

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Taboxea 25 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Taboxea 50 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Taboxea 100 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Taboxea 150 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Taboxea 200 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Taboxea 250 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje tapentadol-tartarát odpovídající 25 mg tapentadolu.

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje tapentadol-tartarát odpovídající 50 mg tapentadolu.

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje tapentadol-tartarát odpovídající 100 mg tapentadolu.

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje tapentadol-tartarát odpovídající 150 mg tapentadolu.

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje tapentadol-tartarát odpovídající 200 mg tapentadolu.

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje tapentadol-tartarát odpovídající 250 mg tapentadolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním

[25 mg]: Světle béžová, kulatá, bikonvexní tableta s prodlouženým uvolňováním o průměru přibližně 8 mm.

[50 mg]: Bílá až téměř bílá, kulatá, bikonvexní tableta s prodlouženým uvolňováním o průměru přibližně 12 mm.

[100 mg]: Světle žlutá, podlouhlá, bikonvexní tableta s prodlouženým uvolňováním, o délce přibližně 16 mm a šířce přibližně 7 mm.

[150 mg]: Světle růžová, podlouhlá, bikonvexní tableta s prodlouženým uvolňováním, o délce přibližně 18 mm a šířce přibližně 7,5 mm.

[200 mg]: Světle okrová, podlouhlá, bikonvexní tableta s prodlouženým uvolňováním, o délce přibližně 18 mm a šířce přibližně 7,5 mm.

[250 mg]: Červenohnědá, podlouhlá, bikonvexní tableta s prodlouženým uvolňováním, o délce přibližně 21 mm a šířce přibližně 7,5 mm.

4. TERAPEUTICKÉ INDIKACE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Taboxea je indikován 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 Taboxea se má užívat dvakrát denně, přibližně každých 12 hodin.

Dospělí

Zahájení léčby

Zahájení léčby u pacientů, kteří v současné době neužívají opioidní analgetika

Pacienti mají zahájit léčbu jednotlivými dávkami 50 mg tapentadolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním podávaných dvakrát denně.

Zahájení léčby u pacientů, kteří v současné době užívají opioidní analgetika

Při přechodu z opioidů na Taboxea a volbě počáteční dávky je třeba vzít v úvahu povahu předchozího léčivého přípravku, způsob podání a průměrnou denní dávku. To může vyžadovat vyšší počáteční dávky přípravku Taboxea u pacientů, kteří v současné době užívají opioidy, ve srovnání s pacienty, kteří před zahájením léčby přípravkem Taboxea opioidy neužívali.

Titrace a udržovací dávka

Po zahájení léčby má být dávka titrována individuálně na úroveň, která zajistí adekvátní analgezii a minimalizuje nežádoucí účinky, a to pod přísným dohledem předepisujícího lékaře.

Zkušenosti z klinických studií ukázaly, že k dosažení adekvátní kontroly bolesti u většiny pacientů byl vhodný titrační režim s přírůstky po 50 mg tapentadolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním dvakrát denně každé 3 dny. K úpravě dávky podle individuálních požadavků pacienta lze také použít 25mg tabletu s prodlouženým uvolňováním tapentadolu.

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

Vysazení přípravku

Po náhlém ukončení léčby tapentadolem se mohou objevit abstinенční příznaky (viz bod 4.8). Pokud pacient již nevyžaduje léčbu tapentadolem, doporučuje se dávku postupně snižovat, aby se předešlo abstinенčním příznakům.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebyla účinnost přípravku Taboxea studována, 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 Taboxea má být používán s opatrností u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater. Léčba u těchto pacientů má být zahájena nejnížší možnou dávkou, tj. jedna 25mg nebo 50mg tableta tapentadolu s prodlouženým uvolňováním, a nemá být podávána častěji než jednou za 24 hodin. Při zahájení léčby se nedoporučuje denní dávka vyšší než 50 mg tapentadolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním. Další léčba má odrážet udržení analgezie při přijatelné snášenlivosti (viz body 4.4 a 5.2).

Přípravek Taboxea nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, a proto se použití u této populace nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Starší pacienti (osoby od 65 let věku)

Obecně platí, že u starších pacientů není nutná úprava dávky. 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 však 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 Taboxea 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 Taboxea než u pacientů, kteří před zahájením léčby přípravkem Taboxea 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 se zvyšováním dávky o 25 mg u pacientů s tělesnou hmotností menší než 40 kg, zvyšováním dávky o 25 mg nebo 50 mg u pacientů s tělesnou hmotností >40 kg 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 Taboxea 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 Taboxea 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 Taboxea u dětí a dospívajících do 6 let věku nebyla dosud potvrzena. Proto se u této skupiny pacientů použití přípravku Taboxea nedoporučuje.

