

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PALEXIA retard 50 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
PALEXIA retard 100 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
PALEXIA retard 150 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
PALEXIA retard 200 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
PALEXIA retard 250 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje tapentadoli hydrochloridum 58,24 mg, což odpovídá tapentadolum 50 mg.

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje tapentadoli hydrochloridum 116,48 mg, což odpovídá tapentadolum 100 mg.

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje tapentadoli hydrochloridum 174,72 mg, což odpovídá tapentadolum 150 mg.

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje tapentadoli hydrochloridum 232,96 mg, což odpovídá tapentadolum 200 mg.

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje tapentadoli hydrochloridum 291,20 mg, což odpovídá tapentadolum 250 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

PALEXIA retard 50 mg obsahuje 3,026 mg laktosy.

PALEXIA retard 100 mg obsahuje 3,026 mg laktosy.

PALEXIA retard 150 mg obsahuje 3,026 mg laktosy.

PALEXIA retard 200 mg obsahuje 3,026 mg laktosy.

PALEXIA retard 250 mg obsahuje 3,026 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

[50 mg]: bílé, oválné potahované tablety (6,5 mm x 15 mm), označené logem společnosti Grünenthal na jedné straně a „H1“ na druhé straně.

[100 mg]: světle žluté, oválné potahované tablety (6,5 mm x 15 mm), označené logem společnosti Grünenthal na jedné straně a „H2“ na druhé straně.

[150 mg]: světle růžové, oválné potahované tablety (6,5 mm x 15 mm), označené logem společnosti Grünenthal na jedné straně a „H3“ na druhé straně.

[200 mg]: světle oranžové, oválné potahované tablety (7 mm x 17 mm), označené logem společnosti Grünenthal na jedné straně a „H4“ na druhé straně.

[250 mg]: červenohnědé, oválné potahované tablety (7 mm x 17 mm), označené logem společnosti Grünenthal na jedné straně a „H5“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek PALEXIA retard je určen k léčbě:

- silné chronické bolesti u dospělých, kterou adekvátně tlumí pouze opioidní analgetika
- silné chronické bolesti u dětí od 6 let a dospívajících, kterou adekvátně tlumí pouze opioidní analgetika

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkovací režim má být stanoven individuálně podle intenzity bolesti, předchozí zkušenosti s podobnými léky a možností sledovat pacienta.

Přípravek PALEXIA retard se doporučuje užívat dvakrát denně přibližně po 12 hodinách.

Dospělí

Zahájení léčby

Zahájení léčby u pacientů, kteří v současnosti neužívají opioidní analgetika:

Doporučená zahajovací dávka je 50 mg tapentadolu podaného dvakrát denně ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním.

Zahájení léčby u pacientů, kteří v současnosti užívají opioidní analgetika:

Při volbě zahajovací dávky u pacientů přecházejících na přípravek PALEXIA retard po předchozí léčbě opioidy se přihlíží k povaze předchozího léčivého přípravku a průměrné denní dávce. U pacientů, kteří v současnosti užívají opioidní analgetika, mohou být zapotřebí vyšší zahajovací dávky přípravku PALEXIA retard než u pacientů, kteří před přípravkem PALEXIA retard neužívali opioidy.

Titrace a udržovací léčba

Dávka se pod pečlivým dohledem ošetřujícího lékaře individuálně upravuje na úroveň, která zajišťuje adekvátní analgesii při minimálních nežádoucích účincích. Podle zkušeností z klinických studií je k dosažení adekvátního útlumu bolesti u většiny pacientů vhodný titrační režim, při kterém se zvyšuje dávka tapentadolu každé 3 dny o 50 mg tapentadolu podaného dvakrát denně ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním. K individuální úpravě dávky lze použít také 25mg tablety s prodlouženým uvolňováním tapentadolu.

Celkové denní dávky vyšší než 500 mg tapentadolu nebyly dosud hodnoceny, a proto se nedoporučují.

Vysazení přípravku

Po náhlém vysazení tapentadolu by mohlo dojít k výskytu abstinenčních příznaků (viz bod 4.8).

U pacientů, kteří nebudou potřebovat další léčbu tapentadolem, se doporučuje postupné snižování dávky, aby se zabránilo výskytu abstinenčních příznaků.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebyla účinnost přípravku PALEXIA retard klinicky hodnocena, proto se použití u této skupiny pacientů nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Přípravek PALEXIA retard má být u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater podáván s opatrností. Léčba těchto pacientů má být zahájena nejnížší možnou dávkou, tj. jedna 50 mg tableta s prodlouženým uvolňováním tapentadolu nejvýše jednou za 24 hodin. Na počátku léčby se nedoporučuje vyšší denní dávka než jedna 50mg tableta s prodlouženým uvolňováním tapentadolu. Při další léčbě se přihlíží k udržení analgetického účinku při přijatelné snášenlivosti (viz body 4.4 a 5.2).

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyl přípravek PALEXIA retard klinicky hodnocen, proto se použití u této skupiny pacientů nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Starší pacienti (osoby od 65 let věku)

U starších pacientů není obecně úprava dávek nutná. Doporučuje se však věnovat pozornost volbě dávky (viz body 4.2 a 5.2), protože u starších pacientů je vyšší pravděpodobnost snížené funkce ledvin a jater.

Pediatrická populace

Doporučení pro dávkování u dětí závisí na věku a tělesné hmotnosti.

