

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

PALEXIA retard 25 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
PALEXIA retard 50 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
PALEXIA retard 100 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
PALEXIA retard 150 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
PALEXIA retard 200 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
PALEXIA retard 250 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 29,12 mg tapentadólíum-chloridu čo zodpovedá 25 mg tapentadolu.

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 58,24 mg tapentadólíum-chloridu čo zodpovedá 50 mg tapentadolu.

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 116,48 mg tapentadólíum-chloridu čo zodpovedá 100 mg tapentadolu.

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 174,72 mg tapentadólíum-chloridu čo zodpovedá 150 mg tapentadolu.

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 232,96 mg tapentadólíum-chloridu čo zodpovedá 200 mg tapentadolu.

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 291,20 mg tapentadólíum-chloridu čo zodpovedá 250 mg tapentadolu.

Pomocné látky so známym účinkom:

PALEXIA retard 25 mg obsahuje 1,3 mg laktózy.

PALEXIA retard 50 mg obsahuje 3,0 mg laktózy.

PALEXIA retard 100 mg obsahuje 3,0 mg laktózy.

PALEXIA retard 150 mg obsahuje 3,0 mg laktózy.

PALEXIA retard 200 mg obsahuje 3,0 mg laktózy.

PALEXIA retard 250 mg obsahuje 3,0 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

[25 mg]: Svetlohnedo-oranžové podlhovasté filmom obalené tablety (s rozmermi 5,5 mm x 10 mm) s predĺženým uvoľňovaním označené logom spoločnosti Grünenthal na jednej strane a "H9" na druhej strane.

[50 mg]: Biele podlhovasté filmom obalené tablety (s rozmermi 6,5 mm x 15 mm) označené logom spoločnosti Grünenthal na jednej strane a "H1" na druhej strane.

[100 mg]: Bledožlté podlhovasté filmom obalené tablety (s rozmermi 6,5 mm x 15 mm) označené logom spoločnosti Grünenthal na jednej strane a "H2" na druhej strane.

[150 mg]: Bledoružové podlhovasté filmom obalené tablety (s rozmermi 6,5 mm x 15 mm) označené logom spoločnosti Grünenthal na jednej strane a "H3" na druhej strane.

[200 mg]: Bledooranžové podlhovasté filmom obalené tablety (s rozmermi 7 mm x 17 mm) označené logom spoločnosti Grünenthal na jednej strane a "H4" na druhej strane.

[250 mg]: Červenohnedé podlhovasté filmom obalené tablety (s rozmermi 7 mm x 17 mm) označené logom spoločnosti Grünenthal na jednej strane a "H5" na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

PALEXIA retard je indikovaná na manažment:

- silnej chronickej bolesti u dospelých, ktorú možno primerane tlmieť len opioidnými analgetikami.
- silnej chronickej bolesti u detí od 6 rokov a dospievajúcich, ktorú možno primerane tlmieť len opioidnými analgetikami.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Ciele liečby a ukončenie liečby

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

Dávkovanie

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

PALEXIA retard sa má užívať dvakrát denne, približne každých 12 hodín.

Trvanie liečby

PALEXIA retard sa nesmie užívať dlhšie, ako je potrebné.

Dospelí

Začiatok liečby

Začiatok liečby u pacientov, ktorí v súčasnosti neužívajú opioidné analgetiká

Pacienti majú začať liečbu jednorazovou dávkou 50 mg tapentadolu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním, ktoré sa podávajú dvakrát denne.

Začiatok liečby u pacientov, ktorí v súčasnosti užívajú opioidné analgetiká

Pri prechode z opioidov na PALEXIU retard a výbere počiatkovej dávky sa má vziať do úvahy povaha predošlého lieku, jeho podávanie a jeho priemerná denná dávka. Vyššie úvodné dávky PALEXIE retard môžu byť potrebné u pacientov, ktorí v súčasnosti užívajú opioidy, v porovnaní s pacientmi, ktorí neužívajú opioidy pred začatím liečby PALEXIOU retard.

