

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Apeneta 50 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
Apeneta 100 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
Apeneta 150 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
Apeneta 200 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
Apeneta 250 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Apeneta 50 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje tapentadolium 50 mg (ve formě tapentadoli maleas hemihydricum).

Apeneta 100 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje tapentadolium 100 mg (ve formě tapentadoli maleas hemihydricum).

Apeneta 150 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje tapentadolium 150 mg (ve formě tapentadoli maleas hemihydricum).

Apeneta 200 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje tapentadolium 200 mg (ve formě tapentadoli maleas hemihydricum).

Apeneta 250 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje tapentadolium 250 mg (ve formě tapentadoli maleas hemihydricum).

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy

Apeneta 50 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 3,3 mg laktosy.

Apeneta 100 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 3,3 mg laktosy.

Apeneta 150 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 3,3 mg laktosy.

Apeneta 200 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 5,1 mg laktosy.

Apeneta 250 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 5,1 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním (tableta)

Apeneta 50 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Bílé nebo téměř bílé, oválné, bikonvexní potahované tablety s označením T1 na jedné straně tablety.  
Velikost tablety: přibližně 16 mm × 8,5 mm.

Apeneta 100 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Světle hnědožluté, oválné, bikonvexní potahované tablety s označením T2 na jedné straně tablety.  
Velikost tablety: přibližně 16 mm × 8,5 mm.

#### Apeneta 150 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Světle růžové, oválné, bikonvexní potahované tablety s označením T3 na jedné straně tablety.

Velikost tablety: přibližně 16 mm × 8,5 mm.

#### Apeneta 200 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Světle hnědooranžové, oválné, bikonvexní potahované tablety s označením T4 na jedné straně tablety.

Velikost tablety: přibližně 18 mm × 8 mm.

#### Apeneta 250 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Téměř růžové, oválné, bikonvexní potahované tablety s označením T5 na jedné straně tablety.

Velikost tablety: přibližně 18 mm × 8 mm.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikace**

Přípravek Apeneta je indikován k léčbě silné chronické bolesti u dospělých, 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 Apeneta se užívá dvakrát denně, přibližně každých 12 hodin.

#### *Zahájení léčby*

Zahájení léčby u pacientů, kteří souběžně neužívají opioidní analgetika

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

#### *Zahájení léčby u pacientů, kteří souběžně užívají opioidní analgetika*

Při volbě zahajovací dávky u pacientů přecházejících na přípravek Apeneta po předchozí léčbě opioidy se přihlíží k povaze předchozího léčivého přípravku, jeho podání a průměrné denní dávce. U pacientů, kteří souběžně užívají opioidní analgetika, mohou být zapotřebí vyšší zahajovací dávky přípravku Apeneta než u pacientů, kteří před zahájením léčby neužívali opioidy.

#### *Titrace a udržovací léčba*

Dávka se pod pečlivým dohledem ošetřujícího lékaře individuálně upravuje na úroveň, která zajišťuje adekvátní analgii 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 každé 3 dny o 50 mg tapentadolu podaného dvakrát denně ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním.

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

#### *Vysazení přípravku*

Po náhlém vysazení tapentadolu může dojít k výskytu abstinenčních příznaků (viz bod 4.8). Pokud pacient nevyžaduje další léčbu tapentadolem, doporučuje se postupné snižování dávky, aby se zabránilo výskytu abstinenčních příznaků.

#### *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 Apeneta 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 Apeneta má být u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater používán s opatrností. Léčba těchto pacientů má být zahájena nejnižší dostupnou silou, tj. 50mg tabletou s prodlouženým uvolňováním tapentadolu nejvýše jednou za 24 hodin. Na počátku léčby se nedoporučuje vyšší denní dávka než jedna 50mg tableta tapentadolu s prodlouženým uvolňováním. 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 Apeneta studován, proto se použití u této skupiny pacientů nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

#### *Starší pacienti*

U starších pacientů není obecně úprava dávek nutná. Doporučuje se však věnovat pozornost volbě dávky, protože u starších pacientů je vyšší pravděpodobnost snížené funkce ledvin a jater (viz body 4.4 a 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Apeneta u dětí a dospívajících do 18 let nebyla dosud stanovena. Proto se u této skupiny pacientů použití přípravku Apeneta nedoporučuje.

