

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

§ ▲ **Palexia®**, 50 mg, film tablete
§ ▲ **Palexia®**, 75 mg, film tablete
§ ▲ **Palexia®**, 100 mg, film tablete

INN: tapentadol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Palexia, 50 mg, film tableta

Jedna film tableta sadrži 50 mg tapentadola (u obliku tapentadol-hidrohlorida).

Palexia, 75 mg, film tableta

Jedna film tableta sadrži 75 mg tapentadola (u obliku tapentadol-hidrohlorida).

Palexia, 100 mg, film tableta

Jedna film tableta sadrži 100 mg tapentadola (u obliku tapentadol-hidrohlorida).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Palexia, 50 mg sadrži 24,74 mg laktoze.

Palexia, 75 mg sadrži 37,11 mg laktoze.

Palexia, 100 mg sadrži 49,48 mg laktoze.

Za kompletan spisak pomoćnih supstanci, videti deo 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Palexia, 50 mg, film tableta: bele, okrugle, bikonveksne film tablete, prečnika 7 mm, sa utisnutim Grünenthal logom na jednoj strani i oznakom „H6“ na drugoj strani.

Palexia, 75 mg, film tableta: blede žute, okrugle, bikonveksne film tablete, prečnika 8 mm, sa utisnutim Grünenthal logom na jednoj strani i oznakom „H7“ na drugoj strani.

Palexia, 100 mg, film tableta: blede ružičaste, okrugle, bikonveksne film tablete, prečnika 9 mm, sa utisnutim Grünenthal logom na jednoj strani i oznakom „H8“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Palexia je indikovano za terapiju umerenog do teškog akutnog bola kod odraslih, kada se on može adekvatno kupirati samo opioidnim analgeticima.

4.2. Doziranje i način primene

Režim doziranja treba individualno podesiti u skladu sa težinom bola koji treba lečiti, na osnovu prethodnog terapijskog iskustva i mogućnosti za praćenje pacijenta.

Pacijent treba da započne terapiju pojedinačnim dozama od 50 mg tapentadola u obliku film tableta koje se daju u intervalima od 4 do 6 sati. Možda mogu biti potrebne i veće početne doze, što zavisi od intenziteta bola i prethodne anamneze potrebe pacijenta za analgezijom.

Prvog dana doziranja može se uzeti dodatna doza već jedan sat posle inicijalne, ako se ne postigne kontrola bola. Dozu potom treba, pod strogim nadzorom ordinirajućeg lekara, individualno titrirati do nivoa koji obezbeđuje adekvatnu analgeziju i rizik od pojave neželjenih dejstava svodi na najmanju meru.

Nisu ispitivane dnevne doze preko 700 mg tapentadola prvog dana terapije i doze održavanja veće od 600 mg tapentadola, pa se stoga takve doze ne preporučuju.

Trajanje terapije

Film tablete su namenjene za stanja akutnog bola. Ukoliko se očekuje ili postane neophodno dugoročno lečenje i lekom Palexia je postignuto efektivno ublažavanje bola uz odsustvo neželjenih događaja koji se ne mogu tolerisati, treba uzeti u obzir mogućnost prebacivanja pacijenta na terapiju tabletama sa produženim oslobađanjem leka Palexia SR. Kao u slučaju svake simptomatske terapije, kontinuirana upotreba tapentadola mora se redovno preispitivati.

Obustava terapije

Nagla obustava terapije tapentadolom može da dovede do pojave apstinencijalnih simptoma (videti odeljak 4.8). Kada pacijentu terapija tapentadolom više nije neophodna, savetuje se postepeno smanjenje doze kako bi se izbegla pojava apstinencijalnih simptoma.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno podešavanje doze (videti odeljak 5.2).

Lek Palexia nije ispitivan u kontrolisanim kliničkim studijama efikasnosti kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, pa se stoga upotreba u ovoj populaciji ne preporučuje (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno podešavanje doze (videti odeljak 5.2).

Lek Palexia treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre. Terapiju kod ovih pacijenata treba započeti najnižom raspoloživom jačinom leka, tj. 50 mg tapentadola u obliku film tablete, i primenom ne češćom od jednom na svakih 8 sati. Na početku terapije ne preporučuje se dnevna doza veća od 150 mg tapentadola u obliku film tablete. Dalja terapija treba da omogući održavanje analgezije uz prihvatljivu podnošljivost, što se postiže bilo skraćivanjem ili produžavanjem intervala doziranja (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Lek Palexia nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, pa se stoga upotreba u ovoj populaciji ne preporučuje (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Stariji pacijenti (osobe starosti 65 godina i stariji)

Uopšteno, nije potrebno korigovati dozu kod pacijenata starijeg životnog doba. Međutim, budući da su oslabljena funkcija bubrega i jetre češće kod gerijatrijskih pacijenata, potrebno je voditi računa da se doza odredi prema preporukama (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Pedijatrijski pacijenti

Bezbednost i efikasnost leka Palexia kod dece i adolescenata uzrasta ispod 18 godina još uvek nije utvrđena. Shodno tome, upotreba leka Palexia se ne preporučuje u ovoj populaciji.