Zahájení léčby

Zahájení léčby u pacientů, kteří v současnosti neužívají opioidní analgetika

U dětí a dospívajících od 6 let do méně než 18 let je doporučená zahajovací dávka 1,5 mg na kg tělesné hmotnosti podávaná každých 12 hodin. Zahajovací dávka 50 mg nesmí být překročena. Vzhledem k dostupné síle tablet je možné za zahajovací dávku považovat buď 25 mg nebo 50 mg.

Zahájení léčby u pacientů, kteří v současnosti užívají opioidní analgetika

Při převodu z opioidů na přípravek PALEXIA retard a při volbě zahajovací dávky je třeba vzít v úvahu povahu dříve užívaného léčivého přípravku, způsob podání a průměrnou denní dávku. U pacientů, kteří v současnosti užívají opioidní analgetika, mohou být zapotřebí vyšší úvodní dávky přípravku PALEXIA retard než u pacientů, kteří před zahájením léčby přípravkem PALEXIA retard opioidy neužívali.

Titrace a udržovací léčba

Po zahájení léčby je zapotřebí dávku individuálně titrovat na úroveň, která zajistí adekvátní analgesii při minimálních nežádoucích účincích, a to za pečlivého dohledu předepisujícího lékaře; u pacientů s tělesnou hmotností menší než 40 kg dávku je třeba postupně zvyšovat po 25 mg, u pacientů s tělesnou hmotností >40 kg s přírůstkem po 25 mg nebo 50 mg s minimálním odstupem 2 dnů od posledního zvýšení dávky.

Maximální doporučená dávka je 3,5 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná každých 12 hodin. Pro dosažení optimální dávky v rámci doporučeného rozsahu dávkování (1,5 mg/kg až 3,5 mg/kg) je zapotřebí vzít v úvahu dostupné síly tablet, podle uvážení předepisujícího lékaře. Celková dávka 500 mg denně, tj. 250 mg podávaných každých 12 hodin, nesmí být překročena. U jednotlivých pacientů byl prokázán přínos u dávek do 1,0 mg/kg.

Vysazení přípravku

Po náhlém vysazení tapentadolu může dojít k výskytu abstinenčních příznaků (viz bod 4.4 a 4.8). Pokud pacient již nebude potřebovat další léčbu tapentadolem, doporučuje se dávku postupně snižovat, aby se předešlo výskytu abstinenčních příznaků.

Porucha funkce ledvin

Přípravek PALEXIA retard nebyl studován u dětí a dospívajících s poruchou funkce ledvin, a proto se u této skupiny pacientů nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Přípravek PALEXIA retard nebyl studován u dětí a dospívajících s poruchou funkce jater, a proto se u této skupiny pacientů nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Bezpečnost a účinnost přípravku PALEXIA retard u dětí a dospívajících do 6 let věku nebyla dosud potvrzena. Proto se u této skupiny pacientů použití přípravku PALEXIA retard nedoporučuje.

Způsob podání

Přípravek PALEXIA retard se užívá perorálně.

Kvůli zajištění prodlouženého účinku je třeba tablety užívat vcelku, nedělit je ani nežvýkat, a zapíjet je dostatečným množstvím tekutiny. Přípravek PALEXIA retard lze užívat nezávisle na jídle.

Skořápka (matrice) tablety tapentadolu nemusí být zcela strávena, v důsledku toho může být spatřena ve stolici pacienta. Toto zjištění však nemá klinický význam, jelikož účinná látka tablety již byla absorbována.

4.3 Kontraindikace

Přípravek PALEXIA retard je kontraindikován

- u pacientů s hypersenzitivitou na tapentadol nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- v situacích, kdy jsou kontraindikovány léky s agonistickým působením na μ -opioidních receptorech, tj. u pacientů se závažným útlumem dýchání (v podmínkách, kdy není možné monitorování pacientů nebo chybí resuscitační vybavení) a u pacientů s akutním nebo těžkým bronchiálním astmatem nebo hyperkapnií
- u kteréhokoli pacienta s manifestním nebo suspektním paralytickým ileem
- u pacientů s akutní intoxikací alkoholem, hypnotiky, centrálně působícími analgetiky nebo psychotropními léky (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tolerance a porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Při opakovaném podávání opioidů se může vyvinout tolerance, fyzická a psychická závislost a porucha užívání opioidů (OUD). Zneužívání nebo úmyslné nesprávné používání opioidů může způsobit předávkování a/nebo úmrtí. U pacientů s osobní či rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) zahrnující poruchy ze zneužívání návykové látky (včetně onemocnění z užívání alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví v osobní anamnéze (např. deprese, úzkost a poruchy osobnosti) je zvýšené riziko vývoje OUD.

Pacienti budou vyžadovat sledování zaměřené na známky chování vedoucí k vyhledávání léku (např. příliš časté žádosti o doplnění). To se týká i kontroly souběžně podávaných opioidů a psychoaktivních léků (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů se známkami a příznaky OUD se má zvážit konzultace se specialistou na léčbu závislostí.

Lékaři mají věnovat pozornost příznakům z vysazení po opakovaném podání tapentadolu a vyvarovat se náhlého ukončení léčby (viz body 4.2 a 4.8).

Riziko plynoucí ze současného užívání se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky:

Současné užívání přípravku PALEXIA retard a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a smrti. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby.

