s kyselinou glukurónovou prostredníctvom uridíndifosfáttransferázy (UGT), najmä izoforiem UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7. Preto súbežné podávanie so silnými inhibítormi týchto izoenzýmov (napr. ketokonazol, flukonazol, kyselina meklofenamová) môže viesť k zvýšenej systémovej expozícii tapentadolu (pozri časť 5.2).

U pacientov liečených tapentadolom je potrebné postupovať opatrne, ak sa začne alebo ukončí súbežné podávanie liekov indukujúcich silné enzýmy (napr. rifampicín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný (*hypericum perforatum*)), pretože to môže viesť k zníženiu účinnosti, resp. k riziku nežiaducich účinkov.

Liečbe Taboxeou sa treba vyhnúť u pacientov, ktorí dostávajú inhibítory monoaminoxidázy (MAO) alebo ich užívali počas posledných 14 dní, a to z dôvodu možných aditívnych účinkov na synaptické koncentrácie noradrenalínu, ktoré môžu viesť k nežiaducim kardiovaskulárnym udalostiam, ako je hypertenzná kríza (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Tehotenstvo

Údaje o použití u tehotných žien sú veľmi obmedzené.

Skúšania na zvieratách nepreukázali teratogénne účinky. Oneskorený vývoj a embryotoxicita sa však pozorovali pri dávkach, ktoré viedli k prehnanej farmakológii (μ -opioidné účinky na CNS súvisiace s dávkovaním nad terapeutickým rozsahom). Účinky na postnatálny vývoj boli pozorované už pri NOAEL pre matky (pozri časť 5.3).

Taboxea sa má počas tehotenstva používať len vtedy, ak potenciálny prínos odôvodňuje potenciálne riziko pre plod.

Pôrod

Účinok tapentadolu na pôrod u ľudí nie je známy. Taboxea sa neodporúča používať u žien počas pôrodu a bezprostredne pred pôrodom. Vzhľadom na agonistickú aktivitu tapentadolu na μ -opioidné receptory je potrebné novorodencov, ktorých matky užívali tapentadol, monitorovať kvôli respiračnej depresii.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne informácie o vylučovaní tapentadolu do materského mlieka. Zo skúšaní na mláďatách potkanov, ktorých dojčili matky s dávkou tapentadolu vyplynulo, že tapentadol sa vylučuje do mlieka (pozri časť 5.3). Preto nemožno vylúčiť riziko pre dojčené dieťa. Taboxea sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve Taboxey na fertilitu u ľudí. V skúšaní fertility a skorého embryonálneho vývoja sa nepozorovali žiadne účinky na reprodukčné parametre u samcov alebo samíc potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Taboxea môže mať významný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje vzhľadom na to, že môže nepriaznivo ovplyvniť funkcie centrálného nervového systému (pozri časť 4.8). Treba to očakávať najmä na začiatku liečby, pri každej zmene dávkovania, ako aj v súvislosti s alkoholom alebo trankvilizérmami (pozri časť 4.4). Pacienti majú byť upozornení na to, či je prípustné viesť vozidlá alebo používať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky lieku, ktoré sa vyskytli u pacientov v placebom kontrolovaných skúšaniach vykonaných s Taboxeou, boli prevažne miernej a strednej závažnosti. Najčastejšie nežiaduce účinky lieku sa týkali gastrointestinálneho a centrálného nervového systému (nevoľnosť, závrat, zápcha, bolesť hlavy a somnolencia).

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie lieku, ktoré boli identifikované z klinických skúšaní vykonaných s liekmi s predĺženým uvoľňovaním tapentadolu. Sú uvedené podľa triedy a frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej

časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov).

