

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

PALEXIA 50 mg filmom obalené tablety
PALEXIA 75 mg filmom obalené tablety
PALEXIA 100 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 58,24 mg tapentadólíum-chloridu čo zodpovedá 50 mg tapentadolu.

Každá filmom obalená tableta obsahuje 87,36 mg tapentadólíum-chloridu čo zodpovedá 75 mg tapentadolu.

Každá filmom obalená tableta obsahuje 116,48 mg tapentadólíum-chloridu čo zodpovedá 100 mg tapentadolu.

Pomocné látky so známym účinkom:

PALEXIA 50 mg obsahuje 24,7 mg laktózy.

PALEXIA 75 mg obsahuje 37,1 mg laktózy.

PALEXIA 100 mg obsahuje 49,5 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

[50 mg]: Biele okrúhle filmom obalené tablety s priemerom 7 mm, označené logom spoločnosti Grünenthal na jednej strane a "H6" na druhej strane.

[75 mg]: Bledožlté okrúhle filmom obalené tablety s priemerom 8 mm, označené logom spoločnosti Grünenthal na jednej strane a "H7" na druhej strane.

[100 mg]: Bledoružové okrúhle filmom obalené tablety s priemerom 9 mm, označené logom spoločnosti Grünenthal na jednej strane a "H8" na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

PALEXIA je určená na zmiernenie stredne silnej až silnej akútnej bolesti u dospelých, ktorú možno primerane tlmiť iba opioidnými analgetikami.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Ciele liečby a ukončenie liečby

Pred začatím liečby PALEXIOM je potrebné spolu s pacientom dohodnúť stratégiu liečby vrátane trvania liečby, cieľov liečby a plánu ukončenia liečby v súlade s usmerneniami pre liečbu bolesti.

Počas liečby lekár s pacientom často komunikuje, aby zhodnotil potrebu pokračovania liečby, zväzil

jej ukončenie a v prípade potreby upravil dávkovanie. Keď už pacient nevyžaduje liečbu liekom PALEXIA, môže byť vhodné postupne znižovať dávku, aby sa predišlo abstinenčným príznakom. Pri nedostatočnej úľave od bolesti je potrebné zvážiť možnosť hyperalgézie, tolerancie a progresie základného ochorenia (pozri časť 4.4).

Dávkovací režim sa má určiť individuálne podľa závažnosti liečenej bolesti, predošlej skúsenosti s liečbou a možnosti sledovať pacienta.

Pacient má začať liečbu jednorazovou dávkou 50 mg tapentadolu vo forme filmom obalenej tablety, ktorá sa podáva každých 4 až 6 hodín. Vyššie počiatkové dávky sa môžu vyžadovať v závislosti od intenzity bolesti a predošlých záznamov analgetických požiadaviek pacienta.

V prvý deň podávania sa môže užiť dodatočná dávka po jednej hodine od počiatkovej dávky, pokiaľ nedošlo k úľave od bolesti. Dávka sa potom pod starostlivým dohľadom ošetrojúceho lekára individuálne upravuje na úroveň, ktorá zaisťuje primeranú analgéziu pri minimálnych nežiaducich účinkoch.

Celkové denné dávky vyššie ako 700 mg tapentadolu v prvý deň liečby a udržiavacie denné dávky vyššie ako 600 mg tapentadolu sa neštudovali, a preto sa neodporúčajú.

Trvanie liečby

Filmom obalené tablety sú určené na stavy akútnej bolesti. Ak je nevyhnutná alebo sa predpokladá dlhodobější liečba a ak sa podávaním PALEXIE filmom obalené tablety dosiahne účinná analgézia bez výskytu netolerovateľných nežiaducich účinkov, má sa zvážiť možnosť prestavenia pacienta na liečbu PALEXIOU retard tabletami s predĺženým uvoľňovaním.

Trvalé podávanie tapentadolu sa musí pravidelne vyhodnocovať, rovnako ako pri každej symptomatickej liečbe.

PALEXIA sa nesmie užívať dlhšie, ako je potrebné.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa účinnosť PALEXIE neštudovala v kontrolovaných klinických štúdiách, preto sa použitie v tejto populácii neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene sa úprava dávkovania nevyžaduje (pozri časť 5.2). PALEXIA sa má používať s opatrnosťou u pacientov so stredne ťažkým poškodením funkcie pečene. Liečba týchto pacientov sa má začať s najnižšou dostupnou dávkou, t.j. s jednou 50 mg filmom obalenou tabletou a nemá sa podávať častejšie ako jedenkrát každých 8 hodín. Na začiatku liečby sa neodporúča denná dávka vyššia ako jedna 150 mg filmom obalená tableta tapentadolu. Pri ďalšej liečbe sa udržanie analgetického účinku pri prijateľnej znášanlivosti dosahuje skrátením alebo predĺžením dávkovacieho intervalu (pozri časti 4.4 a 5.2).