#### Způsob podání

Přípravek Apeneta se kvůli zajištění prodlouženého účinku užívá vcelku, nedělí se ani nekouše, a zapíjí se dostatečným množstvím tekutiny. Přípravek Apeneta lze užívat nezávisle na jídle.

Matrice tablety nemusí být zcela strávena, a proto může být viditelná ve stolici pacienta. Toto zjištění však nemá klinický význam, jelikož léčivá látka tablety byla již absorbována.

### **4.3 Kontraindikace**

Přípravek Apeneta 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  $\mu$ -opioidních receptorech, tj. u pacientů se signifikantním 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 z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). Zneužívání nebo úmyslné nesprávné používání přípravku Apeneta 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 závislostí.

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

Současné užívání přípravku Apeneta 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 Apeneta současně se sedativy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku jedné nebo obou látek na nejkratší možnou dobu léčby.

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známčkám 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  $\mu$ -opioidních receptorů může přípravek Apeneta vyvolat respirační depresi závislou na dávce. Z toho důvodu je třeba opatrnosti při podávání přípravku Apeneta pacientům s poruchou respiračních funkcí. Jinou možností je u takových pacientů volba jiných analgetik než agonistů  $\mu$ -opioidních receptorů a použití přípravku Apeneta pouze pod pečlivým lékařským dohledem a v co nejnižších účinných dávkách. Jestliže vznikne respirační deprese, musí být léčen stejně jako jakýkoli jiný respirační útlum vyvolaný agonisty  $\mu$ -opioidních receptorů (viz bod 4.9).

### *Úrazy hlavy a zvýšený intrakraniální tlak*

Přípravek Apeneta nemají užívat pacienti se známkami zvýšeného intrakraniálního tlaku, poruchou vědomí nebo kómatem, protože mohou být mimořádně citliví na intrakraniální účinky retence oxidu uhličitého. Analgetika s aktivitou agonisty  $\mu$ -opioidního receptoru mohou zakrýt klinický průběh u pacientů s úrazem hlavy. Přípravek Apeneta má být užíván s opatrností u pacientů s úrazem hlavy a nádory mozku.

### *Epileptické záchvaty*

Přípravek Apeneta nebyl systematicky hodnocen u pacientů se záchvatovitými poruchami, protože tito pacienti byli z klinických hodnocení vyloučeni. Přípravek Apeneta, stejně jako ostatní analgetika s  $\mu$ -opioidní agonistickou aktivitou, se nedoporučuje podávat pacientům se záchvatovitým onemocněním v anamnéze nebo za jakýchkoli podmínek zvyšujících riziko epileptických záchvatů. Kromě toho může tapentadol zvýšit riziko vzniku epileptických záchvatů 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 Apeneta 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 Apeneta 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.

Tapentadol nebyl studován 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*

Léčivé látky a aktivitou agonistů  $\mu$ -opioidních receptorů mohou vyvolat spasmus Oddiho sfinkteru. U pacientů s onemocněním biliárního traktu včetně akutní pankreatitidy má být přípravek Apeneta užíván s opatrností.

### *Poruchy dýchání ve spánku*

Opioidy mohou způsobovat poruchy dýchání ve spánku včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a hypoxemie spojené se spánkem. Používání opioidů zvyšuje riziko CSA v závislosti na dávce. Je třeba zvážit snížení celkové dávky opioidů u pacientů, u nichž se projevuje CSA.

### Smíšení opioidní agonisté/antagonisté

Při podávání přípravku Apeneta spolu se smíšenými  $\mu$ -opioidními agonisty/antagonisty (jako je pentazocin, nalbufin) nebo parciálními  $\mu$ -opioidními agonisty (jako je 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  $\mu$ -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  $\mu$ -receptorů, a v těchto případech je pak nutné pečlivě sledovat možný výskyt nežádoucích účinků, jako je respirační deprese.