Način primene

Palexia, film tabletu treba progutati sa dovoljno tečnosti. Lek Palexia može da se uzima sa hranom ili bez nje.

4.3. Kontraindikacije

Lek Palexia je kontraindikovano:

- kod pacijenata preosetljivih na tapentadol ili bilo koju pomoćnu supstancu leka (videti odeljak 6.1)
- u situacijama u kojima je kontraindikovana primena aktivnih supstanci koje su agonisti μ -opioidnih receptora, tj. kod pacijenata sa značajnom respiratornom depresijom (u uslovima gde nema monitoringa ili u odsustvu opreme za reanimaciju) i kod pacijenata sa akutnom ili teškom bronhijalnom astmom ili hiperkapnijom
- kod svih pacijenata kod kojih postoji ili se sumnja da postoji paralitički ileus
- kod pacijenata sa akutnom intoksikacijom alkoholom, hipnoticima, analgeticima sa centralnim delovanjem ili psihotropnim aktivnim supstancama (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka Palexia

Tolerancija i poremećaj povezan sa upotrebom opioida (zloupotreba i zavisnost)

Kontinuirana primena opioida može dovesti do razvoja tolerancije, fizičke i psihičke zavisnosti kao i poremećaja povezanih sa upotrebom opioida (engl. Opioid Use Disorder, OUD). Zloupotreba ili namerna neadekvatna primena opioida može da ima za posledicu predoziranje i/ili smrt. Rizik od razvoja OUD-a povećan je kod pacijenata sa ličnom ili porodičnom anamnezom (roditelji ili braća i sestre) poremećaja povezanih sa uzimanjem psihoaktivnih supstanci (uključujući poremećaj povezan sa uzimanjem alkohola), kod trenutnih pušača ili kod pacijenata sa porodičnom anamnezom drugih poremećaja mentalnog zdravlja (npr. velika depresija, anksioznost i poremećaji ličnosti).

Pacijente je potrebno pratiti zbog mogućnosti pojave znakova koji su povezani sa potražnjom leka (npr. preuranjeni zahtevi za ponovljenu dozu leka). Ovo podrazumeva i proveru istovremene primene opioida i psihoaktivnih lekova (kao što su benzodiazepini). Potrebno je razmotriti savetovanje sa specijalistom za zavisnost, pacijenata kod kojih se primete znaci i simptomi OUD-a.

Rizik od istovremene upotrebe sedativnih lekova kao benzodiazepini ili srodne supstance

Istovremena upotreba leka Palexia sa sedativnim lekovima kao što su benzodiazepini ili srodne supstance, može da dovede do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog ovih rizika istovremeno propisivanje leka Palexia sa ovim sedativnim lekovima bi trebalo da bude rezervisano za pacijente za koje alternativni način lečenja nije moguć. Ako se donese odluka da se lek Palexia propiše istovremeno sa sedativnim lekovima, podešavanje doze jednog ili oba leka treba uzeti u obzir, a trajanje istovremene terapije treba da bude što je kraće moguće.

Ove pacijente treba pažljivo pratiti u pogledu znakova respiratorne depresije i sedacije. U tom smislu se preporučuje da se pacijenti i njihovi staratelji informišu o ovim simptomima (videti odeljak 4.5).

Respiratorna depresija

U velikim dozama ili kod pacijenata osetljivih na agoniste μ -opioidnih receptora, Palexia može izazvati dozno-zavisnu respiratornu depresiju. Iz tog razloga, lek Palexia treba sa oprezom primenjivati kod pacijenata sa oslabljenom disajnom funkcijom.

Treba uzeti u obzir alternativne analgetike koji nisu agonisti μ -opioidnih receptora, a lek Palexia kod takvih pacijenata treba koristiti samo pod pažljivim medicinskim nadzorom u najnižoj efektivnoj dozi. Ako se javi respiratorna depresija, treba je lečiti kao i svaku drugu respiratornu depresiju izazvanu agonistima μ -opioidnih receptora (videti odeljak 4.9).