V případě rozhodnutí předepsat přípravek PALEXIA retard současně se sedativy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby.

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

Respirační útlum

Při vysokých dávkách nebo u pacientů citlivých na agonisty μ -opioidních receptorů může přípravek PALEXIA retard vyvolat respirační útlum závislý na dávce. Z toho důvodu je třeba opatrnosti při podávání přípravku PALEXIA retard pacientům s poruchou respiračních funkcí. Jinou možností je u takových pacientů volba neopioidních analgetik a použití přípravku PALEXIA retard pouze pod pečlivým lékařským dohledem a v co nejnižších účinných dávkách. Jestliže vznikne respirační útlum, musí být léčen stejně jako jakýkoli jiný respirační útlum vyvolaný agonisty μ -opioidních receptorů (viz bod 4.9).

Úrazy hlavy a zvýšený nitrolební tlak

Přípravek PALEXIA retard nemají užívat pacienti s projevy zvýšení nitrolebního tlaku, poruchou vědomí nebo kómatem, protože mohou být mimořádně citliví na nitrolební účinky retence oxidu

uhličitého. Analgetika působící jako agonisté μ -opioidních receptorů mohou zakrýt klinický průběh úrazu hlavy. Přípravek PALEXIA retard má být podáván s opatrností u pacientů s úrazem hlavy a nádory mozku.

Křečové stavy

Přípravek PALEXIA retard nebyl systematicky hodnocen u pacientů se záchvatovitými poruchami, protože tito pacienti byli z klinických hodnocení vyloučeni.

Přípravek PALEXIA retard, stejně jako ostatní μ -opioidní agonisté, se nedoporučuje podávat pacientům se záchvatovitým onemocněním v anamnéze nebo za jakýchkoli podmínek zvyšujících riziko záchvatů. Kromě toho může tapentadol zvýšit riziko (vzniku) křečí u pacientů užívajících jiné léčivé přípravky, které snižují práh pro vznik křečí (viz bod 4.5).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebyla účinnost přípravku PALEXIA retard klinicky hodnocena, proto se použití u této skupiny pacientů nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce jater

Pacienti s mírnou a středně těžkou poruchou funkce jater vykazovali 2krát, resp. 4,5krát vyšší systémovou expozici ve srovnání s pacienty s normální jaterní funkcí.

Přípravek PALEXIA retard má být u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater podáván s opatrností (viz body 4.2 a 5.2), a to zejména na začátku léčby.

Přípravek PALEXIA retard nebyl klinicky hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, a proto se použití u této skupiny pacientů nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

Použití při onemocnění pankreatu/biliárního traktu

Léky působící jako agonisté μ -opioidních receptorů mohou vyvolat spasmus Oddiho sfinkteru.

U pacientů s onemocněním biliárního traktu včetně akutní pankreatitidy má být přípravek PALEXIA retard podáván s opatrností.

Poruchy dýchání ve spánku

Opioidy mohou způsobovat poruchy dýchání ve spánku včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a spánkové hypoxemie. Použití opioidů zvyšuje riziko CSA úměrně dávce. U pacientů, u nichž se vyskytne CSA, zvažte snížení celkové dávky opioidů.

Smíšení agonisté/antagonisté opioidních receptorů

Při podávání přípravku PALEXIA retard spolu se smíšenými agonisty/antagonisty opioidních receptorů (např. pentazocin, nalbupin) nebo parciálními agonisty opioidních μ -receptorů (např. buprenorfin) je třeba postupovat s opatrností. Pacienti, kterým je dlouhodobě podáván buprenorfin k léčbě závislosti na opioidech, mají být v případě, že je u nich z důvodu léčby akutní bolesti nutné zahájit podávání plných agonistů μ -receptorů (jako je tapentadol), převedeni na alternativní léčbu (s např. dočasným vysazením buprenorfinu). Bylo hlášeno, že při současném podávání s buprenorfinem je třeba podávat vyšší dávky plných agonistů μ -receptorů, a v těchto případech je pak nutné pečlivě sledovat možný výskyt nežádoucích účinků, např. respiračního útlumu.

Přípravek PALEXIA retard tablety s prodlouženým uvolňováním obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Pediatrická populace

Stejná upozornění a opatření jako u dospělých platí při podávání přípravku PALEXIA retard dětem s následujícími dodatky:

Přípravek PALEXIA retard nebyl studován u dětí do 6 let (viz body 4.1 a 4.2), proto se jeho použití u této skupiny pacientů nedoporučuje.

Přípravek PALEXIA retard nebyl systematicky hodnocen u obézních dětí a dospívajících, a proto je při jeho použití u obézních pediatrických pacientů nutné pečlivé sledování a nesmí být překročena maximální denní dávka.

Přípravek PALEXIA retard nebyl studován u dětí a dospívajících s poruchou funkce ledvin nebo jater, proto se jeho použití u této skupiny pacientů nedoporučuje (viz body 4.2 a 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Centrálně působící léčivé přípravky / látky tlumící centrální nervový systém (CNS), včetně alkoholu a narkotik tlumících CNS

Současné užívání přípravku PALEXIA retard spolu se sedativními léčivými přípravky, jako jsou benzodiazepiny, nebo jiná léčiva tlumící dýchání nebo CNS (jiné opioidy, antitusika nebo substituční léčba, barbituráty, antipsychotika, H1-antihistaminika, alkohol) zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a úmrtí z důvodu aditivního tlumivého účinku na CNS. Proto, pokud se zvažuje kombinovaná léčba přípravkem PALEXIA retard s látkou tlumící dýchání nebo CNS, je třeba zvážit snížení dávky a omezit dobu souběžného užívání (viz bod 4.4). Současné užívání opioidů a gabapentinoidů (gabapentin a pregabalín) zvyšuje riziko předávkování opioidy, respirační deprese a úmrtí.