Způsob podání

Přípravek Taboxea se užívá perorálně.

Přípravek Taboxea se musí užívat celý, nerozdělený nebo nerozkousaný, aby se zajistilo zachování mechanismu prodlouženého uvolňování. Přípravek Taboxea se má užívat s dostatečným množstvím tekutiny. Přípravek Taboxea se může užívat s jídlem nebo bez jídla. Skořápka (matrice) tablety tapentadolu nemusí být zcela strávena, a proto může být vyloučena a pozorována ve stolici pacienta. Toto zjištění však nemá žádný klinický význam, protože léčivá látka tablety se již vstřebala.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Taboxea je kontraindikován

- u pacientů s hypersenzitivitou na léčivou látku 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 významnou respirační depresí (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 látkami (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 z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). Zneužívání nebo úmyslné nesprávné používání přípravku Taboxea může způsobit předávkování a/nebo úmrtí. U pacientů s osobní nebo 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 závislosti.

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 Taboxea a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Taboxea současně se sedativy, je třeba zvážit snížení dávky jednoho nebo obou přípravků a trvání souběžné léčby má být co nejkratší.

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 deprese

Při vysokých dávkách nebo u pacientů citlivých na agonisty μ -opioidních receptorů může přípravek Taboxea vyvolat respirační depresi závislou na dávce. Proto má být přípravek Taboxea podáván s opatrností pacientům s poruchou respirace. U těchto pacientů mají být zvážena alternativní analgetika, která nejsou agonisty μ -opioidních receptorů, a přípravek Taboxea má být používán pouze pod pečlivým lékařským dohledem a v co nejnižší účinné dávce. Jestliže vznikne respirační deprese, musí být léčena stejně jako jakýkoli jiný respirační útlum vyvolaný agonisty μ -opioidních receptorů (viz bod 4.9).

Úraz hlavy a zvýšený nitrolební tlak

Přípravek Taboxea nemají užívat pacienti s projevy zvýšení nitrolebního tlaku, poruchou vědomí nebo kómatem, protože mohou být mimořádně citliví na intrakraniální účinky retence oxidu uhličitého. Analgetika působící jako agonisté μ -opioidních receptorů mohou zakrýt klinický průběh úrazu hlavy. Přípravek Taboxea má být používán s opatrností u pacientů s úrazem hlavy a nádory mozku.

Epileptické záchvaty

Přípravek Taboxea nebyl systematicky hodnocen u pacientů se záchvatovitým onemocněním a tito pacienti byli z klinických studií vyloučeni. Přípravek Taboxea, stejně jako ostatní μ -opioidní agonisté, se nedoporučuje předepisovat pacientům se záchvatovitým onemocněním v anamnéze nebo za jakýchkoli podmínek zvyšujících riziko záchvatů. Kromě toho může tapentadol zvýšit riziko záchvatů u pacientů užívajících jiné léčivé přípravky, které snižují práh pro vznik záchvatů (viz bod 4.5).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebyla účinnost přípravku Taboxea studována, proto se použití u této skupiny pacientů nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2)

Porucha funkce jater

Pacienti s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater vykazovali 2krát, resp. 4,5krát vyšší systémovou expozici ve srovnání s pacienty s normální jaterní funkcí. Přípravek Taboxea má být u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater používán s opatrností (viz body 4.2 a 5.2), a to zejména na začátku léčby.

Přípravek Taboxea nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, a proto se použití u této populace nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

Použití při onemocnění pankreatu/biliárního traktu

Léčivé látky působící jako agonisté μ -opioidních receptorů mohou vyvolat spazmus Oddiho sfinkteru. Pacientům s onemocněním biliárního traktu včetně akutní pankreatitidy má být přípravek Taboxea podáván s opatrností.

Poruchy dýchání ve spánku

Opioidy mohou způsobovat poruchy dýchání ve spánku včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a spánkové hypoxemie. Používání opioidů zvyšuje riziko CSA v závislosti na dávce. U pacientů, u kterých se vyskytne CSA, zvažte snížení celkové dávky opioidů.

Směšení agonisté/antagonisté opioidních receptorů

Při podávání přípravku Taboxea spolu se smíšenými agonisty/antagonisty μ -opioidních receptorů (např. pentazocin, nalbufin) nebo parciálními agonisty μ -opioidních 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.