NEŽIADUCE ÚČINKY LIEKU					
Trieda orgánových systémov	Frekvencia				
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy imunitného systému			Precitlivosť na lieky*		
Poruchy metabolizmu a výživy		Znížená chuť do jedla	Pokles telesnej hmotnosti		
Psychické		Úzkosť, depresívna nálada, porucha spánku, nervozita, nepokoj	Dezorientácia, zmätenosť, agitovanosť, poruchy vnímania, abnormálne sny, euforická nálada	Závislosť od lieku, abnormálne myslenie	Delírium**
Poruchy nervového systému	Závrat, somnolencia, bolesť hlavy	Porucha pozornosti, tremor, mimovoľné svalové kontrakcie	Depresívna úroveň vedomia, porucha pamäti, porucha psychiky, synkopa, sedácia, porucha rovnováhy, dyzartria, hypoestézia, parastézia	Kŕče, presynkopa, poruchy koordinácie	
Poruchy oka			Zrakové poruchy		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Zrýchlená tepová frekvencia, spomalená tepová frekvencia, palpitácie		
Poruchy ciev		Sčervenenie	Zníženie krvného tlaku		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Dyspnoe		Respiračná tieseň	

Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nevôľnosť, zápcha	Vracanie, hnačka, dyspepsia	Neprijemné pocity v bruchu	Zhoršená kvalita vyprázdňovania a žalúdka	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Pruritus, hyperhidróza, vyrážka	Urtikária		
Poruchy obličiek a močových ciest			Váhanie s močením, polakizúria		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			Sexuálna dysfunkcia		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Asténia, únava, pocit zmeny telesnej teploty, suchosť slizníc, edém	Abstinenčný syndróm, pocit abnormality, podráždenosť	Pocit opitosti, pocit uvoľnenia	

* Po uvedení na trh boli hlásené zriedkavé prípady angioedému, anafylaxie a anafylaktického šoku.

** Post marketingové prípady delíria boli pozorované u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi, ako je rakovina a pokročilý vek.

Klinické skúšania vykonané s tabletami s predĺženým uvoľňovaním tapentadolu s expozíciou pacientov až do 1 roka preukázali len málo dôkazov o abstinenčných príznakoch pri náhlom ukončení liečby a tieto boli vo všeobecnosti klasifikované ako mierne, ak sa vyskytli. Napriek tomu majú byť lekári ostražití v súvislosti s abstinenčnými príznakmi (pozri časť 4.2) a v prípade ich výskytu majú pacientov primerane liečiť.

Je známe, že riziko samovražedných myšlienok a spáchaných samovrážd je vyššie u pacientov trpiacich chronickou bolesťou. Okrem toho sa látky s výrazným vplyvom na monoaminergný systém spájajú so zvýšeným rizikom suicidality u pacientov trpiacich depresiou, najmä na začiatku liečby. V prípade tapentadolu údaje z klinických skúšaní a hlásení po uvedení lieku na trh neposkytujú dôkazy o zvýšenom riziku.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Skúsenosti s predávkovaním tapentadolom u ľudí sú veľmi obmedzené. Predklinické údaje naznačujú, že pri intoxikácii tapentadolom možno očakávať príznaky podobné príznakom iných centrálne pôsobiacich analgetík s agonistickou aktivitou μ -opioidných receptorov. V zásade tieto príznaky zahŕňajú, s ohľadom na klinické prostredie, najmä miózu, vracanie, kardiovaskulárny kolaps, poruchy vedomia až kómu, kŕče a útlm dýchania až zástavu dýchania.

Liečba

Liečba predávkovania sa má zamerať na liečbu príznakov μ -opioidného agonizmu. Pri podozrení na predávkovanie tapentadolom je potrebné v prvom rade zabezpečiť priechodnosť dýchacích ciest a začať asistovanú alebo riadenú ventiláciu.

Antagonisty čistých opioidných receptorov, ako je naloxón, sú špecifické antidotá na respiračnú tieseň v dôsledku predávkovania opioidmi. Respiračná tieseň po predávkovaní môže presiahnuť trvanie účinku antagonistu opioidných receptorov. Podanie antagonistu opioidných receptorov nenahrádza nepretržité monitorovanie dýchacích ciest, dýchania a obehu po predávkovaní opioidmi. Ak je odpoveď na antagonisty opioidných receptorov suboptimálna alebo len krátkodobá, má sa podať dodatočná dávka antagonistu (napr. naloxónu) podľa pokynov výrobcu prípravku.