Smíšení agonisté/antagonisté opioidních receptorů

Při podávání přípravku PALEXIA retard spolu se smíšenými agonisty/antagonisty opioidních receptorů (např. pentazocin, nalbupin) nebo parciálními agonisty opioidních μ -receptorů (např. buprenorfin) je třeba postupovat s opatrností. (viz také bod 4.4).

Přípravek PALEXIA retard může vyvolat křeče a zvýšit potenciál pro vznik křečí selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), tricyklických antidepresiv, antipsychotik a jiných léčivých přípravků, které snižují práh pro vznik křečí.

Při léčbě tapentadolem byl hlášen vznik serotoninového syndromu časově související s užitím v kombinaci se serotoninergními léčivými přípravky, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) a tricyklická antidepresiva.

Serotoninový syndrom je pravděpodobný, jestliže je pozorován jeden z následujících symptomů:

- Spontánní myoklonus
- Indukovaný nebo oční myoklonus s agitovaností nebo pocením
- Tremor a hyperreflexie
- Hypertonie a tělesná teplota $> 38^{\circ}\text{C}$ a indukovatelný oční myoklonus.

Vysazení serotoninergních přípravků obvykle vede k rychlému zlepšení. Léčba závisí na povaze a závažnosti příznaků.

Tapentadol se z organismu vylučuje především konjugací s kyselinou glukuronovou pomocí uridinfosfát glukuronosyltransferázy (UGT), zejména jejich izoform UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7. Souběžná léčba silnými inhibitory těchto izoenzymů (např. ketokonazolem, flukonazolem, kyselinou meklofenamovou) může proto vést ke zvýšené systémové expozici tapentadolu (viz bod 5.2).

U pacientů užívajících tapentadol je nutná zvýšená opatrnost při zahájení nebo vysazení souběžně podávaných přípravků, které jsou silnými induktory enzymů (např. rifampicin, fenobarbital, třezalka tečkovaná), protože to může vést ke snížení účinnosti, resp. zvýšenému riziku nežádoucích účinků.

Přípravek PALEXIA retard se nemá podávat pacientům, kteří užívají nebo v posledních 14 dnech užívali inhibitory monoaminooxidázy (MAO), a to z důvodu možného aditivního účinku na koncentrace noradrenalinu na synapsích, což může vést k nežádoucím kardiovaskulárním účinkům, např. hypertenzní krizi.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O použití u těhotných žen je k dispozici velmi omezené množství údajů. Studie na zvířatech neprokázaly teratogenní účinky. Při dávkách vedoucích k nadměrné farmakologii ale byl zjištěn opožděný vývoj a embryotoxicita (nežádoucí účinky na CNS v důsledku podání vyšších než terapeutických dávek a jejich účinků na opioidní μ -receptory v CNS). Při koncentracích dosud nevyvolávajících nežádoucí účinky u matky byly již zjištěny účinky na postnatální vývoj (viz bod 5.3). Přípravek PALEXIA retard má být v těhotenství užíván pouze v případě, že potenciální přínos převyšuje potenciální riziko pro plod. Dlouhodobé užívání tapentadolu během těhotenství matkou vystavuje plod působení tapentadolu. Následkem toho se u novorozence může objevit novorozenecký opioidní abstinenční syndrom (NOWS). Novorozenecký opioidní abstinenční syndrom může být život ohrožující, není-li rozpoznán včas a včas léčen. Antidotum pro novorozence má být snadno dostupné.

První doba porodní a porod

Účinek tapentadolu na průběh porodu u lidí není znám. Podávat přípravek PALEXIA retard ženám během porodu a těsně před porodem se nedoporučuje. U novorozenců, jejichž matky užívaly tapentadol, má být sledován případný útlum dýchání způsobený agonistickými účinky tapentadolu na μ -opioidní receptory.

Kojení

O vylučování tapentadolu do mateřského mléka u lidí nejsou k dispozici žádné informace. Závěry studie s potkaními mláďaty kojenými samicemi po podání tapentadolu prokázaly vylučování tapentadolu do mléka (viz bod 5.3). Nelze proto vyloučit riziko pro kojence. Přípravek PALEXIA retard nemá být užíván během kojení.

Fertilita

Údaje o vlivu přípravku PALEXIA na fertilitu u lidí nejsou k dispozici. Studie hodnotící fertilitu a časný embryonální vývoj u samců a samic potkanů neodhalily žádný vliv na reprodukční parametry (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek PALEXIA retard může nepříznivě ovlivnit funkce centrálního nervového systému (viz bod 4.8), a proto může mít významný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. To lze očekávat zvláště na začátku léčby, při jakékoli změně dávkování nebo v kombinaci s alkoholem nebo trankvilizéry (viz bod 4.4). Pacienti musí být upozorněni na to, zda smí řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky u pacientů v placebem kontrolovaných studiích s přípravkem PALEXIA retard byly převážně lehké až středně těžké. Nejčastější nežádoucí účinky postihovaly gastrointestinální a centrální nervový systém (nauzea, závratě, zácpa, bolesti hlavy a spavost).