Povreda glave i povišeni intrakranijalni pritisak

Lek Palexia ne treba da se koristi kod pacijenata koji mogu da budu posebno osetljivi na intrakranijalna dejstva retencije ugljen dioksida, kao što su oni sa dokazanim povišenim intrakranijalnim pritiskom, pacijenti sa poremećajem svesti, ili u komi. Analgetici sa aktivnošću agonista μ -opioidnih receptora mogu da maskiraju klinički tok kod pacijenta sa povredom glave. Lek Palexia treba oprezno koristiti kod pacijenata sa povredom glave i tumorima mozga.

Konvulzije

Lek Palexia nije sistematski ispitivan kod pacijenata sa konvulzijama i ti pacijenti su bili isključeni iz kliničkih ispitivanja. Međutim, kao i drugi analgetici koji imaju aktivnost agonista μ -opioidnih receptora, i lek Palexia se ne preporučuje kod pacijenata koji u anamnezi imaju konvulzije ili bilo koje stanje koje bi pacijenta izložilo riziku od pojave konvulzija. Dodatno, tapentadol može povećati rizik od pojave konvulzija kod pacijenata koji uzimaju lekove koji snižavaju prag za pojavu konvulzija (videti odeljak 4.5).

Bubrežna insuficijencija

Lek Palexia nije ispitivan u kliničkim studijama efikasnosti kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom. Zato se upotreba leka u ovoj populaciji ne preporučuje (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Insuficijencija jetre

Ispitanici sa blagom i umerenom insuficijencijom jetre pokazali su povećanje sistemske izloženosti 2 puta odnosno 4,5 puta, u poređenju sa ispitanicima koji imaju normalnu funkciju jetre. Lek Palexia treba oprezno koristiti kod pacijenata sa umerenom insuficijencijom jetre (videti odeljke 4.2 i 5.2), a posebno nakon započinjanja terapije.

Lek Palexia nije ispitivan kod ljudi sa teškom insuficijencijom jetre, pa se zato upotreba leka u ovoj populaciji ne preporučuje (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Upotreba kod oboljenja pankreasa/bilijarnog trakta

Aktivne supstance koje imaju agonističko dejstvo na μ -opioidnim receptorima mogu da izazovu spazam Odijevog sfinktera. Lek Palexia treba sa oprezom koristiti kod pacijenata sa oboljenjem bilijarnog trakta, uključujući i akutni pankreatitis.

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

Opioidi mogu izazvati poremećaje disanja povezane sa spavanjem, uključujući centralnu apneju u snu (engl. *central sleep apnea*, CSA) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Primena opioida povećava rizik od CSA-a u zavisnosti od doze. Kod pacijenata sa postojećim CSA razmotriti smanjenje ukupne doze opioida.

Mešoviti opioidni agonisti/antagonisti

Potreban je oprez kada se lek Palexia uzima sa mešovitim μ -opioidnim agonistima/antagonistima (kao što su pentazocin, nalbufin) ili parcijalnim μ -opioidnim agonistima (kao što je buprenorfin). Kod pacijenata koji su na terapiji održavanja buprenorfinom za lečenje zavisnosti od opioida, treba razmotriti druge terapijske opcije (kao što je npr. privremeni prekid lečenja buprenorfinom), ako primena punog μ -agoniste (kao što je tapentadol) postane neophodna za kupiranje akutnih bolnih stanja. Tokom zajedničke primene tapentadola sa buprenorfinom, prijavljeno je da su potrebne veće doze punih agonista μ -opioidnih receptora i da je u ovakvim slučajevima potrebno pažljivo praćenje neželjenih događaja, kao što je respiratorna depresija.

Lek Palexia film tablete sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjima intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Lekovi sa centralnim delovanjem/depresori centralnog nervnog sistema (CNS), uključujući alkohol I narkotike sa depresornim efektom na CNS

Istovremena primena leka Palexia sa sedativnim lekovima kao što su benzodiazepini ili drugi respiratorni ili CNS depresori (drugi opioidi, antitusici ili supstitucione terapije, barbiturati, antipsihotici, H1-antihistaminici, alkohol) povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti, zbog aditivnog depresornog efekta na CNS. Iz tog razloga, kada se razmatra kombinovana terapija lekom Palexia i lekovima koji imaju depresorno dejstvo na respiratorni sistem ili CNS, treba uzeti u obzir smanjenje doze jednog ili oba leka, a trajanje konkomitantne terapije treba da bude ograničeno (videti odeljak 4.4).

Istovremena primena opioida I gabapentinoidea (gabapentina ili pregabalina) povećava rizik od predoziranja opioidima, respiratorne depresije I smrti.