PALEXIA sa neštudovala u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, a preto sa v tejto populácii neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Starší pacienti (osoby vo veku 65 rokov a staršie)

Vo všeobecnosti sa prispôsobenie dávkovania u starších pacientov nevyžaduje. U starších pacientov je však vyššia pravdepodobnosť zníženia renálnych a hepatálnych funkcií, a preto sa odporúča venovať pozornosť výberu dávky (pozri časť 4.2 a 5.2).

Pediatrickí pacienti

Bezpečnosť a účinnosť PALEXIE u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nie je stanovená. Použitie PALEXIE sa preto v tejto populácii neodporúča.

Spôsob podávania

PALEXIA sa má užívať s dostatočným množstvom tekutiny. PALEXIA sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

PALEXIA je kontraindikovaná

- u pacientov s precitlivosťou na tapentadol alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- v situáciách, keď sú kontraindikované liečivá s agonistickou aktivitou na μ -opioidných receptoroch, t.j. u pacientov so signifikantnou respiračnou depresiou (pri nemonitorovaných lôžkach alebo pri absencii resuscitačného vybavenia) a u pacientov s akútnou alebo ťažkou bronchiálnou astmou alebo hyperkapniou
- u každého pacienta, ktorý má alebo je podozrenie, že má paralytický ileus
- u pacientov s akútnou intoxikáciou alkoholom, hypnotikami, centrálnymi pôsobiacimi analgetikami alebo psychotropnými liekmi (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Tolerancia a porucha užívania opioidov (zneužívanie a závislosť)

Pri opakovanom podávaní opioidov, ako je PALEXIA, sa môže vyvinúť tolerancia, fyzická a psychická a porucha spôsobená užívaním opioidov (*opioid use disorder*, OUD). Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opioidmi môžu zvýšiť riziko vzniku OUD. Zneužívanie alebo úmyselné nesprávne užívanie 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 užívaním návykových látok (vrátane poruchy súvisiacej s užívaním alkoholu), u súčasných užívateľov tabaku alebo u pacientov s osobnou anamnézou iných duševných porúch (napr. depresívnej poruchy, úzkosti a porúch osobnosti).

Pred začatím liečby PALEXIOM a v jej priebehu je potrebné s pacientom dohodnúť ciele liečby a plán jej ukončenia (pozri časť 4.2). Pred liečbou a v jej priebehu je rovnako potrebné informovať pacienta o rizikách a príznakoch OUD. Pacientom treba odporučiť, aby v prípade výskytu týchto príznakov kontaktovali svojho lekára.

U pacientov je potrebné sledovať, či sa u nich neprejavujú známky správania, pri ktorom vyhľadávajú lieky (napr. príliš skoré žiadosti o doplnenie). To zahŕňa preskúmanie 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 súbežného používania sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné látky

Súbežné používanie PALEXIE a sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné látky, môže viesť k sedácii, respiračnej depresii, kóme a smrti. Vzhľadom na tieto riziká má byť predpisovanie súbežne so sedatívnymi liekmi vyhradené pre pacientov, u ktorých nie je možné použiť iné možnosti liečby. V prípade, že sa prijme rozhodnutie predpísať PALEXIU súbežne so sedatívnymi liekmi, je potrebné zvážiť zníženie dávky jedného alebo oboch liekov a dĺžka súbežnej liečby by mala byť čo najkratšia. U pacientov je potrebné dôsledne sledovať výskyt prejavov a príznakov respiračnej depresie a sedácie. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o tom, aby na tieto príznaky pamätali (pozri časť 4.5).

Respiračná depresia

Pri vysokých dávkach alebo u pacientov citlivých na agonistov μ -opioidných receptorov môže PALEXIA vyvolať od dávky závislú respiračnú depresiu. Preto sa má PALEXIA podávať s obozretnosťou u pacientov s poškodenými respiračnými funkciami. U týchto pacientov sa má zvážiť použitie alternatívnych analgetík nepôsobiacich ako agonisty μ -opioidných receptorov a PALEXIA sa u týchto pacientov má použiť len pod starostlivým lekárskeym dohľadom a v najnižšej účinnej dávke. Ak dôjde k respiračnej depresii, lieči sa ako každá iná agonistami μ -opioidných receptorov indukovaná respiračná depresia (pozri časť 4.9).