V níže uvedené tabulce jsou uvedeny nežádoucí účinky zjištěné v klinických studiích s přípravkem PALEXIA retard a po uvedení přípravku na trh. Jsou uvedeny podle druhu a četnosti výskytu. Četnosti jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Třídy orgánových systémů	Četnost				
	velmi časté	časté	méně časté	vzácné	není známo
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivita na léčivo*		
Poruchy metabolismu a výživy		snížení chuti k jídlu	snížení tělesné hmotnosti		
Psychiatrické poruchy		úzkost, depresivní nálada, poruchy spánku, nervozita, neklid	dezorientace, stavy zmatenosti, agitovanost, poruchy vnímání, abnormální sny, euforická nálada	závislost na léčivu, abnormální myšlení	delirium**
Poruchy nervového systému	závratě, spavost, bolesti hlavy	poruchy pozornosti, třes, mimovolní svalové kontrakce	snížený stupeň vědomí, poruchy paměti, mentální porucha, synkopa, sedace, porucha rovnováhy, dysartrie, hypestezie, parestezie	křeče, presynkopa, abnormální koordinace	
Poruchy oka			poruchy vidění		
Srdeční poruchy			zvýšení srdeční frekvence, snížení srdeční frekvence, palpitace		
Cévní poruchy		návaly horka	snížení krevního tlaku		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		dyspnoe		respirační útlum	
Gastrointestinální poruchy	nauzea, zácpa	zvracení, průjem, dyspepsie	abdominální diskomfort	porucha vyprazdňování žaludku	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		pruritus, hyperhidróza, vyrážka	urtikarie		
Poruchy ledvin a močových cest			opožděný začátek močení, polakisurie		
Poruchy reprodukčního systému a prsou			sexuální dysfunkce		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		astenie, únava, pocity změny tělesné teploty, suchost sliznic, edém	abstinenční příznaky, abnormální pocity, podrážděnost (iritabilita)	pocity opilosti, pocity uvolnění (relaxace)	

**Po uvedení přípravku na trh byly vzácně hlášeny případy angioedému, anafylaxe a anafylaktického šoku.*

*** U pacientů s dalšími rizikovými faktory, jako je onkologické onemocnění a pokročilý věk byly po uvedení na trh pozorovány případy deliria.*

V klinických studiích s přípravkem PALEXIA retard s expozicí až po dobu 1 roku byl po náhlém ukončení léčby prokázán malý výskyt abstinenčních příznaků, a pokud se objevily, byly obecně

klasifikovány jako mírné. Lékaři nicméně mají být pozorní k projevům abstinenčních příznaků (viz bod 4.2) a při jejich výskytu pacienta adekvátně léčit.

U pacientů trpících chronickou bolestí je zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Látky s výrazným vlivem na monoaminergní systém navíc souvisí se zvýšeným rizikem sebevražedného myšlení a chování u pacientů trpících depresí, a to zejména na počátku léčby. Údaje z klinických studií a postmarketingových hlášení nedokládají zvýšené riziko u tapentadolu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

Pediatrická populace

Očekává se, že frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí a dospívajících léčených přípravkem PALEXIA retard budou stejné jako u dospělých léčených přípravkem PALEXIA retard. V dokončené pediatrické studii nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní problémy u žádné ze zkoumaných věkových podskupin. K dispozici jsou omezené údaje z klinických studií o abstinenčních příznacích u dětí užívajících tapentadol v lékové formě s prodlouženým uvolňováním.

4.9 Předávkování

Symptomy

Zkušenosti s předávkováním tapentadolu u člověka jsou velmi omezené. Z předklinických údajů lze usuzovat, že při intoxikaci tapentadolem lze očekávat stejné příznaky jako u jiných centrálně působících analgetik s působením na μ -opioidní receptory. V zásadě tyto příznaky podle klinického stavu zahrnují zejména mňozu, zvracení, kardiovaskulární kolaps, poruchy vědomí až kóma, křeče a útlum dýchání až zástavu dechu.

Léčba

Léčba předávkování se musí zaměřit na léčbu příznaků vyplývajících z μ -opioidního agonismu. Při podezření na předávkování tapentadolem je nutné věnovat zásadní pozornost udržení průchodnosti dýchacích cest a zavedení asistované či kontrolované ventilace.

Specifickým antidotem útlumu dýchání z předávkování opioidy jsou čistí antagonisté opioidních receptorů, např. naloxon. Respirační útlum po předávkování může trvat déle než účinek antagonistů opioidních receptorů. Podání antagonistů opioidních receptorů po předávkování opioidy nenahrazuje souvislé sledování průchodnosti dýchacích cest, dýchání a oběhu. Není-li odpověď na antagonisty opioidních receptorů dostatečná nebo je krátká, má být podle doporučení výrobce přípravku podána další dávka antagonisty (např. naloxonu).

O eliminaci neabsorbovaného přípravku ze zažívacího traktu dekontaminací aktivním uhlím nebo výplachem žaludku lze uvažovat do 2 hodin po požití. Před pokusem o výplach žaludku je třeba věnovat pozornost zajištění průchodnosti dýchacích cest.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analgetika; opioidní analgetika; jiná opioidní analgetika.

ATC kód: N02AX06.