Titrácia a udržiavacia liečba

Po začatí liečby sa má dávka individuálne titrovať pod starostlivým dohľadom ošetrojúceho lekára až na úroveň, ktorá poskytuje adekvátnu analgéziu pri minimálnych nežiaducich účinkoch. Skúsenosti z klinických skúšaní preukázali, že na dosiahnutie adekvátnej kontroly je u väčšiny pacientov vhodný titračný režim, pri ktorom sa zvyšuje dávka tapentadolu každé 3 dni o jednu 50 mg tabletu tapentadolu

s predĺženým uvoľňovaním dvakrát denne. Pri úpravách dávky na dosiahnutie individuálnych požiadaviek pacienta možno použiť aj 25 mg tablety tapentadolu s predĺženým uvoľňovaním.

Celkové denné dávky PALEXIE retard vyššie ako 500 mg tapentadolu sa neštudovali, a preto sa neodporúčajú.

Osobitné skupiny pacientov

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 retard v kontrolovaných klinických štúdiách neskúmala, 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 retard sa má používať s opatrnosťou u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Liečba týchto pacientov sa má začať s najnižšou dostupnou dávkou, t.j. s jednou 25 mg prípadne 50 mg tabletou tapentadolu s predĺženým uvoľňovaním a nemá sa podávať častejšie než jedenkrát za 24 hodín. Na začiatku liečby sa neodporúča denná dávka vyššia ako jedna 50 mg tableta tapentadolu s predĺženým uvoľňovaním. Pri ďalšej liečbe sa má prihliadať na udržanie analgetického účinku pri prijateľnej znášanlivosti (pozri časti 4.4 a 5.2).

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

Starší pacienti (osoby vo veku 65 rokov a staršie)

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

Pediatrická populácia

Odporúčaná dávka pre deti závisí od veku a telesnej hmotnosti.

Začiatok liečby

Začiatok liečby u pacientov, ktorí v súčasnosti neužívajú opioidné analgetiká

Pre deti a dospievajúcich vo veku od 6 rokov do menej ako 18 rokov je odporúčaná počiatočná dávka 1,5 mg na kg telesnej hmotnosti, ktorá sa podáva každých 12 hodín. Napriek tomu sa nemá prekročiť počiatočná dávka 50 mg. Z dostupných síl tabliet sa má za počiatočnú dávku považovať buď 25 mg alebo 50 mg.

Začiatok liečby u pacientov, ktorí v súčasnosti užívajú opioidné analgetiká

Pri prechode z opioidov na PALEXIU retard a výbere počiatočnej dávky sa má vziať do úvahy povaha predošlého lieku, jeho podávanie a jeho priemerná denná dávka. Vyššie úvodné dávky PALEXIE retard môžu byť potrebné u pacientov, ktorí v súčasnosti užívajú opioidy, v porovnaní s pacientmi, ktorí neužívajú opioidy pred začatím liečby PALEXIU retard.

Titrácia a udržiavacia liečba

Po začatí liečby sa má dávka individuálne titrovať pod starostlivým dohľadom ošetrojúceho lekára až na úroveň, ktorá poskytuje adekvátnu analgéziu pri minimálnych nežiaducich účinkoch so zvýšením dávky o 25 mg u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg alebo so zvýšením dávky o 25 mg alebo 50 mg u pacientov s telesnou hmotnosťou > 40 kg minimálne po 2 dňoch od posledného zvýšenia dávky.

Maximálna odporúčaná dávka je 3,5 mg na kg telesnej hmotnosti, ktorá sa podáva každých 12 hodín. Podľa uváženia predpisujúceho lekára sa na dosiahnutie optimálnej dávky v rámci všeobecne odporúčaného rozsahu dávok (1,5 mg/kg až 3,5 mg/kg) majú zohľadniť dostupné sily tabliet. Celková

dávka 500 mg denne, t.j. 250 mg podávaná každých 12 hodín, sa nesmie prekročiť. U jednotlivých pacientov sa preukázal prínos po podaní dávok až do 1,0 mg/kg.

Porucha funkcie obličiek

PALEXIA retard sa neštudovala u detí a dospelých s poruchou funkcie obličiek, preto sa použitie v tejto populácii neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

PALEXIA retard sa neštudovala u detí a dospelých s poruchou funkcie pečene, preto sa použitie v tejto populácii neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Bezpečnosť a účinnosť PALEXIE retard u detí do 6 rokov nie je stanovená. Použitie PALEXIE retard sa preto v tejto populácii neodporúča.