Mešoviti opioidni agonisti/antagonisti

Potreban je oprez kada se lek Palexia uzima sa mešovitim μ -opioidnim agonistima/antagonistima (kao što su pentazocin, nalbufin) ili parcijalnim μ -opioidnim agonistima, kao što je buprenorfin (videti takođe odeljak 4.4).

Lek Palexia može uzrokovati konvulzije i povećati potencijal selektivnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI), inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI), tricikličnih antidepresiva, antipsihotika i drugih lekova koji smanjuju prag nadražaja za pojavu konvulzija.

Prijavljeni su slučajevi pojave serotoniniskog sindroma, koji je vremenski bio povezan sa upotrebom tapentadola u kombinaciji sa serotoninergičkim lekovima, kao što su selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI), inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI) i tricikličnih antidepresiva. Serotoninski sindrom je verovatan, kada se javi nešto od navedenog:

- Spontani klonus
- Indukovani ili okularni klonus sa agitacijom ili dijaforezom
- Tremor ili hiperrefleksija
- Hipertonija i temperatura tela $>38^{\circ}\text{C}$ i indukovani okularni klonus.

Obustava serotoninergičkog leka obično dovodi do brzog oporavka. Terapija zavisi od prirode i težine simptoma.

Glavni put eliminacije tapentadola je konjugacija sa glukuronskom kiselinom posredovana uridin difosfat-transferazom (UGT) uglavnom UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7 izoformama. Zbog toga, istovremena primena sa snažnim inhibitorima ovih izoenzima može dovesti do povećane sistemske izloženosti tapentadolu (videti odeljak 5.2).

Kod pacijenata na terapiji tapentadolom neophodan je oprez ukoliko se istovremeno započinje ili prekida primena leka koji je snažan induktor enzima (npr. rifampicin, fenobarbital, kantarion (*Hypericum perforatum*)), jer to može da dovede do smanjenja efikasnosti u prvom, odnosno pojačanog rizika od neželjenih dejstava u drugom slučaju.

Terapiju lekom Palexia treba izbegavati kod pacijenata koji koriste inhibitore monoamino oksidaze (MAO) ili koji su ih koristili u poslednjih 14 dana zbog potencijalnog aditivnog dejstva na koncentracije sinaptičkog noradrenalina, što može da dovede do neželjenih kardiovaskularnih događaja, kao što je hipertenzivna kriza.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o upotrebi kod trudnica su veoma ograničeni.

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogena dejstva. Međutim, usporeni razvoj i embriotoksičnost zabeleženi su pri dozama koje su imale pojačana farmakološka dejstva (tzv. "exaggerated pharmacology") (μ -opioidnim receptorima posredovani efekti na CNS povezani sa dozama koje su iznad terapijskog opsega). Dejstva na postnatalni razvoj su uočena već pri primeni doza koje kod majki nisu izazivale neželjena dejstva (tzv. NOAEL) (videti odeljak 5.3).

Lek Palexia treba koristiti tokom trudnoće samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik po fetus. Dugoročna primena opioda kod trudnica istovremeno dovodi i do izloženosti fetusa. Posledično, kod novorođenčeta se može javiti neonatalni sindrom obustave (engl. *neonatal withdrawal syndrome*, NOWS). Ukoliko se ne prepozna i ne leči, neonatalni sindrom obustave može biti životno ugrožavajući. Potrebno je da antidot za novorođenče odmah bude dostupan.

Trudovi i porođaj

Dejstvo tapentadola na trudove i porođaj kod žena nije poznato. Palexia se ne preporučuje kod žena tokom i neposredno pre pojave trudova i samog porođaja. Zbog agonističke aktivnosti tapentadola na μ -opioidnim

receptorima, novorođenčad čije su majke uzimale tapentadol treba pratiti zbog eventualnog razvoja respiratorne depresije.

Dojenje

Nema informacija o izlučivanju tapentadola u humano mleko. Iz ispitivanja na novorođenim pacovima koje je dojila ženka koja je primala tapentadol zaključeno je da se tapentadol izlučuje u mleku (videti odeljak 5.3). Iz tog razloga, ne može se isključiti rizik po odojče. Lek Palexia ne treba koristiti tokom dojenja.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o uticaju leka Palexia na plodnost ljudi. U ispitivanju plodnosti i ranog embrionalnog razvoja kod mužjaka ili ženki pacova, nije uočen uticaj na reproduktivne parametre (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Palexia ima jak uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama, zbog činjenice da može nepovoljno da utiče na funkcije centralnog nervnog sistema (videti odeljak 4.8). Ovo se može očekivati posebno na početku terapije, pri svakoj promeni doze i kada se kombinuje sa alkoholom ili tranquilizerima (videti odeljak 4.4). Pacijente treba upozoriti da nije dozvoljeno upravljanje vozilima i rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjene reakcije na lek koje su se javile kod pacijenata u placebo kontrolisanim ispitivanjima sprovedenim sa lekom Palexia bile su uglavnom blagog i umerenog intenziteta. Najčešće neželjene reakcije na lek javile su se na nivou gastrointestinalnog trakta i centralnog nervnog sistema (mučnina, povraćanje, somnolencija, vrtoglavica i glavobolja).