Tapentadol je silné analgetikum s agonistickým působením na μ -opioidní receptory a s inhibičními účinky na zpětné vychytávání noradrenalinu. Tapentadol působí analgeticky přímo bez farmakologicky aktivního metabolitu.

Byla prokázána účinnost tapentadolu v předklinických modelech nociceptivní, neuropatické, viscerální a zánětlivé bolesti. Účinnost byla ověřena v klinických studiích s tabletami tapentadolu s prodlouženým uvolňováním u pacientů s nemaligní nociceptivní a neuropatickou chronickou bolestí i bolestí spojenou s tumorem. Údaje získané ze studií bolesti způsobené osteoartrózou a chronickou bolestí v dolní části zad prokázaly obdobnou analgetickou účinnost tapentadolu jako srovnávacího silného opioidu. Ve studiích s pacienty s diabetickou periferní neuropatickou bolestí se tapentadol odlišoval od placeba použitého pro srovnání.

Účinek na kardiovaskulární systém: Během podrobného studia intervalu QT u lidí nebyl prokázán účinek opakovaných terapeutických a supratherapeutických dávek tapentadolu na interval QT. Podobně neměl tapentadol relevantní účinek na ostatní parametry EKG (srdeční frekvence, PR interval, trvání QRS a tvar T nebo U vlny).

Pediatrická populace

Rozšíření indikace na děti > 6 let je založeno na extrapolacním přístupu odpovídajícím expozici, který je podporován simulacemi modelu popPK. Při doporučených dávkách u dětí je dosaženo obdobné expozice tapentadolu jako u dospělých.

Byla provedena jedna randomizovaná, aktivně kontrolovaná, otevřená studie noninferiority (KF5503/66) u 69 dětí ve věku od 6 let do méně než 18 let trpících silnou bolestí, kde se očekávalo, že léčba opioidy bude vyžadována minimálně po dobu 14 dnů. Čtyřicet pět z těchto dětí bylo randomizováno do skupiny léčené tapentadolem s prodlouženým uvolňováním. Děti byly léčeny dávkami upravenými podle tělesné hmotnosti v rozmezí 25 mg až 250 mg tapentadolu s prodlouženým uvolňováním dvakrát denně nebo ekvivalentními dávkami komparátoru během 14denního léčebného období. Bezpečnostní profil tapentadolu s prodlouženým uvolňováním u těchto dětí byl srovnatelný s komparátorem a podobný bezpečnostnímu profilu u dospělých léčených tapentadolem s prodlouženým uvolňováním. Bezpečnostní profil tapentadolu s prodlouženým uvolňováním byl zachován u 9 dětí během otevřené fáze prodloužené studie až jeden rok.

Postmarketingové údaje

Byly provedeny dvě poregistrační studie na adresu praktického využití tapentadolu.

Účinnost tablet tapentadolu s prodlouženým uvolňováním byla ověřena v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené paralelní studii s pacienty, kteří trpí bolestí dolní části zad s neuropatickou složkou (KF5503 / 58). Snížení průměrné intenzity bolesti byly podobné ve skupině léčené tapentadolem a v srovnávací léčené skupině, tj. užívající kombinaci tablet tapentadolu s prodlouženým uvolňováním a tablet pregabalínu s okamžitým uvolňováním.

V otevřené multicentrické, randomizované studii s pacienty s těžkou chronickou bolestí zad s neuropatickou složkou (KF5503 / 60), tablety tapentadolu s prodlouženým uvolňováním byly spojeny s významným snížením průměrné intenzity bolesti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Průměrná biologická dostupnost po jednotlivé dávce přípravku PALEXIA retard (nalačno) je v důsledku rozsáhlého first-pass efektu přibližně 32 %. Maximální sérové koncentrace tapentadolu jsou pozorovány 3 až 6 hodin po podání tablet s prodlouženým uvolňováním. Nárůst hodnoty AUC závislý na dávce byl pozorován po podání tablet s prodlouženým uvolňováním přesahujících rozmezí perorálních terapeutických dávek.

Studie opakovaných dávek s dávkováním dvakrát denně za použití 86 a 172 mg tapentadolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním prokázaly míru akumulace přibližně 1,5 u původní léčivé látky,

kteřá je dána především dávkovacím intervalem a zjištěným poločasem tapentadolu. Koncentrace tapentadolu v séru dosáhne rovnovážného stavu druhý den léčby.

Vliv stravy

Po podání přípravku PALEXIA retard po vysoce kalorické snídani s velkým obsahem tuků se AUC a C_{max} zvýšily o 8 %, resp. 18 %. Toto zvýšení spadá do normální interindividuální variability farmakokinetických parametrů tapentadolu, a proto není považováno za klinicky relevantní. Přípravek PALEXIA retard lze užívat nezávisle na jídle.

Distribuce

Tapentadol je v organismu rozsáhle distribuován. Distribuční objem tapentadolu po intravenózním podání je 540 ± 98 l. Vazba na sérové proteiny je nízká a činí asi 20 %.