Spôsob podávania

PALEXIA retard je na perorálne použitie.

Tableta sa má kvôli zabezpečeniu predĺženého uvoľňovania užívať vcelku, nemá sa deliť ani žuvať.

PALEXIA retard sa má zapíť dostatočným množstvom tekutiny.

PALEXIA retard sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Obal (matrix) tablety s obsahom tapentadolu sa nedá úplne stráviť, a preto sa môže vylučovať a byť viditeľný v stolici pacienta. Tento nález však nemá žiadny klinický význam, pretože liečivo sa už z tablety absorbovalo.

4.3 Kontraindikácie

PALEXIA retard 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 retard, 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 súvisiacich 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 PALEXIOU retard 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.

Po opakovanom podaní tapentadolu majú byť lekári ostražití z dôvodu abstinenčných príznakov a majú sa vyhnúť náhlemu ukončeniu liečby (pozri časť 4.2 a časť 4.8).

Riziko súbežného používania sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné látky
Súbežné používanie PALEXIE retard 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 retard 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 retard vyvolať od dávky závislú respiračnú depresiu. Preto sa má PALEXIA retard 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 retard sa u týchto pacientov má použiť len pod starostlivým lekárskej 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 retard 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 retard sa má používať s opatrnosťou u pacientov s poraneniami hlavy a nádormi mozgu.

Záchvaty

PALEXIA retard 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 retard 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).

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

PALEXIA retard sa neštudovala u pacientov s ťažkou 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 retard 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 retard 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 buprenorfínu). Hlásilo sa, že pri súčasnom podávaní s buprenorfínom 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 retard tablety s predĺženým uvoľňovaním obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Pediatrická populácia

Pre deti platia rovnaké upozornenia a opatrenia pri používaní PALEXIE retard s nasledovnými dodatočnými pokynmi:

PALEXIA retard sa neskúmala u detí vo veku do 6 rokov (pozri časť 4.1 a 4.2), preto sa použitie v tejto populácii neodporúča.

PALEXIA retard sa systematicky nehodnotila u detí a dospievajúcich s obezitou, preto sa majú pediatrickí pacienti s obezitou dôkladne sledovať a odporúčaná maximálna dávka sa nesmie prekročiť.

PALEXIA retard sa neštudovala u detí a dospievajúcich s poruchou funkcie obličiek alebo pečene, preto sa použitie v tejto populácii neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

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 zväziť 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 retard 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 retard môže vyvolať krče a zvýšiť riziko vzniku krčov 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 sérotonínergými 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 °C a indukovateľný očný klonický kŕč.

Vysadenie sérotonínergých 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 izoformami 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 retard 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 retard 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).

PALEXIA retard sa má v gravidite používať len v prípade, ak potenciálny prínos prevyšuje nad potenciálnym rizikom pre plod. Dlhodobé používanie opioidov u matky počas gravidity súbežne vystavuje účinku aj plod. U novorodenca sa môže neskoršie objaviť syndróm z vysadenia (*neonatal withdrawal syndrome*, NOWS). Novorodenecký syndróm z vysadenia opioidov môže byť život ohrozujúci, ak sa nerozpozna a nelieči. Pre novorodenca má byť ľahko dostupné antidotum.

Prvá doba pôrodná a pôrod

Účinok tapentadolu na priebeh pôrodu u ľudí nie je známy. Použitie PALEXIE retard 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. Závěry štúdie s potkaními 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 retard 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 retard 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 štúdiách s PALEXIOU retard sa u pacientov vyskytovali nežiaduce účinky prevažne miernej až strednej závažnosti. Najčastejšie nežiaduce účinky postihovali gastrointestinálny a centrálny nervový systém (nauzea, závrat, zápcha, bolesť hlavy a somnolencia).