U tabeli datoj u nastavku navedene su neželjene reakcije na lek koje su identifikovane u kliničkim ispitivanjima sprovedenim sa lekom Palexia. Navedene su po klasi i učestalosti. Učestalost se definiše kao veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$, $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); retka ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); veoma retka ($< 1/10,000$), i nepoznata (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Klasa sistema organa	Učestalost				
	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Nepoznato
Imunski poremećaji				Preosetljivost na lek*	
Poremećaji metabolizma i ishrane		Smanjen apetit			
Psihijatrijski poremećaji		Anksioznost, stanje konfuzije, halucinacije, poremećaji spavanja, neuobičajeni snovi	Depresivno raspoloženje, dezorijentisanost, agitiranost, nervoza, nemir, euforično raspoloženje	Poremećaj mišljenja	Delirijum**
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica, pospanost, glavobolja	Tremor	Poremećaj pažnje,	Konvulzije, snižen nivo svesti,	

			Poremećaj pamćenja, Presinkopa, Sedacija, Ataksija, Dizarija, Hipoesteziya, Paresteziya, Nevoljne mišićne kontrakcije	poremećaj koordinacije	
Poremećaj oka			Poremećaj vida		
Kardiološki poremećaji			Ubrzan rad srca, palpitacije	Usporen rad srca	
Vaskularni poremećaji		Naleti crvenila (vrućine)	Snižen krvni pritisak		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			Respiratorna depresija, smanjena saturacija kiseonikom, dispnea		
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina, povraćanje	Konstipacija, dijareja, dispepsija, suva usta	Nelagodnost u abdomenu	Poremećaj pražnjenja želuca	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pruritus, Hiperhidroza, raš	Urtikarija		
Poremećaj mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Grčevi u mišićima	Osećaj težine		
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			Otežano započinjanje mokrenja, polakiurija		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene leka		Astenija, zamor, osećaj promene telesne temperature	Apstinencijalni sindrom, edem, neuobičajeno se osećati, osećaj opijenosti, iritabilnost, osećaj relaksiranosti		
<i>*Postmarketinški su prijavljeni retki događaji angioedema, anafilakse i anafilaktičkog šoka</i> <i>** Nakon stavljanja leka u promet zabeleženi su slučajevi delirijuma kod pacijenata sa dodatnim faktorima rizika kao što kancer i starije životno doba.</i>					

Klinička ispitivanja sprovedena sa lekom Palexia u kome su pacijenti bili izlagani do 90 dana pokazali su minimalne dokaze o pojavi apstinencijalnih simptoma po nagloj obustavi leka, a po pravilu su klasifikovani kao blagi, ukoliko ih je bilo. Ipak, neophodno je pažljivo praćenje pacijenata kako bi se uočili eventualni apstinencijalni simptomi (videti odeljak 4.2) i u slučaju da se pojave, adekvatno lečenje pacijenta.

Poznato je da je rizik od suicida i suicidalnih ideja veći kod pacijenata koji pate od hroničnog bola. Pored toga, supstance sa izraženim dejstvom na monoaminergički sistem dovode se u vezu sa pojačanim rizikom od suicida kod pacijenata koji pate od depresije, posebno na početku terapije. U slučaju tapentadola, podaci iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja leka ne daju dokaze o povećanju ovog rizika.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Iskustva sa predoziranjem tapentadola su veoma ograničena. Pretklinički podaci ukazuju da pri intoksikaciji tapentadolom mogu da se očekuju simptomi slični onima koje daju analgetici sa centralnim delovanjem i agonističkom aktivnošću na μ -opioidnim receptorima. U principu, ovi simptomi u kliničkom okruženju uključuju miozu, povraćanje, kardiovaskularni kolaps, poremećaje svesti do nivoa kome, konvulzije i respiratornu depresiju do nivoa zastoja disanja.

Terapija

U slučaju predoziranja, terapiju treba usmeriti na kontrolu simptoma uzrokovanih agonističkim dejstvom na μ -opioidnim receptorima. Kada se sumnja na predoziranje tapentadolom primarnu pažnju treba posvetiti ponovnom uspostavljanju prohodnosti disajnih puteva i uvođenju asistiranog ili kontrolisanog ventilacije.

