

Sp. zn. sukls270248/2022

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PALEXIA 20 mg/ml perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje tapentadolium 20 mg (ve formě tapentadolii hydrochloridum).

Pomocné látky se známým účinkem:

Přípravek PALEXIA obsahuje propylenglykol, natrium-benzoát a sodík.
Viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok.

Čirý bezbarvý roztok, pH 3,5 až 4,5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek PALEXIA je určen k úlevě od středně silné až silné akutní bolesti u dětí a dospívajících od 2 let věku a tělesné hmotnosti více než 16 kg a u dospělých pacientů, které lze adekvátně léčit pouze opioidními analgetiky.

4.2 Dávkování a způsob podání

Použití přípravku PALEXIA u dětí je omezeno na použití v nemocnici, kde je k dispozici vhodné vybavení na podporu dýchání.

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

Dospělí:

Doporučená zahajovací dávka je 50 mg tapentadolu ve formě perorálního roztoku po 4 až 6 hodinách.

V závislosti na intenzitě bolesti a předchozí zkušenosti pacienta s analgetiky může být nutné podat vyšší zahajovací dávku.

První den léčby lze podat další dávku již po jedné hodině od počáteční dávky, pokud nedošlo k úlevě od bolesti. Dávka se dále pod pečlivým dohledem předepisujícího lékaře individuálně upravuje na úroveň, která zajišťuje adekvátní analgesii při minimálních nežádoucích účincích.

Celkové denní dávky vyšší než 700 mg tapentadolu během prvního dne podávání a udržovací denní dávky vyšší než 600 mg tapentadolu nebyly studovány, a proto se nedoporučují.

Tabulka pro výpočet velikosti dávky přípravku PALEXIA 20 mg/ml perorální roztok:

Předepsaná jednotlivá dávka tapentadolu	Objem (ml), který má být podán
25 mg	1,25 ml
50 mg	2,5 ml
75 mg	3,75 ml
100 mg	5 ml

Délka trvání léčby

Perorální roztok je určen k léčbě akutní bolesti. Jestliže se předpokládá nebo je nutná dlouhodobější léčba u dospělých a pokud je podáváním přípravku PALEXIA dosaženo účinné úlevy od bolesti bez výskytu netolerovatelných nežádoucích účinků, má být zvážen případný převod pacienta na léčbu pomocí tablet s prodlouženým uvolňováním přípravku PALEXIA RETARD. Pokračující podávání tapentadolu musí být pravidelně vyhodnocováno stejně jako u každé symptomatické léčby.

Vysazení přípravku

Po náhlém vysazení tapentadolu by mohlo dojít k výskytu abstinčních příznaků (viz bod 4.8). U pacientů, kteří nebudou potřebovat další léčbu tapentadolem, se doporučuje postupné snižování dávky, aby se zabránilo výskytu abstinčních příznaků.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

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

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebyl přípravek PALEXIA v kontrolovaných studiích účinnosti studován, proto se použití u této skupiny pacientů nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2). Přípravek PALEXIA má být u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater podáván s opatrností. Léčba těchto pacientů má být zahájena dávkou 25 mg tapentadolu ve formě perorálního roztoku nejvýše jednou za 8 hodin. Na počátku léčby se nedoporučuje vyšší denní dávka než 150 mg tapentadolu. Při další léčbě se udržení analgetického účinku při přijatelné snášenlivosti dosahuje zkrácením nebo prodloužením dávkovacího intervalu (viz body 4.4 a 5.2).

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

Starší pacienti (od 65 let věku)

U starších pacientů není obecně úprava dávky nutná. Protože je však u starších pacientů vyšší pravděpodobnost snížené funkce ledvin a jater, má být věnována pozornost volbě dávky, jak je doporučeno (viz body 4.2 a 5.2).

Pediatrická populace

Doporučené dávkování pro děti se odvíjí od věku a tělesné hmotnosti:

Pro děti a dospívající od 2 let do méně než 18 let věku je doporučena jednotlivá dávka 1,25 mg na kg tělesné hmotnosti každé 4 hodiny.

Maximální denní dávka je 7,5 mg na kg tělesné hmotnosti (≤ 6 x jednorázová dávka).