V nižšie uvedenej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré sa zistili v klinických skúšaníach s PALEXIOU retard 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 $< 1/100$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ 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 | | | | precitlivenosť na liek* | |
| Poruchy metabolizmu a výživy | | znížená chuť do jedla | znížená hmotnosť | | |
| 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 | poruchy pozornosti, tremor, mimovoľné svalové záškľby | znížený stupeň vedomia, poruchy pamäti, mentálne poruchy, synkopa, sedácia, poruchy rovnováhy, dyzartria, hypoestézia, parestézia | kŕče, presynkopa, abnormálna koordinácia | |
| Poruchy oka | | | poruchy zraku | | |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti | | | zvýšenie srdcovej frekvencie, zníženie srdcovej frekvencie, palpitácie | | |
| Poruchy ciev | | sčervenenie | zníženie krvného tlaku | | |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | | dyspnoe | | útlm dýchania | |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | nauzea, zápcha | vracanie, hnačka, dyspepsia | abdominálny dyskomfort | porucha vyprázdňovania žalúdka | |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | | pruritus, hyperhidróza, vyrážka | urtikária | | |
| Poruchy obličiek a močových ciest | | | problémy 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 abnormálnosti, pocit podráždenosť | pocit opitosti, pocit uvoľnenia | |
| <p>* 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.</p> | | | | | |

V klinických skúšaníach s PALEXIOU retard s expozíciou pacienta až do 1 roka 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 retard 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**.

Pediatrická populácia

Očakáva sa, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí a dospievajúcich liečených PALEXIOU retard budú rovnaké ako u dospelých liečených PALEXIOU retard. Z ukončeného pediatrického skúšania sa nezistili žiadne nové bezpečnostné problémy v žiadnej zo skúmaných vekových podskupín. U detí užívajúcich PR (*prolonged-release*, predĺžené uvoľňovanie) formu tapentadolu sú dostupné obmedzené údaje z klinického skúšania týkajúce sa abstinenčných príznakov.

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 zvážiť 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 noradrenalinu. 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 skúšaníach s tabletami tapentadolu s predĺženým uvoľňovaním u pacientov so stavmi nemalígnej nociceptívnej a neuropatickej chronickej bolesti ako aj chronickej bolesti súvisiacej s tumormi. Štúdie bolesti spôsobenej osteoartrózou a chronickou bolesťou v dolnej časti chrbta preukázali podobnú analgetickú účinnosť tapentadolu ako porovnávacieho silného opioidu. V štúdií s pacientmi s bolestivou diabetickou periférnou neuropatiou sa tapentadol odlišoval od placeba 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

Rozšírenie indikácie pre deti vo veku > 6 rokov je založené na extrapolácii porovnávajúcej expozície, ktorá je podporená simuláciami použitím popPK modelu. Pri odporúčaných dávkach u detí sa dosiahla podobná expozícia tapentadolu ako u dospelých.

Vykonala sa jedna randomizovaná, aktívne kontrolovaná, otvorená štúdia non-inferiority (KF5503/66) so 69 deťmi vo veku 6 až menej ako 18 rokov, ktoré mali silnú bolesť, pri ktorej sa očakávalo, že si bude vyžadovať liečbu opioidmi minimálne 14 dní. 45 z týchto detí bolo randomizovaných na užívanie tapentadolu PR. Deti sa liečili dávkami upravenými podľa telesnej hmotnosti medzi 25 mg a 250 mg tapentadolu PR dvakrát denne alebo dávkami zodpovedajúcimi komparátorovi počas 14-dňového obdobia liečby. U týchto detí bol bezpečnostný profil tapentadolu PR porovnateľný s komparátorom a podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému u dospelých liečených tapentadolom PR. Bezpečnostný profil tapentadolu PR bol zachovaný u 9 detí počas otvoreného predĺženia obdobia štúdie až do jedného roka.

Údaje po uvedení lieku na trh

Vykonal sa dve štúdie po uvedení lieku na trh zamerané na praktické používanie tapentadolu. Účinnosť tabliet tapentadolu s predĺženým uvoľňovaním sa overovala v multicentrickom, randomizovanom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní s paralelnými skupinami s pacientmi s neuropatickým komponentom bolesti chrbtice v lubmálnej (dolnej) časti (KF5503/58). Zmiernenia priemernej intenzity bolesti boli podobné v skupine liečenej tapentadolom a v skupine liečenej komparátorom, t.j. užívanie kombinácie tabliet tapentadolu s predĺženým uvoľňovaním a tabliet pregabalínu s okamžitým uvoľňovaním.