Čisti antagonisti opioidnih receptora kao što je nalokson su specifični antidoti za respiratornu depresiju koja je posledica predoziranja. Respiratorna depresija zbog predoziranja može da traje duže od dejstva antagonista opioidnih receptora. Davanje antagonista opioidnih receptora nije zamena za kontinuirano praćenje disajnih puteva, procesa disanja i cirkulacije nakon predoziranja opioidima. Ako je odgovor na antagoniste opioidnih receptora suboptimalan ili po prirodi, samo kratkotrajan, treba dati dodatnu dozu antagonista (npr. naloksone) u skladu sa uputstvom za upotrebu proizvođača tog leka.

Gastrointestinalna dekontaminacija se može razmotriti u cilju eliminacije neresorbovane aktivne supstance. Gastrointestinalna dekontaminacija se može vršiti aktivnim ugljem ili ispiranjem želuca u roku od 2 sata od uzimanja leka. Pre započinjanja gastrointestinalne dekontaminacije važno je da se obezbedi prohodnost disajnih puteva.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Analgetici, opioidi; opioidi, ostali

ATC šifra: N02AX06

Tapentadol je snažan analgetik, agonista na μ -opioidnim receptorima i dodatnom inhibicijom ponovnog preuzimanja noradrenalina. Tapentadol svoje analgetičko dejstvo vrši direktno, bez farmakološki aktivnog metabolita.

Tapentadol je pokazao efikasnost u pretkliničkim modelima nociceptivnog, neuropatskog, visceralnog i zapaljenskog bola. Efikasnost je potvrđena u kliničkim ispitivanjima sa tapentadol film tabletama gde su bila obuhvaćena stanja nociceptivnog bola, uključujući postoperativni ortopedski i abdominalni bol, kao i hronični bol usled osteoartritisa kuka ili kolena. Uopšteno, analgetičko dejstvo tapentadola u ispitivanjima nociceptivnog bola bilo je slično dejstvu snažnog opioida koji je korišćen za poređenje.

Dejstva na kardiovaskularni sistem: U opsežnom ispitivanju QT intervala kod ljudi, nije pokazan uticaj ponavljanih terapijskih i supraterapijskih doza tapentadola na QT interval. Takođe, tapentadol nije imao relevantnog uticaja na ostale parametre EKG-a (puls, PR interval, trajanje QRS, morfologiju T-talasa ili U-talasa).

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je odložila obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka Palexia u svim podgrupama pedijatrijske populacije kod umerenog do teškog akutnog bola.

Videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Tapentadol se brzo i potpuno resorbuje posle oralne primene leka Palexia. Srednja apsolutna biološka raspoloživost posle davanja pojedinačne doze (našte) iznosi približno 32% zbog ekstenzivnog metabolizma tokom prvog prolaza. Maksimalne koncentracije tapentadola u serumu tipično se beleže otprilike 1,25 sati posle unosenja film tableta. Dozno proporcionalni porast vrednosti C_{max} i PIK tapentadola zabeležen je posle davanja film tableta u celom rasponu oralnih terapijskih doza.

Ispitivanje sa ponavljanim (na svakih 6 sati) dozama u rasponu od 75 mg do 175 mg tapentadola primenjivanog u obliku film tableta, pokazalo je odnos akumulacije između 1,4 i 1,7 za osnovnu aktivnu supstancu i između 1,7 i 2,0 za glavni metabolit tapentadol-O-glukuronid, što je primarno određeno intervalom između doza i prividnim poluvremenom eliminacije tapentadola i njegovog metabolita. Stanje ravnoteže koncentracija tapentadola u serumu postignuto je drugog dana terapijskog režima.

Uticaj hrane

PIK se povećava za 25%, a C_{max} za 16%, kada se film tablete uzimaju posle visokokaloričnog doručka sa visokim sadržajem masti. U ovim uslovima vreme do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi bilo je odloženo za 1,5 sat. Na osnovu podataka o efikasnosti dobijenim u ranim tačkama procene tokom ispitivanja II/III faze, dejstvo hrane se nije pokazalo klinički relevantnim, pa se lek Palexia može uzimati uz obrok ili bez njega.

Distribucija

Tapentadol se obimno distribuira u organizmu. Po intravenskoj primeni, volumen distribucije (V_z) tapentadola iznosi 540 +/- 98 L. Vezivanje za proteine u serumu je nisko, i iznosi približno 20%.