Maximální dávka pro děti a dospívající s vysokým BMI (index tělesné hmotnosti) nesmí překročit vypočítanou maximální dávku pro tělesnou hmotnost při percentilu 97,5 pro daný věk. Snižování dávky může být zvažováno s ohledem na pokles akutní bolesti.

Doporučené dávkování pro děti s tělesnou hmotností více než 16 kg (PALEXIA 20 mg/ml perorální roztok):

Od 2 let do méně než 18 let věku Tělesná hmotnosti více než 16 kg			
1,25 mg/kg každé 4 hodiny			
PALEXIA 20 mg/ml perorální roztok (dávkování pomocí 5ml dávkovací pipety)			
kg (tělesná hmotnost)	ml (objem dávky)	kg (tělesná hmotnost)	ml (objem dávky)
16,1–17,5	1,0	49,6 – 51,1	3,1
17,6 – 19,1	1,1	51,2 – 52,7	3,2
19,2 – 20,7	1,2	52,8 – 54,3	3,3
20,8 – 22,3	1,3	54,4 – 55,9	3,4
22,4 – 23,9	1,4	56,0 – 57,5	3,5
24,0 -25,5	1,5	57,6 – 59,1	3,6
25,6 -27,1	1,6	59,2 – 60,7	3,7
27,2 -28,7	1,7	60,8 – 62,3	3,8
28,8 – 30,3	1,8	62,4 – 63,9	3,9
30,4 – 31,9	1,9	64,0 – 65,5	4,0
32,0 – 33,5	2,0	65,6 – 67,1	4,1
33,6 – 35,1	2,1	67,2 – 68,7	4,2
35,2 – 36,7	2,2	68,8 – 70,3	4,3
36,8 – 38,3	2,3	70,4 – 71,9	4,4
38,4 – 39,9	2,4	72,0 – 73,5	4,5
40,0 – 41,5	2,5	73,6 – 75,1	4,6
41,6 – 43,1	2,6	75,2 – 76,7	4,7
43,2 – 44,7	2,7	76,8 – 78,3	4,8
44,8 – 46,3	2,8	78,4 – 79,9	4,9
46,4 – 47,9	2,9	≥ 80,0	5,0
48,0 – 49,5	3,0		

Kvůli vysoké koncentraci tapentadolu není přípravek PALEXIA 20 mg/ml určen pro děti s tělesnou hmotností 16 kg a nižší.

Bezpečnost a účinnost přípravku PALEXIA u dětí mladších 2 let nebyla dosud stanovena. Údaje, které jsou v současné době k dispozici, jsou popsány v bodech 5.1 a 5.2, avšak nelze stanovit žádná doporučení pro dávkování u dětí mladších než 2 roky.

Délka léčby

Perorální roztok je určen k léčbě akutní bolesti. Pokračující podávání tapentadolu déle než 3 dny musí být pravidelně vyhodnocováno stejně jako u každé symptomatické léčby.

Vysazení přípravku

Příznaky z vysazení mohou nastat po náhlém přerušení léčby tapentadolem (viz bod 4.8). Pokud pacient již nevyžaduje léčbu tapentadolem, je vhodné dávku postupně snižovat, aby se zabránilo příznakům z vysazení.

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Způsob podání

Přípravek PALEXIA je určen k perorálnímu podání.

Přípravek PALEXIA lze užívat nezávisle na jídle.

Přípravek PALEXIA lze užívat v neředěné formě nebo naředěný ve vodě nebo jakémkoli nealkoholickém nápoji. Součástí balení tohoto přípravku je dávkovací pipeta s připojeným adaptérem. Její použití se doporučuje k odměření přesného požadovaného objemu, který má být z lahvičky odebrán a který odpovídá předepsané jednotlivé dávce tapentadolu.

Přípravek PALEXIA lze podávat nazogastrickou sondou z polyuretanu, silikonu nebo polyvinylchloridu (tyto materiály byly testovány a nevykazovaly žádné interakce nebo degradaci tapentadolu).