V otvorenom, multicentrickom, randomizovanom klinickom skúšaní s pacientmi s neuropatickým komponentom ťažkej chronickej bolesti chrbtice v lubmálnej (dolnej) časti (KF5503/60) sa tablety tapentadolu s predĺženým uvoľňovaním spájali so signifikantnými zmierneniami priemernej intenzity bolesti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Priemerná biologická dostupnosť je po podaní jednorazovej dávky PALEXIE retard (nalačno) kvôli rozsiahlemu metabolizmu prvého priechodu pečeňou približne 32 %. Maximálne koncentrácie tapentadolu v sére sú pozorované 3 až 6 hodín po podaní tabliet s predĺženým uvoľňovaním. Od dávky závislé nárasty hodnôt AUC (najrelevantnejší parameter expozície pre liekové formy s predĺženým uvoľňovaním) sa pozorovali po podaní tabliet s predĺženým uvoľňovaním v dávkach presahujúcich rozmedzie perorálnych terapeutických dávok.

Štúdie s opakovanými dávkami s dávkovacím rozmedzím dvakrát denne s použitím 86 mg až 172 mg tapentadolu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním ukázali mieru kumulácie pre materskú látku približne o 1,5, ktorá je daná predovšetkým dávkovacím intervalom a zisteným polčasom rozpadu tapentadolu. Rovnovážne koncentrácie tapentadolu v sére sa dosiahnu na druhý deň liečby.

Vplyv jedla

Po podaní tabliet s predĺženým uvoľňovaním po vysokokalorických raňajkách s vysokým obsahom tukov sa hodnoty AUC zvýšili o 8 % a C_{max} o 18 %. Toto zvýšenie spadá do normálnej interindividuálnej variability farmakokinetických parametrov tapentadolu, a preto sa nepovažuje za klinicky relevantné. PALEXIA retard 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 ťažké poškodenie) 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 ťažkou a ťažkou 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 ťažkou 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.

Pediatrická populácia

Absorpcia

Pri použití dávkovania upraveného podľa telesnej hmotnosti boli priemerné sérové koncentrácie tapentadolu pozorované u pediatrickej populácie v rozsahu koncentrácií pozorovaných u dospelých osôb.

Vplyv jedla

S deťmi a dospelými sa nevykonala špecializované skúšanie účinku jedla. V skúšaní fázy II/III vykonanom s deťmi a dospelými sa PALEXIA retard podávala bez ohľadu na príjem potravy. Na základe údajov o účinnosti získaných počas skúšania s deťmi a dospelými sa účinok jedla nepreukázal ako klinicky významný. PALEXIA retard sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy bol priemerný (\pm SD) zdanlivý distribučný objem (V/F) tapentadolu po perorálnom podaní tabliet tapentadolu PR u pediatrických pacientov 528 l (\pm 227 l) u detí vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov a 795 l (\pm 220 l) u detí vo veku od 12 rokov do menej ako 18 rokov.

Biotransformácia

U ľudí vo veku 5 mesiacov alebo starších je metabolizmus tapentadolu rozsiahly.

Eliminácia

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy bol priemerný (\pm SD) zdanlivý perorálny klírens (CL/F) tapentadolu po perorálnom podaní tabliet tapentadolu PR u pediatrických pacientov 135 l/h (\pm 51 l/h) u detí vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov a 180 l/h (\pm 45 l/h) u detí vo veku od 12 rokov do menej ako 18 rokov.

Špeciálne skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek a pečene

PALEXIA retard sa neštudovala u detí a dospelých s poruchou funkcie obličiek a pečene.

Farmakokinetické interakcie

U detí a dospelých sa nevykonali špecializované štúdie liekových interakcií.

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 intravenóznejs alebo subkutánnej expozícii, po podaní dávok vedúcich k nadmernej farmakologickej aktivite sa však pozoroval oneskorený vývoj a embryotoxicita. Po intravenóznejs dávke sa u potkanov pozorovalo zníženie miery prežitia *in utero*. Tapentadol vyvolal zvýšenie mortality mláďat F₁ u potkanov po priamejs 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 materského 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.