Poranenie hlavy a zvýšený intrakraniálny tlak

PALEXIA sa nemá používať u pacientov, ktorí môžu byť obzvlášť citliví na intrakraniálne účinky zadržiavania oxidu uhličitého, ako sú pacienti s potvrdeným zvýšeným intrakraniálnym tlakom, poruchami vedomia alebo v kóme. Analgetiká s agonistickým pôsobením na μ -opioidné receptory môžu maskovať klinický priebeh úrazu hlavy. PALEXIA sa má používať s opatrnosťou u pacientov s poraneniami hlavy a nádormi mozgu.

Záchvaty

PALEXIA sa nehodnotila systematicky u pacientov so záchvatovým ochorením, pretože títo pacienti boli z klinických štúdií vylúčení. Rovnako ako ostatné agonisty μ -opioidných receptorov, aj PALEXIA sa má predpisovať s opatrnosťou u pacientov so záchvatovým ochorením v anamnéze alebo pri akomkoľvek stave, ktorý zvyšuje riziko vzniku záchvatov u pacienta. Okrem toho, tapentadol môže zvýšiť riziko záchvatu u pacientov užívajúcich iné lieky, ktoré znižujú prahovú hodnotu vzniku záchvatov (pozri časť 4.5).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa účinnosť PALEXIE klinicky nehodnotila, preto sa použitie v tejto populácii neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Pacienti s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene vykazovali 2-krát, resp. 4,5-krát vyššiu systémovú expozíciu v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene. PALEXIA sa má obozretne používať u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 5.2), najmä na začiatku liečby.

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

Použitie pri ochoreniach pankreasu/biliárneho traktu

Liečivá pôsobiace ako agonisty μ -opioidných receptorov môžu vyvolať spazmus Oddiho sfinkteru. U pacientov s ochorením biliárneho traktu vrátane akútnej pankreatitídy sa má PALEXIA používať s opatrnosťou.

Poruchy dýchania súvisiace so spánkom

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

Zmiešané agonisty/antagonisty opioidných receptorov

Pri kombinovanom podávaní PALEXIE so zmiešanými agonistami/antagonistami opioidných receptorov (ako je pentazocín, nalbufín) alebo parciálnymi agonistami opioidných μ -receptorov (ako je buprenorfín) je potrebné postupovať opatrne. Pacienti, ktorým sa dlhodobo podáva buprenorfín na liečbu závislosti od opioidov, majú byť v prípade, ak je u nich nutné z dôvodu liečby akútnej bolesti začať podávanie úplných agonistov μ -receptorov (ako je tapentadol), prestavení na alternatívnu liečbu (napr. s dočasným vysadením buprenorfinu). Hlásilo sa, že pri súčasnom podávaní s buprenorfinom je potrebné podávať vyššie dávky úplných agonistov μ -receptorov, a za týchto okolností je potrebné starostlivé sledovanie výskytu nežiaducich príhod, ako je útlm dýchania.

PALEXIA filmom obalené tablety obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými ochoreniami, ako je intolerancia galaktózy, celkový deficit laktázy alebo glukózo-galaktózová malabsorpcia nemajú užívať tento liek.

PALEXIA filmom obalené tablety obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

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 používanie Palexie so sedatívnymi liekmi, ako sú benzodiazepíny alebo iné liečivá s tlmivým účinkom na dýchanie alebo CNS (iné opioidy, antitusiká alebo substitučné liečby, barbituráty, antipsychotiká, H1-antihistaminiká, alkohol) zvyšuje riziko sedácie, respiračnej depresie, kómy a smrti z dôvodu aditívneho tlmivého účinku na CNS. Preto v prípade, že sa uvažuje o liečbe kombináciou Palexie s liečivom s tlmivým účinkom na dýchanie alebo CNS, je potrebné zvážiť zníženie dávky jedného alebo oboch liekov a dĺžka súbežného používania by mala byť obmedzená (pozri časť 4.4). Súbežné užívanie opioidov a gabapentínoidov (gabapentínu a pregabalínu) zvyšuje riziko predávkovania opioidmi, respiračnej depresie a úmrtia.