Môže sa zväziť dekontaminácia gastrointestinálneho traktu s cieľom odstrániť neabsorbovanú účinnú látku. Do 2 hodín po užití sa môže zväziť dekontaminácia tráviaceho traktu aktívnym uhlím alebo výplachom žalúdka. Pred pokusom o dekontamináciu tráviaceho traktu je potrebné zabezpečiť dýchacie cesty.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetiká; opioidy; iné opioidy

ATC kód: N02AX06

Tapentadol je silné analgetikum s μ -agonistickými opioidnými a ďalšími inhibičnými vlastnosťami spätného vychytávania noradrenalinu. Tapentadol má svoje analgetické účinky priamo bez farmakologicky aktívneho metabolitu.

Účinky na kardiovaskulárny systém: V dôkladnom skúšaní QT u ľudí sa nepreukázal žiadny účinok viacerých terapeutických a supratherapeutických dávok tapentadolu na QT interval. Podobne tapentadol nemal relevantný vplyv na ostatné parametre EKG (tepová frekvencia, interval PR, trvanie QRS, morfológia vlny T alebo U).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky odložila povinnosť predložiť výsledky skúšaní s tabletami s predĺženým uvoľňovaním tapentadolu vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri silnej chronickej bolesti.

Informácie o použití u detí nájdete v časti 4.2.

Údaje po uvedení na trh

Boli vykonané dve postmarketingové skúšania zamerané na praktické použitie tapentadolu.

Účinnosť tabliet tapentadolu s predĺženým uvoľňovaním bola overená v multicentrickom, randomizovanom, dvojito zaslepenom skúšaní s paralelnými skupinami s pacientmi trpiacimi bolesťou chrbta s neuropatickou zložkou (KF5503/58). Zníženie priemernej intenzity bolesti bolo podobné v skupine liečenej tapentadolom a v porovnávacej skupine, t. j. v skupine užívajúcej kombináciu tabliet s predĺženým uvoľňovaním tapentadolu a tabliet s okamžitým uvoľňovaním pregabalínu.

V otvorenom, multicentrickom, randomizovanom skúšaní s pacientmi so silnou chronickou bolesťou chrbta s neuropatickou zložkou (KF5503/60) boli tablety tapentadolu s predĺženým uvoľňovaním spojené s významným znížením priemernej intenzity bolesti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Priemerná absolútna biologická dostupnosť tapentadolu po podaní jednorazovej dávky (nalačno) je približne 32 % v dôsledku rozsiahleho metabolizmu pri prvom prechode. Maximálne sérové koncentrácie tapentadolu sa pozorujú 3 až 6 hodín po podaní tabliet s predĺženým uvoľňovaním. Po podaní tabliet s predĺženým uvoľňovaním sa pozorovalo dávkovo úmerné zvýšenie AUC (najdôležitejší parameter expozície pri liekoch s predĺženým uvoľňovaním) v celom rozsahu terapeutických dávok.

Skúšanie s viacnásobným dávkovaním dvakrát denne s použitím 86 mg a 172 mg tapentadolu podávaného vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním ukázala pomer kumulácie približne 1,5 pre materskú účinnú látku, ktorý je primárne určený dávkovacím intervalom a zdanlivým polčasom tapentadolu.

Účinok potravín

AUC a C_{max} sa zvýšili o 8 %, resp. 18 %, v uvedenom poradí, keď sa tablety s predĺženým uvoľňovaním podávali po raňajkách s vysokým obsahom tuku a kalórií. Táto skutočnosť bola vyhodnotená ako bez klinického významu, pretože spadá do normálnej medzisubjektivej variability FK parametrov tapentadolu. Taboexa sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Tapentadol je široko distribuovaný v celom tele. Po intravenóznom podaní je distribučný objem (V_z) tapentadolu 540 +/- 98 l. Väzba na sérové bielkoviny je nízka a dosahuje približne 20 %.