Juvenilné potkany sa liečili od 6. dňa po pôrode do 90. dňa, čo pokrýva obdobie vývoja zodpovedajúce dojčenskému veku, detstvu a dospievaniu u ľudí. Počas prvých 3 dní liečby sa pozoroval číselne vyšší výskyt mortality pri dávkach ≥ 25 mg/kg/deň s plazmatickou expozíciou tapentadolu na najnižšej hladine s pozorovateľnými nežiaducimi účinkami (LOAEL, *lowest observed adverse effect level*) porovnateľnej s predpokladanou klinickou plazmatickou expozíciou u detí. Tapentadol bol dobre tolerovaný u mláďat starších ako 10 dní. Nezistili sa žiadne klinické prejavy súvisiace s liečbou, účinky na telesnú hmotnosť, konzumáciu potravy, vývoj pred odstavením alebo reprodukčný vývoj, rast dlhých kostí, motorickú aktivitu, správanie alebo učenie a pamäť. Hmotnosti orgánov a makroskopické alebo mikroskopické hodnotenie neukázali žiadne zmeny súvisiace s liečbou. U liečených zvierat tapentadol neovplyvnil pohlavný vývoj, párenie ani parametre gravidity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

[25 mg]:

Jadro tablety:

hypromelóza

mikrokryštalická celulóza

oxid kremičitý, koloidný bezvodý

stearát horečnatý

Obal tablety:

hypromelóza

laktóza, monohydrát

mastenec

makrogol

oxid titaničitý (E 171)

žltý oxid železitý (E 172)

červený oxid železitý (E 172)

[50 mg]:

Jadro tablety:

hypromelóza
mikrokryštalická celulóza
oxid kremičitý, koloidný bezvodý
stearát horečnatý

Obal tablety:
hypromelóza
laktóza, monohydrát
mastenec
makrogol
propylénglykol
oxid titaničitý (E 171)

[100 mg]:
Jadro tablety:
hypromelóza
mikrokryštalická celulóza
oxid kremičitý, koloidný bezvodý
stearát horečnatý

Obal tablety:
hypromelóza
laktóza, monohydrát
mastenec
makrogol
propylénglykol
oxid titaničitý (E 171)
žltý oxid železitý (E 172)

[150 mg]:
Jadro tablety:
hypromelóza
mikrokryštalická celulóza
oxid kremičitý, koloidný bezvodý
stearát horečnatý

Obal tablety:
hypromelóza
laktóza, monohydrát
mastenec
makrogol
propylénglykol
oxid titaničitý (E 171)
žltý oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E 172)

[200 mg]:
Jadro tablety:
hypromelóza
mikrokryštalická celulóza
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
stearát horečnatý

Obal tablety:

hypromelóza
laktóza, monohydrát
mastenec
makrogol
propylénglykol
oxid titaničitý (E 171)
žltý oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E 172)

[250 mg]:
Jadro tablety:
hypromelóza
mikrokryštalická celulóza
oxid kremičitý, koloidný bezvodý
stearát horečnatý

Obal tablety:
hypromelóza
laktóza, monohydrát
mastenec
makrogol
propylénglykol
oxid titaničitý (E 171)
žltý oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E 172)
čierny oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

[25 mg]:
2 roky

[50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg]:
3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne požiadavky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

[25 mg]:
PVC/PVDC-hliníkové blistre
Balenia s obsahom 7, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

PVC/PVDC-hliníkové perforované blistre s jednotlivými dávkami
Balenia s obsahom 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 100x1 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

[50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg]:

PVC/PVDC-hliníkové/papierové/PET blistre

Balenia s obsahom 7, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

PVC/PVDC-hliníkové/papierové/PET perforované blistre s jednotlivými dávkami:

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Grünenthal GmbH
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen
Nemecko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

25 mg: 65/0225/12-S
50 mg: 65/0670/10-S
100 mg: 65/0671/10-S
150 mg: 65/0672/10-S
200 mg: 65/0673/10-S
250 mg: 65/0674/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

[25 mg]:

Dátum prvej registrácie: 24. apríla 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 4. mája 2018

[50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg]:

Dátum prvej registrácie: 12. októbra 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 4. mája 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2026