Zmiešané agonisty/antagonisty opioidných receptorov

Pri kombinovanom podávaní PALEXIE so zmiešanými agonistami/antagonistami opioidných μ – receptorov (ako je pentazocín, nalbufín) alebo parciálnymi agonistami opioidných μ –receptorov (ako je buprenorfín) je potrebné postupovať opatrne (pozri tiež časť 4.4).

PALEXIA môže vyvolať krče a zvýšiť riziko vzniku kŕčov vyvolaných selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (*serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI), tricyklickými antidepresívami, antipsychotikami a inými liekmi, ktoré znižujú prahovú hodnotu vzniku záchvatov.

Bol hlásený výskyt 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. Výskyt sérotonínového syndrómu je pravdepodobný, ak sa pozoruje jeden z nasledovných príznakov:

- Spontánny klonický kŕč
- Indukovateľný alebo očný klonický kŕč s agitáciou alebo diaforézou
- Tras a hyperreflexia
- Hypertónia a telesná teplota $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ a indukovateľný očný klonický kŕč.

Vysadenie sérotonínerných liekov zvyčajne prináša rýchle zlepšenie. Liečba závisí od charakteru a závažnosti symptómov.

Tapentadol sa z organizmu vylučuje predovšetkým konjugáciou s kyselinou glukurónovou pomocou uridíndifosfáttransferázy (UGT), najmä jej izoforiem UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7. Súbežné podávanie so silnými inhibítormi týchto izoenzýmov (napr. ketokonazol, flukonazol, kyselina meklofenamová) môže preto viesť k zvýšenej systémovej expozícii tapentadolu (pozri časť 5.2).

U pacientov liečených tapentadolom je potrebná zvýšená opatrnosť pri začatí alebo ukončení súbežne podávaných liekov so silným indukčným enzymatickým účinkom (napr. rifampicín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)), pretože to môže viesť k zníženiu účinnosti alebo k zvýšenému riziku nežiaducich účinkov.

Liečba PALEXIOU sa neodporúča u pacientov, ktorí užívajú alebo počas posledných 14 dní užívali inhibítory monoaminoxidázy (MAO) kvôli potenciálnym aditívnym účinkom na koncentrácie synaptického noradrenalínu, čo môže viesť k nežiaducim kardiovaskulárnym príhodám, ako je hypertenzná kríza.

Súbežné podávanie PALEXIE s anticholinergikami alebo liekmi s anticholinergnou aktivitou (napr. tricyklické antidepresíva, antihistaminiká, antipsychotiká, svalové relaxanciá, antiparkinsoniká) môže viesť k zvýšeniu anticholinergných nežiaducich účinkov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

O použití u gravidných žien je dostupné len veľmi obmedzené množstvo údajov. Štúdie na zvieratách nepreukázali teratogénne účinky. Pri dávkach vedúcich k nadmernej farmakologickej aktivite sa však pozoroval oneskorený vývoj a embryotoxicita (účinky na opioidné μ -receptory v CNS v dôsledku podania vyšších než terapeutických dávok). Pri koncentráciách zatiaľ nevyvolávajúcich nežiaduce účinky u matky sa však už zistili účinky na postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Dlhodobé používanie opioidov u matky počas gravidity súbežne vystavuje účinku aj plod. U novorodenca sa môže následne objaviť novorodenecký syndróm z vysadenia (*neonatal withdrawal syndrome*, NOWS). Novorodenecký syndróm z vysadenia opioidov môže byť život ohrozujúci, ak sa nerozpozná a nelieči. Pre novorodenca má byť ľahko dostupné antidotum.

PALEXIA sa má v gravidite používať len v prípade, ak potenciálny prínos prevyšuje nad potenciálnym rizikom pre plod.

Prvá doba pôrodná a pôrod

Účinok tapentadolu na priebeh pôrodu u ľudí nie je známy. Použitie PALEXIE u žien v čase pôrodu alebo tesne pred ním sa neodporúča. U novorodencov, ktorých matky užívali tapentadol, sa má sledovať prípadný útlm dýchania spôsobený agonistickou aktivitou tapentadolu na μ -opioidných receptoroch.