Metabolizmus

U ľudí je metabolizmus tapentadolu rozsiahly. Približne 97 % východiskovej zlúčeniny sa metabolizuje. Hlavnou cestou metabolizmu tapentadolu je konjugácia s kyselinou glukuronovou za vzniku glukuronidov. Po perorálnom podaní sa približne 70 % dávky vylučuje močom vo forme konjugovaných foriem (55 % glukuronidu a 15 % sulfátu tapentadolu). Uridíndifosfát glukuronyltransferáza (UGT) je primárnym enzýmom zapojeným do glukuronidácie (hlavne izoformy UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7). Celkovo 3 % účinnej látky sa vylučujú močom ako nezmenená účinná látka. Tapentadol sa navyše metabolizuje na N-demetyltapentadol (13 %) prostredníctvom CYP2C9 a CYP2C19 a na hydroxy-tapentadol (2 %) prostredníctvom CYP2D6, ktoré sa ďalej metabolizujú konjugáciou. Preto je metabolizmus účinnej látky sprostredkovaný systémom cytochrómu P450 menej dôležitý ako konjugácia vo fáze 2.

Žiadny z metabolitov sa nepodielá na analgetickej aktivite.

Eliminácia

Tapentadol a jeho metabolity sa vylučujú takmer výlučne (99 %) obličkami. Terminálny polčas je v priemere 5 – 6 hodín po perorálnom podaní. Celkový klírens je 1530 +/- 177 ml/min.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Priemerná expozícia (AUC) tapentadolu bola podobná v skúšaní so staršími osobami (65-78 rokov) v porovnaní s mladými dospelými (19 – 43 rokov), pričom v skupine starších osôb bola pozorovaná o 16 % nižšia priemerná hodnota C_{max} v porovnaní s mladými dospelými osobami.

Porucha funkcie obličiek

AUC a C_{max} tapentadolu boli porovnateľné u osôb s rôznym stupňom renálnej funkcie (od normálnej po závažné poškodenie). Naopak, zvyšujúca sa expozícia (AUC) tapentadol-O-glukuronidu sa pozorovala so zvyšujúcim sa stupňom poruchy funkcie obličiek. U osôb s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek je AUC tapentadol-O-glukuronidu 1,5-, 2,5- a 5,5-násobne vyššia v porovnaní s normálnou funkciou obličiek.

Porucha funkcie pečene

Podávanie tapentadolu viedlo k vyšším expozíciám a sérovým hladinám tapentadolu u osôb s poruchou funkcie pečene v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene. Pomer

farmakokinetických parametrov tapentadolu pre skupiny s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní so skupinou s normálnou funkciou pečene bol 1,7, resp. 4,2 pre AUC; 1,4, resp. 2,5 pre C_{max} ; a 1,2, resp. 1,4 pre $t_{1/2}$. Miera tvorby tapentadol-O-glukuronidu bola nižšia u osôb so zvýšenou poruchou funkcie pečene.

Farmakokinetické interakcie

Tapentadol sa metabolizuje najmä glukuronidáciou 2. fázy a len malé množstvo sa metabolizuje oxidačnými cestami 1. fázy.

Keďže glukuronidácia je systém s vysokou kapacitou/nízkou afinitou, ktorý nie je ľahko nasýtený ani pri ochorení, a keďže terapeutické koncentrácie účinných látok sú vo všeobecnosti hlboko pod koncentraciami potrebnými na potenciálnu inhibíciu glukuronidácie, akékoľvek klinicky relevantné interakcie spôsobené metabolizmom 2. fázy sú nepravdepodobné. V súbore skúšaní liekových interakcií s použitím paracetamolu, naproxénu, kyseliny acetylsalicylovej a probenecidu sa skúmal možný vplyv týchto účinných látok na glukuronidáciu tapentadolu. Skúšania so skúšobnými účinnými látkami naproxénom (500 mg dvakrát denne počas 2 dní) a probenecidom (500 mg dvakrát denne počas 2 dní) preukázali zvýšenie AUC tapentadolu o 17 %, resp. 57 %. Celkovo sa v týchto skúšaniach nepozorovali žiadne klinicky relevantné účinky na sérové koncentrácie tapentadolu.