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

## **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 Apeneta spolu se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jiné přípravky působícími respirační depresi nebo útlum CNS (jiné opioidy, antitusika nebo substituční přípravky, barbituráty, antipsychotika, H<sub>1</sub>-antihistaminika, alkohol) zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a úmrtí v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Při plánované kombinované léčbě přípravkem Apeneta a přípravkem působícím respirační depresi nebo útlum CNS je proto nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4). Současné užívání opioidů a gabapentoidů (gabapentin a pregabalin) zvyšuje riziko předávkování opioidy, respirační deprese a úmrtí.

### *Smíšení opioidní agonisté/antagonisté*

Při podávání přípravku Apeneta spolu se smíšenými  $\mu$ -opioidními agonisty/antagonisty (jako je pentazocin, nalbufin) nebo parciálními  $\mu$ -opioidními agonisty (jako je buprenorfin) je třeba postupovat s opatrností (viz také bod 4.4).

Přípravek Apeneta může vyvolat konvulze a zvýšit potenciál 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 serotoninový syndrom časově související s užitím 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 klonus.
- Indukovatelný nebo oční klonus s agitovaností nebo s pocením.
- Tremor a hyperreflexie.
- Hypertonie, tělesná teplota > 38 °C a indukovatelný oční klonus.

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 jejich izoformem 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 nebo riziku nežádoucích účinků.

Přípravek Apeneta se nemá podávat pacientům, kteří užívají nebo v posledních 14 dnech užívali inhibitory monoaminooxidázy (MAO), a to z důvodu možného aditivního účinku na koncentrace norepinefrinu 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 byl pozorován opožděný vývoj a embryotoxicita (účinky na CNS související  $\mu$ -opioidními receptory v důsledku podání vyšších než terapeutických dávek). Při koncentracích dosud nevyvolávajících nežádoucí účinky u matky byly již zjištěny účinky na postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Přípravek Apeneta 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.

##### *Porod*

Účinek tapentadolu na průběh porodu u člověka není znám. Podávat přípravek Apeneta ženám během porodu a těsně před porodem se nedoporučuje. U novorozenců, jejichž matky užívaly tapentadol, má být sledována respirační deprese způsobená agonistickými účinky tapentadolu na  $\mu$ -opioidní receptory.

##### *Kojení*

O vylučování tapentadolu do mateřského mléka člověka 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 Apeneta se nemá užívat během kojení.

##### *Fertilita*

Údaje o vlivu přípravku Apeneta 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 Apeneta 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 tapentadolem s prodlouženým uvolňováním byly převážně lehké až středně těžké. Nejčastější nežádoucí účinky postihovaly gastrointestinální a centrální nervový systém (nauzea, závrať, zácpa, bolest hlavy a somnolence).

V níže uvedené tabulce jsou uvedeny nežádoucí účinky zjištěné v klinických studiích s tapentadolem s prodlouženým uvolňováním a po uvedení přípravku na trh. Jsou uvedeny podle tříd a frekvence výskytu.

Frekvence 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 ( $< 1/10\ 000$ )
- není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třídy orgánových systémů	Frekvence				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Poruchy imunitního systému			léková hypersenzitivita *		
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	léková závislost, abnormální myšlení	delirium**
Poruchy nervového systému	závrat', somnolence, bolest hlavy	poruchy pozornosti, třes, mimovolní svalové kontrakce	snížený stupeň vědomí, poruchy paměti, mentální porucha, synkopa, sedace, porucha rovnováhy, dysartrie, hypestezie, parestezie	konvulze, 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 mediastální poruchy		dyspnoe		respirační útlum	
Gastrointestinální poruchy	nauzea, zácpa	zvracení, průjem, dyspepsie	abdominální diskomfort	porucha vyprazdňování žaludku	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		pruritus, hypehidróza, vyrážka	kopřivka		
Poruchy ledvin a močových cest			opožděný začátek močení, polakisurie		
Poruchy reprodukčního systému a prsou			sexuální dysfunkce		

Celkové poruchy v místě aplikace		astenie, únava, pocity změny tělesné teploty, suchost sliznic, edém	abstinenční příznaky, abnormální pocity, podrážděnost	pocit opilosti, pocit 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 tapentadolem s prodlouženým uvolňováním s expozicí po dobu až 1 roku 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 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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 4.9 Předávkování

### *Symptomy*

Zkušenosti s předávkováním tapentadolem u člověka jsou velmi omezené. Předklinické údaje naznačují, že při intoxikaci tapentadolem lze očekávat stejné příznaky jako u jiných centrálně působících analgetik s agonistickou aktivitou na  $\mu$ -opioidních receptorech. V zásadě tyto příznaky podle klinického stavu zahrnují zejména miónu, zvracení, kardiovaskulární kolaps, poruchy vědomí až kóma, konvulze a útlum dýchání až zástavu dechu.