Dojčenie

Nie sú dostupné žiadne informácie o tom, či sa tapentadol vylučuje do materského mlieka u ľudí. Závery štúdie s potkaniami mláďatami kŕmenými samicami po podaní tapentadolu poukazujú na vylučovanie tapentadolu do mlieka (pozri časť 5.3). Nie je preto možné vylúčiť riziko pre dojčatá. PALEXIA sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch PALEXIE na fertilitu u ľudí. V štúdiu fertility a skorého embryonálneho vývoja sa pozorovali žiadne účinky na reprodukčné parametre u samcov alebo samíc potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

PALEXIA môže nepriaznivo ovplyvniť funkcie centrálného nervového systému (pozri časť 4.8), a preto môže mať významný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. To sa má očakávať najmä na začiatku liečby, pri akejkoľvek zmene dávkovania, a tiež v kombinácii s alkoholom alebo trankvilizérmami (pozri časť 4.4). Pacienti majú byť upozornení, či môžu viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V placebom kontrolovaných skúšaní s PALEXIOU sa u pacientov vyskytovali nežiaduce účinky prevažne miernej až strednej závažnosti. Najčastejšie nežiaduce účinky postihovali gastrointestinálny a centrálny nervový systém (nauzea, vracanie, somnolencia, závrat a bolesť hlavy).

V nižšie uvedenej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré sa zistili v klinických skúšaní s PALEXIOU a zo skúseností po uvedení lieku na trh. Uvádzajú sa podľa druhu a frekvencie. Frekvencie výskytu sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté (\geq

Schválený text k rozhodnutiu o zmene v registrácii, ev. č.: 2024/06348-ZME
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev. č.: 2025/05567-Z1A

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

NEŽIADUCE ÚČINKY					
Triedy orgánových systémov	Frekvencia				
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy imunitného systému				precitlivosť na liek*	
Poruchy metabolizmu a výživy		znížená chuť do jedla			
Psychické poruchy		úzkosť, stav zmätenosti, halucinácie, poruchy spánku, abnormálne sny	depresívna nálada, dezorientácia, vzrušenie, nervozita, nepokoj, euforická nálada, lieková závislosť	abnormálne myslenie	Delírium**
Poruchy nervového systému	závrat, somnolencia, bolesť hlavy	tremor	poruchy pozornosti, zhoršenie pamäti, presynkopa, sedácia, ataxia, dyzartria, hypoestézia, parestézia, mimovoľné svalové záškľby	kŕče, znížený stupeň vedomia, abnormálna koordinácia	
Poruchy oka			poruchy zraku		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			zvýšenie srdcovej frekvencie, palpitácie	zníženie srdcovej frekvencie	
Poruchy ciev		sčervenenie	zníženie krvného tlaku		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			útlm dýchania, znížená saturácia kyslíkom, dyspnoe		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea, vracanie	zápcha, hnačka, dyspepsia, sucho v ústach	abdominálny dyskomfort	porucha vyprázdňovania žalúdka	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		pruritus, hyperhidróza, vyrážka	urtikária		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		spazmy svalov	pocity ťažoby		
Poruchy obličiek a			problémy s		

močových ciest			močením, polakizúria		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		asténia, únava, pocit zmeny telesnej teploty	abstinenčný syndróm, edém, pocity abnormálnosti, pocity opitosti, podráždenosť, pocit uvoľnenia		
<i>* Po uvedení lieku na trh sa hlásili zriedkavé prípady angioedému, anafylaxia a anafylaktický šok. ** Hlásenia delíria po uvedení lieku na trh sa pozorovali u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi, ako je nádorové ochorenie a pokročilý vek.</i>					

V klinických skúšaníach s PALEXIOU s expozíciou pacienta až do 90 dní sa po náhlom ukončení liečby preukázal malý výskyt abstinenčných príznakov a pokiaľ sa objavili, boli vo všeobecnosti klasifikované ako mierne. Napriek tomu majú byť lekári pozorní voči prejavom abstinenčných príznakov (pozri časť 4.2) a pri ich výskyte pacienta primerane liečiť.

Riziko samovražedných myšlienok a spáchaných samovrážd je vyššie u pacientov, ktorí majú chronickú bolesť. Okrem toho sa lieky s výrazným vplyvom na monoaminergný systém spájali so zvýšeným rizikom samovrážd u pacientov, ktorí mali depresie, najmä na začiatku liečby. Údaje o tapentadole z klinických skúšaní a z hlásení po uvedení lieku na trh neposkytujú dôkaz zvýšenia tohto rizika.

Lieková závislosť

Opakované užívanie PALEXIE môže viesť k liekovej závislosti, a to aj v terapeutických dávkach. Riziko závislosti od liekov sa môže líšiť v závislosti od individuálnych rizikových faktorov pacienta, dávkovania a trvania liečby opioidmi (pozri časť 4.4).