Pediatrická populace

Stejná upozornění a opatření pro použití přípravku Taboxea platí pro děti s následujícími dodatky:

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

Přípravek Taboxea 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 Taboxea 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 5.2).

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 Taboxea spolu se sedativy, jako jsou benzodiazepiny, nebo s jinými přípravky působícími respirační útlum nebo útlum CNS (jiné opioidy, antitusika nebo substituční přípravky, barbituráty, antipsychotika, H1 antihistaminika, alkohol) zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a úmrtí v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Při plánované kombinované léčbě přípravkem Taboxea a přípravkem působícím respirační útlum nebo útlum CNS je proto nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4). Současné užívání opioidů a gabapentinoidů (gabapentin a pregabalin) zvyšuje riziko předávkování opioidy, respirační deprese a úmrtí.

Smíšení agonisté/antagonisté opioidních receptorů

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

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

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

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

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

Vysazení serotonergních přípravků obvykle vede k rychlému zlepšení. Léčba závisí na povaze a závažnosti symptomů.

Tapentadol se z organismu vylučuje především konjugací s kyselinou glukuronovou pomocí uridinfosfát glukuronosyltransferázy (UGT), zejména jejích 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 Taboxea se nemá podávat pacientům, kteří užívají nebo v posledních 14 dnech užívali inhibitory MAO, a to z důvodu možného aditivního účinku na koncentrace norepinefrinu na synapsích, což může vést k nežádoucím kardiovaskulárním účinkům, např. hypertenzní krizi (viz bod 4.4)

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 μ -opioidní receptory v CNS). Při koncentracích dosud nevyvolávajících nežádoucí účinky u matky byly již zjištěny účinky na postnatální vývoj (viz bod 5.3)

Přípravek Taboxea má být v těhotenství užíván pouze v případě, že potenciální přínos převyšuje potenciální riziko pro plod. Dlouhodobé užívání opioidů během těhotenství matkou vystavuje plod působení opioidům. Následkem toho se u novorozence může objevit novorozenecký 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.

Porodní bolest a porod

Účinek tapentadolu na porodní bolesti a porod u člověka není znám. Podávat přípravek Taboxea ženám během porodních bolestí a těsně před porodem se nedoporučuje. U novorozenců, jejichž matky užívaly tapentadol, má být sledována respirační deprese způsobená agonistickými účinky tapentadolu na μ -opioidní receptory.

Kojení

Nejsou k dispozici žádné informace o vylučování tapentadolu do lidského mateřského mléka. 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 Taboxea nemá být užíván během kojení.

Fertilita

Údaje o vlivu přípravku Taboxea na fertilitu u člověka 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 Taboxea může nepříznivě ovlivnit funkce centrálního nervového systému (viz bod 4.8), a proto může mít výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8). 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 Taboxea byly převážně lehké až středně těžké. Nejčastější nežádoucí účinky postihovaly gastrointestinální a centrální nervový systém (nauzea, závrať, zácpa, bolesti hlavy a somnolence).

V následující tabulce jsou uvedeny nežádoucí účinky, které byly zjištěny v klinických studiích provedených s přípravky s prodlouženým uvolňováním tapentadolu. 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 přípravek*		
Poruchy metabolismu a výživy		snížená chuť k jídlu	snížení tělesné hmotnosti		
Psychiatrické poruchy		úzkost, depresivní nálada, porucha spánku, nervozita, neklid	dezorientace, zmatenost, agitovanost, poruchy vnímání, abnormální sny, euforická nálada	závislost na léku, abnormální myšlení	delirium*
Poruchy nervového systému	závrť, somnia, bolest hlavy	porucha pozornosti, třes, mimovolní svalové kontrakce	snížená úroveň vědomí, porucha paměti, duševní porucha, synkopa, sedace, porucha rovnováhy, dysartrie, hypstezie, parestezie	epileptické záchvaty, presynkopa, abnormální koordinace	
Poruchy oka			poruchy zraku		
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	kopřivka		
Poruchy ledvin a močových cest			opožděný začátek močení, polakisurie		
Poruchy rozmnožovací ústrojí a prsu			sexuální dysfunkce		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		astenie, únava, pocit změny tělesné teploty, suché sliznice, otok	abstinenční příznaky, abnormální pocity, podrážděnost	pocit opilosti, pocit uvolnění	

* 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 Taboxea s expozicí po dobu až 90 dnů byl po náhlém ukončení léčby prokázán malý výskyt abstinenčních příznaků, a pokud se objevily, byly obecně klasifikovány jako lehké. 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 hlášení po uvedení přípravku na trh neposkytují u tapentadolu důkazy o zvýšeném riziku.