### *Léčba*

Léčba předávkování se musí zaměřit na léčbu příznaků vyplývajících z  $\mu$ -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 při 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).

K vyloučení neabsorbované léčivé látky lze využít gastrointestinální dekontaminaci. 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 (anodyna), jiná opioidní analgetika, ATC kód: N02AX06.

Tapentadol je silné analgetikum s agonistickým působením na  $\mu$ -opioidní receptory a s inhibičními účinky na zpětné vychytávání norepinefrinu (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 studii 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 člověka nebyl prokázán účinek opakovaných terapeutických a supraterapeutických 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*

Evropská agentura pro léčivé přípravky odložila povinnost předložit výsledky studií s tapentadolem pro všechny podskupiny pediatrické populace se silnou chronickou bolestí (viz bod 4.2 pro informace o užití u pediatrických pacientů).

#### *Postmarketingové údaje*

Byly provedeny dvě peregistrační studie zaměřené na praktické využití tapentadolu.

Účinnost tablet tapentadolu s prodlouženým uvolňováním byla ověřena v multicentrické, randomizované, dvojitě 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 ve 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 absolutní biologická dostupnost po jednotlivé dávce tapentadolu s prodlouženým uvolňováním (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 závislé na dávce byl pozorován po podání tablet s prodlouženým uvolňováním přesahujících rozmezí perorálních terapeutických dávek.

Studie opakovaných dávek s dávkováním dvakrát denně za použití dávek 86 a 172 mg tapentadolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním prokázaly poměr akumulace přibližně 1,5 u původní léčivé látky, který je dán především dávkovacím intervalem a zdánlivým poločasem tapentadolu. Koncentrace tapentadolu v séru dosahuje rovnovážného stavu druhý den léčby.

### *Vliv stravy*

Po podání tablet s prodlouženým uvolňováním 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. Tapentadol s prodlouženým uvolňováním lze užívat nezávisle na jídle.

### *Distribuce*

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

### *Biotransformace*

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 % 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  $1530 \pm 177$  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) 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 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 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 léčivých látek 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 po dobu 2 dnů) a probenecidem (500 mg dvakrát denně po dobu 2 dnů) 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 v 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 nejsou proto pravděpodobné.

Vazba tapentadolu na plazmatické bílkoviny je nízká (asi 20%). Proto je pravděpodobnost farmakokinetických lékových interakcí v důsledku substituce na vazebných místech proteinů nízká.

### 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 cílových parametrů, 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 bylo však sníženo 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  $\mu$ -receptory v CNS). U potkanů bylo pozorováno snížené 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 kojících samicemi užívajícími tapentadol. Tapentadol a tapentadol-O-glukuronid působil na mláďata v závislosti na dávce. Byl učiněn závěr, že se tapentadol do mléka vylučuje.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### Jádro tablety:

Hypromelosa

Mikrokrystalická celulóza

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva:

Hypromelosa

Monohydrát laktosy

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol

Triacetin

Žlutý oxid železitý (E 172) [pouze pro 100 mg, 150 mg, 200 mg a 250 mg]

Červený oxid železitý (E 172) [pouze pro 150 mg, 200 mg a 250 mg]

Černý oxid železitý (E 172) [*pouze pro 250 mg*]

## **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**

Polyethylenový (HDPE) obal s dětským bezpečnostním a neporušenost obalu garantujícím uzávěrem z polypropylenu (PP): 20 (*pouze pro 50 mg*), 30, 60 (2 × 30), 100 tablet s prodlouženým uvolňováním v krabičce.

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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Apeneta 50 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/123/20-C

Apeneta 100 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/124/20-C

Apeneta 150 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/125/20-C

Apeneta 200 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/126/20-C

Apeneta 250 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/127/20-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 3. 8. 2021

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

15. 1. 2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).