4.3 Kontraindikace

Přípravek PALEXIA je kontraindikován

- u pacientů s hypersenzitivitou na tapentadol nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- v situacích, kdy jsou kontraindikovány léčivé látky s agonistickým působením na μ -opioidních receptorech, tj. u pacientů se závažným útlumem dýchání (v podmínkách, kdy není možné monitorování pacientů nebo chybí resuscitační vybavení) a u pacientů s akutním nebo těžkým bronchiálním astmatem nebo hyperkapnií
- u kteréhokoli pacienta s manifestním nebo suspektním paralytickým ileem
- u pacientů s akutní intoxikací alkoholem, hypnotiky, centrálně působícími analgetiky nebo psychotropními léčivými 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 užívání opioidů (OUD). Zneužívání nebo úmyslné nesprávné používání opioidů může způsobit předávkování a/nebo úmrtí. U pacientů s osobní či rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) zahrnující poruchy ze zneužívání návykové látky (včetně onemocnění z užívání alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví v osobní anamnéze (např. Deprese, úzkost a poruchy osobnosti) je zvýšené riziko vývoje OUD.

Pacienti budou vyžadovat sledování zaměřené na známky chování vedoucí k vyhledávání léku (např. příliš časté žádosti o doplnění). To se týká i kontroly souběžně podávaných opioidů a

psychoaktivních léků (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů se známkami a příznaky OUD se má zvážit konzultace se specialistou na léčbu závislosti.

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

Současné užívání přípravku PALEXIA a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a smrti. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek PALEXIA současně se sedativy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby.

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

Respirační deprese

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

Úrazy hlavy a zvýšený nitrolební tlak

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

Křeče

Přípravek PALEXIA nebyl systematicky hodnocen u pacientů se záchvatovitými poruchami, protože tito pacienti byli z klinických hodnocení vyloučeni. Přípravek PALEXIA, stejně jako jiná analgetika působící jako agonisté μ -opioidních receptorů, se nedoporučuje podávat pacientům se záchvatovitým onemocněním v anamnéze nebo za jakýchkoli podmínek zvyšujících riziko záchvatů. Kromě toho může tapentadol zvýšit riziko vzniku křečí u pacientů užívajících jiné léčivé přípravky, které snižují práh pro vznik křečí (viz bod 4.5).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebyl přípravek PALEXIA v kontrolovaných studiích účinnosti studován, proto se použití u této skupiny pacientů nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce jater

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

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

Přípravek PALEXIA 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/žlučových cest

Léčivé látky působící jako agonisté μ -opioidních receptorů mohou vyvolat spasmus Oddiho sfinkteru. U pacientů s onemocněním žlučových cest včetně akutní pankreatitidy má být přípravek PALEXIA podáván s opatrností.

Poruchy dýchání ve spánku

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

Smíšené agonisté/antagonisté opioidních receptorů

Při podávání přípravku PALEXIA spolu se smíšenými agonisty/antagonisty μ -opioidních receptorů (např. pentazocin, nalbufin) nebo parciálními agonisty μ -opioidních receptorů (např. buprenorfin) se má postupovat s opatrností. U pacientů, kterým je dlouhodobě podáván buprenorfin k léčbě závislosti na opioidech, má být v případě, že je u nich z důvodu léčby akutní bolesti nutné zahájit podávání plných agonistů μ -receptorů (jako je tapentadol), zvaženo převedení 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 výskyt nežádoucích účinků, např. respirační deprese.

Palexia obsahuje natrium-benzoát, propylenglykol a sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 5,9 mg natrium-benzoátu v 5 ml roztoku (maximální jednotlivá dávka), což odpovídá 1,18 mg/ml. Benzoát může zesílit žloutenku (zežloutnutí kůže a očí) u novorozenců (do 4 týdnů věku).

Tento léčivý přípravek obsahuje 10 mg propylenglykolu v 5 ml roztoku (maximální jednotlivá dávka), což odpovídá 2 mg/ml.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v maximální jednotlivé dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Pediatrická populace

Stejná upozornění a opatření pro použití přípravku PALEXIA platí pro děti s následujícími dodatky: Přípravek PALEXIA nebyl sledován u dětí a dospívajících s poruchou funkce ledvin nebo jater, a proto se použití u této skupiny pacientů nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

Přípravek PALEXIA se nedoporučuje u dětí do 2 let věku (viz bod 4.1).