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 obmedzené. Predklinické údaje naznačujú, že pri intoxikácii tapentadolom možno očakávať príznaky podobné tým, ktoré vyvolávajú ostatné centrálné pôsobiace analgetiká s agonistickým pôsobením na μ -opioidných receptoroch. V podstate tieto príznaky podľa klinického stavu zahŕňajú najmä miózu, vracanie, kardiovaskulárny kolaps, poruchy vedomia až kómu, kŕče a útlm až zastavenie dýchania, ktoré môžu byť smrteľné.

Manažment

Manažment predávkovania sa má koncentrovať na liečbu príznakov μ -opioidného agonizmu. Pri podozrení na predávkovanie tapentadolom sa má zásadná pozornosť venovať udržaniu priechodnosti dýchacích ciest a zavedeniu asistovanej alebo kontrolovanej ventilácie.

Čisté antagonisy opioidných receptorov, ako je naloxón, sú špecifickými antidotami pri útlme dýchania vyvolaného predávkovaním opioidmi. Respiračný útlm po predávkovaní môže trvať dlhšie ako účinok antagonistov opioidných receptorov. Podávanie antagonistov opioidných receptorov po predávkovaní opioidmi nenahrádza súvislé sledovanie priechodnosti dýchacích ciest, dýchania a obehu. Ak je odpoveď na antagonistu opioidných receptorov nedostatočná alebo je krátka, má sa podľa nariadení výrobcu lieku podať ďalšia dávka antagonistu (napr. naloxón).

Na elimináciu neabsorbovaného liečiva možno zväziť gastrointestinálnu dekontamináciu.

O eliminácii neabsorbovaného liečiva z gastrointestinálneho traktu aktívnym uhlím alebo výplachom žalúdka možno uvažovať do 2 hodín od požitia. Pred pokusom o výplach žalúdka je potrebné venovať pozornosť zaisteniu priechodnosti dýchacích ciest.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetiká, opioidy, iné opioidy
ATC kód: N02AX06

Tapentadol je silné analgetikum s agonistickým pôsobením na μ -opioidné receptory a s inhibičnými účinkami na spätné vychytávanie noradrenalínu. Tapentadol pôsobí analgeticky priamo bez farmakologicky aktívneho metabolitu.

Tapentadol preukázal účinnosť v predklinických modeloch nociceptívnej, neuropatickej, viscerálnej a zápalovej bolesti. Účinnosť bola overená v klinických skúšaniach s filmom obalenými tabletami tapentadolu u pacientov s nociceptívnou bolesťou vrátane pooperačnej ortopedickej a abdominálnej bolesti a rovnako ako aj chronickej bolesti pri osteoartróze bedrového kĺbu alebo kolena. Analgetický účinok tapentadolu v klinických skúšaniach u pacientov s nociceptívnou bolesťou bol vo všeobecnosti rovnaký ako účinok, ktorý sa pozoroval u silného opioidného lieku použitého ako komparátor.

Účinky na kardiovaskulárny systém: Pri podrobnom skúšaní QT intervalu u ľudí sa nepreukázal žiadny účinok terapeutických a supratherapeutických dávok tapentadolu na QT interval. Podobne tapentadol nemal relevantný účinok na ostatné parametre EKG (srdcová frekvencia, PR interval, dĺžka QRS, tvar T- vlny alebo U-vlny).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s PALEXIOU vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri stredne silnej až silnej akútnej bolesti (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Tapentadol sa po perorálnom podaní PALEXIE rýchlo a úplne absorbuje. Priemerná biologická dostupnosť je po podaní jednorazovej dávky (nalačno) kvôli rozsiahlemu metabolizmu prvého priechodu pečeňou približne 32 %. Maximálne koncentrácie tapentadolu v sére sú pozorované typicky približne po 1,25 hodiny po podaní filmom obalených tabliet. Od dávky závislé nárasty hodnôt C_{max} a AUC tapentadolu sa pozorovali po podaní filmom obalených tabliet v dávkach presahujúcich rozmedzie perorálnych terapeutických dávok.

Štúdie s opakovanými dávkami (každých 6 hodín) s dávkovacím rozmedzím od 75 do 175 mg tapentadolu vo forme filmom obalených tabliet ukázali mieru kumulácie medzi 1,4 až 1,7 pôvodného liečiva a medzi 1,7 až 2,0 hlavného metabolitu tapentadol-O-glukuronidu, ktorá je daná predovšetkým dávkovacím intervalom a zisteným polčasom rozpadu tapentadolu a jeho metabolitu. Rovnovážne koncentrácie tapentadolu v sére sa dosiahnu na druhý deň liečby.