Biotransformacija

Kod ljudi, tapentadol se ekstenzivno metaboliše. Oko 97% osnovnog jedinjenja se metaboliše. Glavni put metabolizma tapentadola je konjugacija sa glukuronskom kiselinom pri čemu nastaju glukuronidi. Posle oralne primene, približno 70% doze se izluči urinom u vidu konjugovanih formi (55% glukuronida i 15% sulfata tapentadola). Uridin difosfat glukuronil transferaza (UGT) je glavni enzim uključen u glukuronidaciju (uglavnom UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7 izoforme). Ukupno 3% aktivne supstance izlučuje se urinom u neizmenjenom obliku. Tapentadol se dodatno metaboliše u N- desmetil tapentadol (13%) pomoću CYP2C9 i CYP2C19 i u hidroksi tapentadol (2%) pomoću CYP2D6, koji se zatim metaboliše konjugacijom. Prema tome, metabolizam aktivne supstance preko sistema citohroma P450 je manje važan od glukuronidacije.

Nijedan od metabolita ne doprinosi analgetičkoj aktivnosti.

Eliminacija

Tapentadol i njegovi metaboliti se skoro isključivo (99%) izlučuju preko bubrega. Ukupni klirens nakon intravenske primene iznosi 1530 +/- 177 mL/min. Terminalno poluvreme eliminacije u proseku iznosi 4 sata posle oralne primene.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Srednja izloženost (PIK) tapentadolu bila je slična u ispitivanjima sa ispitanicima starijeg životnog doba (65-78 godina starosti) u poređenju sa mladim odraslim osobama (19-43 godina), pri čemu je u grupi starijih ispitanika zabeležena 16% niža srednja vrednost C_{max} u poređenju sa mladim odraslim ispitanicima.

Oštećenje funkcije bubrega

PIK i C_{max} tapentadola bili su uporedivi kod ispitanika sa različitim stepenima bubrežne funkcije (od normalne do teško oštećene). Nasuprot tome, povećanje izloženosti (PIK) tapentadol-O-glukuronidu zabeleženo je sa povećavanjem stepena oštećenja funkcije bubrega. Kod ispitanika sa blagim, umerenim, odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega, PIK tapentadol-O-glukuronida je 1,5-, 2,5-, odnosno 5,5-puta veća nego kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom.

Oštećenje funkcije jetre

Davanje tapentadola dovodilo je do veće izloženosti i nivoa tapentadola u serumu kod ispitanika sa oštećenjem funkcije jetre u poređenju sa ispitanicima sa normalnom funkcijom jetre. Odnos farmakokinetičkih parametara tapentadola za grupe s blagim i umerenim oštećenjem funkcije jetre u poređenju sa grupom sa normalnom funkcijom jetre iznosio je 1,7 odnosno 4,2 za PIK; 1,4 odnosno 2,5 za C_{max} ; i 1,2 odnosno 1,4 za $t_{1/2}$. Brzina formiranja tapentadol-O-glukuronida bila je manja kod ispitanika sa izraženijim oštećenjem funkcije jetre.

Farmakokinetičke interakcije

Tapentadol se uglavnom metaboliše glukuronidacijom i samo mala količina se metaboliše oksidativnim putevima.

Budući da je glukuronidacija sistem velikog kapaciteta/malog afiniteta, kod koga ne dolazi lako do zasićenja, čak ni u bolesti, a da su terapijske koncentracije aktivnih supstanci uopšteno daleko ispod koncentracija potrebnih za potencijalnu inhibiciju glukuronidacije, sve klinički relevantne interakcije izazvane glukuronidacijom su malo verovatne. U jednom skupu ispitivanja interakcija između lekova u kojima su korišćeni paracetamol, naproksen, acetilsalicilna kiselina i probenecid, ispitivan je mogući uticaj tih aktivnih supstanci na glukuronidaciju tapentadola. Ispitivanja u kojima su druge aktivne supstance bile naproksen (500 mg dva puta dnevno tokom 2 dana) i probenecid (500 mg dva puta dnevno tokom 2 dana) pokazala su povećanje PIK tapentadola za 17% u prvom i 57% u drugom slučaju. Generalno, u ovim ispitivanjima nisu zabeleženi klinički relevantni uticaji na koncentracije tapentadola u serumu.

Štaviše, sprovedena su ispitivanja interakcije tapentadola sa metoklopramidom i omeprazolom, kako bi se ispitao mogući uticaj ovih aktivnih supstanci na resorpciju tapentadola. Ni ova ispitivanja nisu pokazala klinički relevantne uticaje na koncentracije tapentadola u serumu.