Přípravek PALEXIA není určen pro děti s tělesnou hmotností do 16 kg (viz bod 4.2).

Přípravek PALEXIA nebyl systematicky hodnocen u dětí a dospívajících s obezitou, a proto mají být pediatrickí pacienti s obezitou podrobně sledováni a doporučená maximální dávka pro daný věk nemá být překročena.

Přípravek PALEXIA je určen k použití při akutní bolesti, a proto byl zkoumán při krátkodobé léčbě. Nejsou k dispozici žádné dlouhodobé údaje o bezpečnosti přípravku PALEXIA u dětí (např. pro růst nebo vývoj).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

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

Smíšené agonisté/antagonisté

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

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

Při léčbě tapentadolem byl hlášen vznik serotoninového syndromu časově související s užitím v kombinaci se serotoninergními léčivými přípravky, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) a tricyklická antidepresiva. Serotoninový syndrom je pravděpodobný, jestliže je pozorován jeden z následujících symptomů:

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

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

Tapentadol se z organismu vylučuje především konjugací s kyselinou glukuronovou pomocí uridindifosfát 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). Vzhledem k hlavní eliminační cestě, kterou je glukuronidová konjugace, je možnost interakcí u dospělých nízká.

Bylo zjištěno, že tapentadol podávaný *in vitro* neindukuje ani neinhibuje žádný z hlavních izoenzymů CYP, včetně CYP3A4.

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

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

Pediatrická populace

Vzhledem k hlavní eliminační cestě, kterou je glukuronidová konjugace, je možnost interakcí u dětí starších 5 měsíců nízká (viz bod 4.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání těhotným ženám jsou velmi omezené.

Studie na zvířatech neprokázaly teratogenní účinky. Při dávkách vedoucích k nadměrné farmakologii ale byl pozorován opožděný vývoj a embryotoxicita (nežádoucí účinky na CNS související s účinky na μ -opioidní receptory v důsledku podání vyšších než terapeutických dávek). Při koncentracích dosud nevyvolávajících nežádoucí účinky u matky (NOAEL) byly již zjištěny účinky na postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Přípravek PALEXIA má být v těhotenství podáván 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 abstinční syndrom (NOWS). Novorozenecký opioidní abstinční syndrom může být život

ohrožující, není-li rozpoznán včas a včas léčen. Antidotum pro novorozence má být snadno dostupné.

První doba porodní a porod

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

Kojení

O vylučování tapentadolu do lidského mateřského mléka nejsou k dispozici žádné informace. Ze studie s potkaními mláďaty kojenými samicemi, kterým byl podán tapentadol, byl učiněn závěr, že tapentadol se vylučuje do mateřského mléka (viz bod 5.3). Nelze proto vyloučit riziko pro kojení. Přípravek PALEXIA se během kojení nemá podávat.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek PALEXIA může mít výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, protože může nepříznivě ovlivnit funkce centrálního nervového systému (viz bod 4.8). To musí být očekáváno 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 dospělých pacientů v placebem kontrolovaných studiích s přípravkem PALEXIA byly převážně mírné až středně závažné. Nejčastější nežádoucí účinky postihovaly gastrointestinální a centrální nervový systém (nauzea, zvracení, spavost, závrať a bolest hlavy). Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky patří sedace, respirační deprese a alergické reakce.

V tabulce níže jsou uvedeny nežádoucí účinky zjištěné v klinických studiích u dospělých s jinou lékovou formou s okamžitým uvolňováním tapentadolu (PALEXIA potahované tablety) a u dospělých po uvedení přípravku na trh. Jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a četnosti výskytu. Četnosti výskytu 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 lék *	
Poruchy metabolismu a výživy		snížení chuti k jídlu			