Vplyv jedla

Po podaní filmom obalených tabliet po vysokokalorických raňajkách s vysokým obsahom tukov sa hodnoty AUC zvýšili o 25 % a C_{max} o 16 %. Za týchto podmienok došlo k oneskoreniu v dosiahnutí maximálnych plazmatických koncentrácií o 1,5 hodiny. Na základe údajov o účinnosti získaných pri včasných hodnoteniach počas klinických štúdií fázy II/III sa zdá, že vplyv stravy nie je klinicky relevantný. PALEXIA sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Tapentadol sa v organizme rozsiahlo distribuuje. Po intravenóznom podaní je distribučný objem tapentadolu 540 +/- 98 l. Väzba na sérové proteíny je nízka, a to približne 20 %.

Biotransformácia

Tapentadol sa u ľudí rozsiahle metabolizuje. Metabolizuje sa asi 97 % pôvodného liečiva. Hlavnou cestou metabolizmu tapentadolu je konjugácia s kyselinou glukurónovou s tvorbou glukuronidov. Po perorálnom podaní sa asi 70 % dávky vylučuje močom vo forme konjugátov (55 % glukuronidov a 15 % sulfátu tapentadolu). Najdôležitejší enzým, ktorý sa zúčastňuje glukuronidácie, je uridíndifosfát-glukuronyltransferáza (UGT), najmä jej izoformy UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7. Celkom 3 % liečiva sa vylučujú močom v nezmenenej podobe. Okrem toho sa tapentadol metabolizuje na N-desmetyltapentadol (13 %) prostredníctvom CYP2C9 a CYP2C19 a na hydroxytapentadol (2 %) prostredníctvom CYP2D6 a tie sa potom ďalej metabolizujú konjugáciou. Metabolizmus liečiva prostredníctvom cytochrómu P450 má preto menšiu dôležitosť ako glukuronidácia. Žiadny z metabolitov neprispieva k analgetickému účinku lieku.

Eliminácia

Tapentadol a jeho metabolity sa vylučujú takmer výhradne obličkami (99 %). Terminálny polčas je po perorálnom podaní v priemere 4 hodiny. Celkový klírens je 1530 +/- 177 ml/min.

Špeciálne skupiny pacientov

Starší pacienti

Priemerná expozícia (AUC) tapentadolu je u starších pacientov (vo veku 65 – 78 rokov) v porovnaní s mladými dospelými pacientmi (vo veku 19 – 43 rokov) podobná, v skupine starších pacientov sa v porovnaní s mladými dospelými pacientmi pozorovala o 16 % nižšia priemerná C_{max} .

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s rôznym stupňom poruchy renálnej funkcie (od normálnej funkcie až po jej závažnú poruchu) bola AUC a C_{max} porovnateľná. So zvyšujúcim sa stupňom renálneho poškodenia sa naopak pozorovala narastajúca expozícia (AUC) tapentadol-O-glukuronidu. U pacientov s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek je AUC tapentadol-O-glukuronidu 1,5-krát, resp. 2,5- a 5,5-krát vyššia ako u pacientov s normálnou renálnou funkciou.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene viedlo podanie tapentadolu k vyšším expozíciám a sérovým hladinám tapentadolu ako u pacientov s normálnou funkciou pečene. Farmakokinetické parametre tapentadolu v skupine s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene boli AUC 1,7, C_{max} 1,4 a $t_{1/2}$ 1,2 v porovnaní s parametrami AUC 4,2, C_{max} 2,5 a $t_{1/2}$ 1,4 v skupine s normálnou funkciou pečene. Stupeň tvorby tapentadol-O-glukuronidu bol nižší u pacientov s vyšším stupňom poškodenia pečene.

Farmakokinetické interakcie

Tapentadol sa metabolizuje najmä glukuronidáciou a len malé množstvo sa metabolizuje oxidáciou. Keďže glukuronidácia je systém s vysokou kapacitou a nízkou afinitou, ktorý sa ľahko nepresýti ani v čase ochorenia a keďže terapeutické koncentrácie liečiva sú všeobecne nižšie ako koncentrácie potrebné pre prípadnú inhibíciu glukuronidácie, akékoľvek klinicky relevantné interakcie vyvolané glukuronidáciou nie sú pravdepodobné.