Pediatrická populace

Očekává se, že frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí a dospívajících léčených přípravkem Taboxea budou stejné jako u dospělých léčených přípravkem Taboxea. 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.

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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky případně na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Symptomy

Zkušenosti s předávkováním tapentadolem u člověka jsou velmi omezené. Z předklinických údajů lze usuzovat, že při intoxikaci tapentadolem lze očekávat stejné symptomy jako u jiných centrálně působících analgetik s aktivitou agonistů μ -opioidních receptorů. V zásadě tyto příznaky podle klinického stavu zahrnují zejména miónu, zvracení, kardiovaskulární kolaps, poruchy vědomí až kóma, epileptické záchvaty a respirační útlum až zástavu dechu.

Léčba

Léčba předávkování se musí zaměřit na léčbu symptomů 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 respirační deprese způsobené předávkováním opioidy jsou čisté 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). K odstranění nevstřebané léčivé látky lze zvážit dekontaminaci gastrointestinálního traktu. O eliminaci neabsorbovaného přípravku z gastrointestinálního traktu dekontaminací aktivním uhlím nebo výplachem žaludku lze uvažovat do 2 hodin po požití. Před pokusem o gastrointestinální dekontaminaci je třeba zajistit dýchací cesty.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetika; opioidy; jiné opioidy
ATC kód: N02AX06

Tapentadol je silné analgetikum s agonistickým působením na μ -opioidní receptory a s inhibičními účinky na zpětné vychytávání norepinefrinu. 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 studii s pacienty s diabetickou periferní neuropatickou bolestí se tapentadol odlišoval od placeba použitého pro srovnání.

Účinky na kardiovaskulární systém: Během podrobné studie intervalu QT u člověka 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. 45 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.

Údaje po uvedení přípravku na trh

Byly provedeny dvě studie po uvedení přípravku na trh, které se zabývaly praktickým použitím tapentadolu.

Účinnost tapentadolu v tabletách s prodlouženým uvolňováním byla ověřena v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené studii s paralelními skupinami u pacientů trpících bolestí v dolní části zad s neuropatickou složkou (KF5503/58). Snížení průměrné intenzity bolesti bylo podobné ve skupině léčené tapentadolem a ve srovnávací skupině, tj. ve skupině, která dostávala kombinaci tablet tapentadolu s prodlouženým uvolňováním a pregabalínu s okamžitým uvolňováním.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Průměrná absolutní biologická dostupnost tapentadolu po podání jedné dávky (nalačno) je přibližně 32 % v důsledku rozsáhlého metabolismu prvního průchodu. Maximální sérové koncentrace tapentadolu jsou pozorovány za 3 až 6 hodin po podání tablet s prodlouženým uvolňováním.

Po podání tablet s prodlouženým uvolňováním bylo pozorováno dávkově úměrné zvýšení AUC (nejdůležitější parametr expozice u přípravků s prodlouženým uvolňováním) v celém terapeutickém dávkovém rozmezí.

Studie s vícenásobným dákováním dvakrát denně s použitím 86 mg a 172 mg tapentadolu podávaného ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním ukázala akumulací poměr přibližně 1,5 pro mateřskou léčivou látku, který je primárně určen dávkovacím intervalem a zdánlivým poločasem tapentadolu.

Vliv stravy

AUC a C_{max} se zvýšily o 8 %, resp. 18 %, pokud byly tablety s prodlouženým uvolňováním podávány po snídani s vysokým obsahem tuku a kalorií. To bylo vyhodnoceno jako bez klinického významu, protože to spadá do normální interindividuální variability PK parametrů tapentadolu. Přípravek Taboxea může být podáván s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

Tapentadol je v těle rozsáhle distribuován. Po intravenózním podání je distribuční objem (V_z) tapentadolu 540 +/- 98 l. Vazba na sérové proteiny je nízká a dosahuje přibližně 20 %.

Metabolismus

Tapentadol je u člověka 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 % glukuronidy a 15 % tapentadol-sulfát). Nejdůležitější enzym účastnící se glukuronizace 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 léčivých látek zprostředkovaný systémem cytochromu P450 má proto menší význam než konjugace ve fázi 2.

Žádný z metabolitů se nepodílí na analgetické aktivitě.