Biotransformace

Tapentadol je u lidí rozsáhle metabolizován. Je metabolizováno asi 97 % původní látky. Hlavní cesta metabolismu tapentadolu je konjugace s kyselinou glukuronovou s tvorbou glukuronidů. Po perorálním podání je přibližně 70 % dávky vyloučeno močí v konjugované formě (55 % glukuronidů a 15 % sulfátu tapentadolu). Nejdůležitější enzym účastnící se glukuronidace je uridindifosfát glukuronosyltransferáza (UGT), zejména její izoformy UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7. Celkem 3 % léčivé látky jsou vyloučena močí v nezměněné podobě. Tapentadol je navíc metabolizován pomocí CYP2C9 a CYP2C19 na N-desmethyltapentadol (13 %) a pomocí CYP2D6 na hydroxytapentadol (2 %), které jsou dále metabolizovány konjugací. Metabolismus léčivé látky prostřednictvím cytochromu P450 má proto menší význam než glukuronidace.

Žádný z metabolitů nemá analgetický účinek.

Eliminace

Tapentadol a jeho metabolity jsou vylučovány téměř výhradně ledvinami (99 %). Celková clearance po intravenózním podání je 1530 ± 177 ml/min. Terminální poločas po perorálním podání je průměrně 5-6 hodin.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Průměrná expozice (AUC) tapentadolu je u starších pacientů (65 až 78 let věku) ve srovnání s mladými dospělými pacienty (19 až 43 let) podobná, C_{max} byla u skupiny starších pacientů oproti mladým dospělým pacientům snížena o 16 %.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin (od normální funkce po těžkou poruchu funkce) byly AUC a C_{max} tapentadolu srovnatelné. Naproti tomu při zvyšujícím se stupni poruchy funkce ledvin byla pozorována narůstající expozice (AUC) tapentadol-O-glukuronidu. U pacientů s mírnou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin je AUC tapentadol-O-glukuronidu 1,5násobně, resp. 2,5 a 5,5násobně vyšší než u pacientů s normální funkcí ledvin.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater vedlo podání tapentadolu k vyšším expozicím a sérovým hladinám tapentadolu oproti pacientům s normální funkcí jater. Poměry farmakokinetických parametrů u skupin s mírnou a středně těžkou poruchou funkce jater v porovnání se skupinou s normální funkcí jater byly AUC 1,7 a 4,2; C_{max} 1,4 a 2,5; $t_{1/2}$ 1,2 a 1,4. Stupeň tvorby tapentadol-O-glukuronidu byl nižší u pacientů s vyšším stupněm poruchy funkce jater.

Farmakokinetické interakce

Tapentadol je metabolizován hlavně glukuronidací a pouze malé množství je metabolizováno oxidací. Glukuronidace je proces s vysokou kapacitou / nízkou afinitou, které není dosaženo ani při nemoci, a terapeutické koncentrace léčiv jsou navíc obecně mnohem nižší než koncentrace potenciálně nutné pro inhibici glukuronidace, takže klinicky relevantní interakce vyvolané glukuronidací nejsou pravděpodobné. V klinických farmakokinetických studiích interakcí léčiv byl hodnocen případný vliv

paracetamolu, naproxenu, kyseliny acetylsalicylové a probenecidu na glukuronidaci tapentadolu. V klinických studiích s naproxenem (500 mg dvakrát denně 2 dny) a probenecidem (500 mg dvakrát denně 2 dny) se prokázalo zvýšení AUC tapentadolu o 17 %, resp. 57 %. Při těchto klinických studiích nebyly celkově zjištěny žádné klinicky relevantní účinky na sérové koncentrace tapentadolu. Studie interakcí tapentadolu s metoklopramidem a omeprazolem dále hodnotily případný vliv těchto léčivých látek na absorpci tapentadolu. Ani při těchto klinických studiích nebyly zjištěny žádné klinicky relevantní účinky na sérové koncentrace tapentadolu. Studie *in vitro* neodhalily žádný potenciál tapentadolu inhibovat nebo indukovat enzymy cytochromu P450. Klinicky relevantní interakce zprostředkované systémem cytochromu P450 jsou proto nepravděpodobné. Vazba tapentadolu na plazmatické bílkoviny je nízká (asi 20 %). Proto je pravděpodobnost farmakokinetických lékových interakcí v důsledku substituce na vazebných místech proteinů nízká.

Pediatrická populace

Absorpce

Při podávání dávek upravených podle tělesné hmotnosti byly průměrné sérové koncentrace tapentadolu zjištěné u pediatrické populace v rozmezí koncentrací pozorovaných u dospělých subjektů.

Vliv stravy

U dětí a dospívajících nebyly provedeny zvláštní studie vlivu stravy. V klinických studiích fáze II/III u dětí a dospívajících byl přípravek PALEXIA retard podáván nezávisle na jídle. Na základě údajů o účinnosti získaných během studie u dětí a dospívajících se nezdá, že by byl vliv jídla klinicky významný. Přípravek PALEXIA retard může být podáván s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

Na základě populační farmakokinetické analýzy byl průměrný (\pm SD) zdánlivý distribuční objem (V/F) tapentadolu po perorálním podání tapentadolu s prodlouženým uvolňováním pediatrickým pacientům 528 l (\pm 227 l) u dětí ve věku 6 let až méně než 12 let a 795 l (\pm 220 l) u dětí ve věku 12 let až méně než 18 let.

Biotransformace

U dětí ve věku od 5 měsíců je tapentadol extenzivně metabolizován.

Eliminace

Na základě populační farmakokinetické analýzy byla průměrná (\pm SD) zdánlivá perorální clearance (Cl/F) tapentadolu po perorálním podání tapentadolu s prodlouženým uvolňováním pediatrickým pacientům 135 l/h (\pm 51 l/h) u dětí ve věku 6 let až méně než 12 let a 180 l/h (\pm 45 l/h) u dětí ve věku 12 let až méně než 18 let.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin a jater

Přípravek PALEXIA retard nebyl studován u dětí a dospívajících s poruchou funkce ledvin a jater.