Okrem toho sa vykonali interakčné skúšania tapentadolu s metoklopramidom a omeprazolom s cieľom preskúmať možný vplyv týchto účinných látok na absorpciu tapentadolu. Tieto skúšania tiež nepreukázali žiadne klinicky relevantné účinky na sérové koncentrácie tapentadolu.

Skúšania *in vitro* neodhalili žiadny potenciál tapentadolu inhibovať alebo indukovať enzýmy cytochrómu P450. Klinicky významné interakcie sprostredkované systémom cytochrómu P450 sú teda nepravdepodobné.

Väzba tapentadolu na plazmatické bielkoviny je nízka (približne 20 %). Preto je pravdepodobnosť farmakokinetických interakcií medzi liekmi vytesnením z väzbového miesta na bielkoviny nízka.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Tapentadol nebol genotoxický pre baktérie v Amesovom teste. Pri teste chromozómových aberácií *in vitro* sa zistili nejednoznačné výsledky, ale pri opakovaní testu boli výsledky jednoznačne negatívne. Tapentadol nebol genotoxický *in vivo* pri použití dvoch koncových ukazovateľov chromozómovej aberácie a neplánovanej syntézy DNA, keď sa testoval do maximálnej tolerovanej dávky. Dlhodobé skúšania na zvieratách neidentifikovali potenciálne karcinogénne riziko relevantné pre ľudí.

Tapentadol nemal vplyv na plodnosť samcov ani samíc potkanov, ale pri vysokej dávke sa znížilo prežívanie *in utero*. Nie je známe, či to bolo sprostredkované samcom alebo samicou. Tapentadol nevykazoval žiadne teratogénne účinky u potkanov a králikov po intravenózne a subkutánnej expozícii; oneskorený vývoj a embryotoxicita sa však pozorovali po podaní dávok, ktoré viedli k prehnannej farmakológii (μ -opioidné účinky na CNS súvisiace s dávkovaním nad terapeutickým rozsahom). Po intravenóznom podaní u potkanov sa pozorovalo znížené prežívanie *in utero*. U potkanov tapentadol spôsobil zvýšenú úmrtnosť F₁ mláďat, ktoré boli vystavené priamej expozícii prostredníctvom mlieka medzi 1. a 4. dňom po pôrode už pri dávkach, ktoré nevyvolali toxicitu pre matku. Neboli zistené žiadne účinky na neurobehaviorálne parametre.

Vylučovanie do materského mlieka sa skúmalo u mláďat potkanov, ktoré dojčili matky s dávkou tapentadolu. Mláďatá boli v závislosti od dávky vystavené tapentadolu a tapentadol O-glukuronidu. Dospelo sa k záveru, že tapentadol sa vylučuje mliekom.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety pre všetky sily:

Povidón
Mikrokryštalická celulóza
Hypromelóza
Koloidný oxid kremičitý bezvodý
Stearát horečnatý

Obal tablety 25 mg a 250 mg:

Hypromelóza (E464)
Polydextróza (E1200)
Oxid titaničitý (E171)
Maltodextrín
Triglyceridy so stredne dlhým reťazcom
Žltý oxid železitý (E172)
Čierny oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172).

Obal tablety 50 mg:

Hypromelóza (E464)
Polydextróza (E1200)
Oxid titaničitý (E171)
Maltodextrín
Triglyceridy so stredne dlhým reťazcom.

Obal tablety 100 mg:

Hypromelóza (E464)
Polydextróza (E1200)
Oxid titaničitý (E171)
Maltodextrín
Triglyceridy so stredne dlhým reťazcom
Žltý oxid železitý (E172).

Obal tablety 150 mg a 200 mg:

Hypromelóza (E464)
Polydextróza (E1200)
Oxid titaničitý (E171)
Maltodextrín
Triglyceridy so stredne dlhým reťazcom
Žltý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVdC/PVC/Alu blister obsahujúci 7, 28, 30, 60 a 100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Taboxea 25 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 65/0237/22-S
Taboxea 50 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 65/0238/22-S
Taboxea 100 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 65/0239/22-S
Taboxea 150 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 65/0240/22-S
Taboxea 200 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 65/0241/22-S
Taboxea 250 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 65/0242/22-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8. septembra 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2023