Eliminace

Tapentadol a jeho metabolity se vylučují téměř výhradně (99 %) ledvinami. Terminální poločas po perorálním podání je v průměru 5–6 hodin. Celková clearance je 1530 +/- 177 ml/min.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Průměrná expozice (AUC) tapentadolu byla ve studii se staršími subjekty (65–78 let) podobná ve srovnání s mladými dospělými (19–43 let), přičemž ve skupině starších subjektů byla pozorována o 16 % nižší průměrná C_{max} než u mladých dospělých subjektů.

Porucha funkce

U pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin (od normální funkce až 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 lehkou, 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 lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater v porovnání se skupinou s normální funkcí jater byly 1,7, resp. 4,2 pro AUC; 1,4, resp. 2,5 pro C_{max} ; a 1,2, resp. 1,4 pro $t_{1/2}$. Míra tvorby tapentadol-O-glukuronidu byla nižší u osob se zvýšenou poruchou funkce jater.

Farmakokinetické interakce

Tapentadol je metabolizován především glukuronizací 2. fáze a pouze malé množství je metabolizováno oxidačními cestami 1. fáze.

Vzhledem k tomu, že glukuronizace je systém s vysokou kapacitou a nízkou afinitou, který není snadno satureovatelný ani v případě nemoci, a protože terapeutické koncentrace léčivých látek jsou obecně výrazně nižší než koncentrace potřebné pro potenciální inhibici glukuronizace, je nepravděpodobné, že by se vyskytly jakékoli klinicky významné interakce způsobené metabolismem 2. fáze. V souboru studií lékových interakcí s paracetamolem, naproxenem, kyselinou acetylsalicylovou a probenecidem byl zkoumán možný vliv těchto léčivých látek na glukuronizaci 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 %. Celkově nebyly v těchto klinických studiích 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. Tyto studie rovněž neprokázaly 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 nejsou proto pravděpodobné.

Vazba tapentadolu na plazmatické bílkoviny je nízká (přibližně 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 pozorované 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 Taboxea 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 Taboxea 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 tablet s prodlouženým uvolňováním tapentadolu 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 tablet s prodlouženým uvolňováním tapentadolu 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 Taboxea 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 testu chromozomálních aberací *in vitro* byly zjištěny nejednoznačné nálezy, ale při opakování testu byly výsledky jasně negativní. Podle dvou výstupů, kterými byly chromozomální aberace a neplánovaná syntéza DNA testované do maximální tolerované dávky, nebyl tapentadol genotoxický *in vivo*. Dlouhodobé studie na zvířatech neprokázaly možné kancerogenní riziko relevantní pro člověka.

Tapentadol neměl vliv na plodnost samců ani samic potkanů, ale při vysoké dávce došlo ke snížení 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 po intravenózní dávce pozorováno snížení přežití *in utero*. 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 neurobehaviorální parametry.

Vylučování do mateřského mléka bylo zkoumáno u mláďat potkanů kojených matkami, kterým byl podáván 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 odpovídající kojeneckému, dětskému a adolescentnímu věku u člověka. Během prvních 3 dnů léčby byla pozorována vyšší incidence úmrtí při dávkách ≥ 25 mg/kg/den s plazmatickou expozicí tapentadolu na nejnížší 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

Jádro tablety bez ohledu na sílu:

Povidon

Mikrokrystalická celulóza

Hypromelóza

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety 25 mg a 250 mg:

Hypromelóza (E 464)
Polydextróza (E 1200)
Oxid titaničitý (E 171)
Maltodextrin
Triacylglyceroly se středním řetězcem
Žlutý oxid železitý (E 172)
Černý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)

Potahová vrstva tablety 50 mg:

Hypromelóza (E 464)
Polydextróza (E 1200)
Oxid titaničitý (E 171)
Maltodextrin
Triacylglyceroly se středním řetězcem

Potahová vrstva tablety 100 mg:

Hypromelóza (E 464)
Polydextróza (E 1200)
Oxid titaničitý (E 171)
Maltodextrin
Triacylglyceroly se středním řetězcem
Žlutý oxid železitý (E 172).

Potahová vrstva tablety 150 mg a 200 mg:

Hypromelóza (E 464)
Polydextróza (E 1200)
Oxid titaničitý (E 171)
Maltodextrin
Triacylglyceroly se středním řetězcem
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172).

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/PVC//Al blistr obsahující 7, 28, 30, 40, 60 a 100 tablet s prodlouženým uvolňováním.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

G.L. Pharma GmbH

Schlossplatz 1
8502 Lannach
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Taboxea 25 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/113/21-C
Taboxea 50 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/114/21-C
Taboxea 100 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/115/21-C
Taboxea 150 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/116/21-C
Taboxea 200 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/117/21-C
Taboxea 250 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/118/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. 6. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 6. 2025