Farmakokinetické interakce

U dětí a dospívajících nebyly provedeny zvláštní studie lékových interakcí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Amesův test neprokázal genotoxicitu tapentadolu pro bakterie. Při testech chromozomální aberace *in vitro* byly zjištěny nejednoznačné výsledky. Při opakovaném vyšetření byly ale výsledky jednoznačně negativní. Podle dvou výstupů, kterými byly chromozomální aberace a neplánovaná syntéza DNA testovaných do maximální tolerované dávky, nebyl tapentadol genotoxický *in vivo*. Dlouhodobé studie na zvířatech neprokázaly možné kancerogenní riziko relevantní pro člověka.

Tapentadol neměl žádný vliv na fertilitu samců nebo samic potkanů. U vysoké dávky byla však snížena míra přežití *in utero*. Není známo, zda k tomu došlo prostřednictvím samce, nebo samice.

U tapentadolu nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky na potkany a králíky po intravenózní a subkutánní expozici. Byl však pozorován opožděný vývoj a embryotoxicita po podání dávek vedoucích k nadměrné farmakologii (nežádoucí účinky na CNS v důsledku podání vyšších než terapeutických dávek a jejich účinků na opioidní μ -receptory v CNS). U potkanů bylo pozorováno snížení míry přežití *in utero* po intravenózní dávce. Tapentadol vyvolal zvýšení mortality mláďat F₁ u potkanů po přímé expozici prostřednictvím mléka mezi 1. a 4. dnem po porodu již v případě dávek, které nevyvolaly toxicitu u matky. Nebyly pozorovány žádné účinky na neurologicko-behaviorální parametry.

Vylučování do mateřského mléka bylo sledováno u potkaních mláďat kojených samicemi užívajícími tapentadol. Tapentadol a tapentadol-O-glukuronid působil na mláďata v závislosti na dávce. Byl učiněn závěr, že se tapentadol do mléka vylučuje.

Juvenilní potkani byli léčeni od 6. do 90. postnatálního dne, což odpovídá období vývoje kojence, dětství a dospívání u člověka. Během prvních 3 dnů léčby byla pozorována vyšší incidence úmrtí při dávkách ≥ 25 mg/kg/den s plazmatickou expozicí tapentadolu na nejnižší úrovni pozorovaných nežádoucích účinků (LOAEL), která byla srovnatelná s předpokládanou klinickou plazmatickou expozicí u dětí. Tapentadol byl dobře tolerován u mláďat starších 10 dnů. Nebyly pozorovány žádné klinické známky související s léčbou, účinky na tělesnou hmotnost, přijímání potravy, vývoj před odstavením nebo reprodukční vývoj, růst dlouhých kostí, motorickou aktivitu, chování nebo učení a paměť. Hmotnost orgánů a makroskopické nebo mikroskopické hodnocení neprokázaly žádné změny související s léčbou. Tapentadol neovlivnil pohlavní vývoj, páření ani parametry březosti u léčených zvířat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

[50 mg]:

Jádro tablety:

hypromelosa 2208/100000

mikrokrytalická celulóza

koloidní bezvodý oxid křemičitý

magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

hypromelosa 2910/06

monohydrát laktosy

mastek

makrogol

propylenglykol

oxid titaničitý (E171)

[100 mg]:

Jádro tablety:

hypromelosa 2208/100000

mikrokrytalická celulóza

koloidní bezvodý oxid křemičitý

magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

hypromelosa 2910/06

monohydrát laktosy

mastek

makrogol

propylenglykol

oxid titaničitý (E171)
žlutý oxid železitý (E172)

[150 mg]:
Jádro tablety:
hypromelosa 2208/100000
mikrokrytalická celuloza
koloidní bezvodý oxid křemičitý
magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:
hypromelosa 2910/06
monohydrát laktosy
mastek
makrogol
propylenglykol
oxid titaničitý (E171)
žlutý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)

[200 mg]:
Jádro tablety:
hypromelosa 2208/100000
mikrokrytalická celuloza
koloidní bezvodý oxid křemičitý
magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:
hypromelosa 2910/06
monohydrát laktosy
mastek
makrogol
propylenglykol
oxid titaničitý (E171)
žlutý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)

[250 mg]:
Jádro tablety:
hypromelosa 2208/100000
mikrokrytalická celuloza
koloidní bezvodý oxid křemičitý
magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:
hypromelosa 2910/06
monohydrát laktosy
mastek
makrogol
propylenglykol
oxid titaničitý (E171)
žlutý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)
černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC hliníkové/papírové/PET blistry

Balení obsahující 7, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 tablet s prodlouženým uvolňováním.

PVC/PVDC perforované Al/papírové/PET blistry

Balení obsahující 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 100x1 tablet s prodlouženým uvolňováním.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Grünenthal GmbH

Zieglerstr. 6, 52078 Aachen, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

PALEXIA retard 50 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/015/11-C

PALEXIA retard 100 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/016/11-C

PALEXIA retard 150 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/017/11-C

PALEXIA retard 200 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/018/11-C

PALEXIA retard 250 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/019/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. 1. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 30. 6. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 3. 2024