In vitro ispitivanja nisu pokazala nikakav potencijal tapentadola bilo za inhibiciju bilo za indukciju enzima citohroma P450. Prema tome, nije verovatno da će doći do klinički relevantnih interakcija posredovanih sistemom citohroma P450.

Vezivanje tapentadola za proteine plazme je nisko (približno 20%). Prema tome, niska je i verovatnoća farmakokinetičkih interakcija između lekova, zasnovanih na istiskivanju sa mesta vezivanja na proteinu.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Tapentadol se nije pokazao genotoksičnim u Amesovom testu na bakterijama. Kada je rađen *in vitro* test hromozomskih aberacija dobijeni su dvoznačni rezultati, ali kada je test ponovljen, rezultati su bili jasno

negativni. Tapentadol nije bio genotoksičan *in vivo*, kada su korišćena dva parametra praćenja hromozomskih aberacija i neplanske sinteze DNK, i kada je testiran pri maksimalnoj podnošljivoj dozi. Dugotrajna ispitivanja na životinjama nisu identifikovala potencijalni karcinogeni rizik relevantan za ljude.

Tapentadol nije uticao na fertilitet mužjaka ili ženki pacova, ali je pri višim dozama zabeleženo smanjeno *in utero* preživljavanje. Nije poznato da li je ovo posredovano dejstvom na ženke ili mužjake. Tapentadol nije pokazao teratogena dejstva kod pacova i kunića nakon intravenske i supkutane izloženosti. Međutim, usporeni razvoj i embriotoksičnost zabeleženi su posle davanja doza leka koje su rezultirale prekomernim farmakološkim dejstvom (CNS efekti posredovani μ -opioidnim receptorima, povezani sa primenom doza većih od terapijskih). Posle intravenskog doziranja kod pacova, zabeleženo je smanjeno *in utero* preživljavanje. Kod pacova, tapentadol je doveo do povećanog mortaliteta F1 mladunaca koji su bili direktno izloženi preko majčinog mleka između 1. i 4. postporođajnog dana i to već pri dozama koje za majku nisu bile toksične. Nije bilo dejstava na neurobihevirolne parametre.

Izlučivanje u majčino mleko ispitivano je kod onih mladunaca pacova čije su majke primale tapentadol. Mladunci su bili dozno-zavisno izloženi tapentadolu i tapentadol O-glukuronidu. Zaključeno je da se tapentadol izlučuje u mleko.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Palexia, 50 mg, film tablete

Jezgro tablete:

Celuloza, mikrokristalna;
Laktoza, monohidrat;
Kroskarmeloza-natrijum;
Povidon K30;
Magnezijum-stearat.

Oмотаč (film) tablete:

Opadry II white;
Polivinilalkohol;
Titan-dioksid (E 171);
Makrogol 3350;
Talk.

Palexia, 75 mg, film tablete

Jezgro tablete:

Celuloza, mikrokristalna;
Laktoza, monohidrat;
Kroskarmeloza-natrijum;
Povidon K30;
Magnezijum-stearat.

Oмотаč (film) tablete:

Opadry II yellow;
Polivinilalkohol;
Titan-dioksid (E 171);
Makrogol 3350;
Talk;
Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172);
Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172).

Palexia, 100 mg, film tablete

Jezgro tablete:

Celuloza, mikrokristalna;
Laktoza, monohidrat;
Kroskarmeloza-natrijum
Povidon K30;
Magnezijum-stearat.

Oмотаč (film) tablete:

Opadry II pink;
Polivinilalkohol;
Titan-dioksid (E 171);
Makrogol 3350;
Talk;
Gvoždє (III)-oksid, žuti (E172);
Gvoždє (III)-oksid, crveni (E172);
Gvoždє (III)-oksid, crni (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Palexia, 50 mg, film tablete; Palexia, 75 mg, film tablete; Palexia, 100 mg, film tablete

Unutrašnje pakovanje leka je PVC/PVDC aluminijum blister deljiv na pojedinačne doze, koji sadrži 10 film tableta. Spoljnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put b.b. Vršac

8. BROJEVI DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Palexia, 50 mg, film tablete: 515-01-01194-19-001

Palexia, 75 mg, film tablete: 515-01-01195-19-001

Palexia, 100 mg, film tablete: 515-01-01196-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Palexia, 50 mg, film tablete: 30.06.2014.

Palexia, 75 mg, film tablete: 30.06.2014.

Palexia, 100 mg, film tablete: 30.06.2014.

Datum poslednje obnove dozvole:

Palexia, 50 mg, film tablete: 12.11.2019.

Palexia, 75 mg, film tablete: 12.11.2019.

Palexia 100 mg, film tablete: 12.11.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar 2023.