V klinických štúdiách farmakokinetických interakcií liečiv sa skúmal prípadný vplyv paracetamolu, naproxénu, kyseliny acetylsalicylovej a probenecidu na glukuronidáciu tapentadolu. V klinických štúdiách s naproxénom (500 mg dvakrát denne počas 2 dní) a s probenecidom (500 mg dvakrát denne počas 2 dní) sa preukázalo zvýšenie AUC tapentadolu o 17 %, resp. o 57 %. Celkovo sa v týchto štúdiách nepozoroval žiadny klinicky relevantný účinok na sérové koncentrácie tapentadolu.

Okrem toho sa vykonali štúdie interakcií tapentadolu s metoklopramidom a omeprazolom pre zistenie prípadného vplyvu týchto liečiv na absorpciu tapentadolu. Tieto štúdie rovnako nepreukázali žiadne klinicky relevantné účinky na sérové koncentrácie tapentadolu.

Štúdie *in vitro* neodhalili žiadny potenciál tapentadolu inhibovať alebo indukovať enzýmy cytochrómu P450. Klinicky relevantné interakcie sprostredkované systémom cytochrómu P450 sú preto nepravdepodobné.

Väzba tapentadolu na plazmatické bielkoviny je nízka (približne 20 %). Preto je pravdepodobnosť výskytu farmakokinetických liekových interakcií v dôsledku substitúcie na väzbových miestach proteínov nízka.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Amesov test nepreukázal genotoxicitu tapentadolu u baktérií. Pri vyšetrení chromozomálneho poškodenia *in vitro* sa pozorovali nejednoznačné výsledky, avšak pri opakovanom teste boli výsledky jednoznačne negatívne. Pri testovaní tapentadolu až do maximálne tolerovanej dávky a pri použití dvoch výstupov, chromozómového poškodenia a neplánovanej syntézy DNA, nebol tapentadol genotoxický *in vivo*. Dlhodobé štúdie na zvieratách nepreukázali možné kancerogénne riziko relevantné pre ľudí.

Tapentadol nemal žiadny vplyv na fertilitu samcov alebo samíc potkanov, ale pri vysokých dávkach bola znížená miera prežitia *in utero*. Nie je známe, či k tomu došlo prostredníctvom samca alebo samice. Tapentadol nepreukázal žiadne teratogénne účinky u potkanov a králikov po intravenózne alebo subkutánnej expozícii, po podaní dávok vedúcich k nadmernej farmakologickej aktivite sa však pozoroval oneskorený vývoj a embryotoxicita. Po intravenózne dávke sa u potkanov pozorovalo zníženie miery prežitia *in utero*. Tapentadol vyvolal zvýšenie mortality mláďat F₁ u potkanov po priamej expozícii prostredníctvom mlieka medzi 1. až 4. dňom po pôrode už v dávkach, ktoré nevyvolali toxicitu u matky. Nepozorovali sa žiadne účinky na neurologicko-behaviorálne parametre. Vylučovanie do materské mlieka sa sledovalo u mláďat potkanov kŕmených samicami užívajúcimi tapentadol. Tapentadol a tapentadol-O-glukuronid pôsobil na mláďatá v závislosti od dávky. Z toho vyplýva, že sa tapentadol do mlieka vylučuje.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

[50 mg]:

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza

laktóza, monohydrát

kroskarmelóza, sodná soľ

povidón K30

stearát horečnatý

Obal tablety:

polyvinylalkohol

oxid titaničitý (E 171)

makrogol 3350

mastenec

[75 mg]:

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza

laktóza, monohydrát

kroskarmelóza, sodná soľ

povidón K30

stearát horečnatý
Obal tablety:
polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 3350
mastenec
žltý oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E 172)

[100 mg]:
Jadro tablety:
mikrokryštalická celulóza
laktóza, monohydrát
kroskarmelóza, sodná soľ
povidón K30
stearát horečnatý
Obal tablety:
polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 3350
mastenec
žltý oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E 172)
čierny oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne požiadavky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC hliníkové blistre:

Balenia s obsahom 5, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 filmom obalených tabliet.

PVC/PVDC perforované hliníkové blistre s jednotlivými dávkami:

Balenia s obsahom 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 100x1 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Grünenthal GmbH
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

50 mg: 65/0667/10-S
75 mg: 65/0668/10-S
100 mg: 65/0669/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. októbra 2010
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. apríla 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2026