Psychiatrické poruchy		úzkost, stav zmatenosti, halucinace, poruchy spánku,	depresivní nálada, dezorientace, agitovanost, nervozita, neklid, euforická nálada	abnormální myšlení	delirium**
Poruchy nervového systému	závratě, spavost, bolest hlavy	třes	porucha pozornosti, porucha paměti, presynkopa, sedace, ataxie, dysartrie, hypestezie, parestezie, mimovolní svalové kontrakce	křeče, snížená úroveň vědomí, abnormální koordinace	
Poruchy oka			porucha zraku		
Srdeční poruchy			zvýšená srdeční frekvence, palpitace	snížená srdeční frekvence	
Cévní poruchy		zrudnutí	snížení krevního tlaku		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			respirační deprese, snížení saturace kyslíkem, dyspnoe		
Gastrointestinální poruchy	nauzea, zvracení	zácpa, průjem, dyspepsie, sucho v ústech	abdominální diskomfort	porucha vyprazdňování žaludku	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		pruritus, hyperhidróza,	urtikarie		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		svalové spazmy	pocity těžkosti		
Poruchy ledvin a močových cest			opožděný začátek močení, polakisurie		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		astenie, únava, pocity změny tělesné teploty	abstinenční příznaky, edém, abnormální pocity, pocity opilosti, podrážděnost (iritabilita), pocity uvolnění (relaxace)		
<p><i>*Po uvedení přípravku na trh byly vzácně hlášeny případy angioedému, anafylaxe a anafylaktického šoku.</i></p> <p><i>** U pacientů s dalšími rizikovými faktory, jako je onkologické onemocnění a pokročilý věk byly po uvedení na trh pozorovány případy deliria.</i></p>					

V klinických studiích u dospělých s jinou lékovou formou s okamžitým uvolňováním tapentadolu (PALEXIA potahované tablety) s expozicí až po dobu 90 dnů, byl po náhlém ukončení léčby prokázán malý výskyt abstinenčních příznaků, a pokud se objevily, byly obecně klasifikovány jako mírné. Lékaři nicméně mají být pozorní k projevům abstinenčních příznaků (viz bod 4.2) a při jejich výskytu pacienta adekvátně léčit.

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

Pediatrická populace

Očekává se, že četnost, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí a dospívajících užívajících přípravek PALEXIA budou stejné jako u dospělých. Nebyly zjištěny žádné nové problémy týkající se bezpečnosti z dokončených pediatrických studií akutní bolesti u žádné z věkových podskupin, které byly sledovány.

Nejsou k dispozici žádné údaje z klinických studií o abstinčních příznacích u dětí užívajících tapentadol ve formě perorálního roztoku; lékaři však mají být po opakovaném podání tapentadolu a jeho náhlém přerušení léčby pozorní k projevům abstinčních příznaků (viz bod 4.2).

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

4.9 Předávkování

Symptomy

Zkušenosti s předávkováním tapentadolem u člověka jsou velmi omezené. Předklinické údaje naznačují, že při intoxikaci tapentadolem lze očekávat podobné příznaky jako u jiných centrálně působících analgetik s působením na μ -opioidní receptory. V zásadě tyto příznaky podle klinického stavu zahrnují zejména miónu, zvracení, kardiovaskulární kolaps, poruchy vědomí až kóma, křeče a respirační depresi až zástavu dechu.

Léčba

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

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

O eliminaci neabsorbovaného přípravku ze zažívacího traktu dekontaminací aktivním uhlím nebo výplachem žaludku lze uvažovat do 2 hodin po požití. Před pokusem o gastrointestinální dekontaminaci má být věnována pozornost zajištění průchodnosti dýchacích cest.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

ATC kód: N02AX06.

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

Byla prokázána účinnost tapentadolu v předklinických modelech nociceptivní, neuropatické, viscerální a zánětlivé bolesti. Účinnost byla ověřena v klinických studiích u dospělých s jinou lékovou formou s okamžitým uvolňováním tapentadolu (potahovanými tabletami) u pacientů s nociceptivní bolestí včetně pooperační ortopedické a abdominální bolesti a chronické bolesti způsobené kyčelní nebo kolenní osteoartritidou. Analgetický účinek tapentadolu ve studiích u dospělých pacientů s nociceptivní bolestí byl obecně podobný účinku pozorovanému u srovnávaného silného opioidního přípravku.

Účinek na kardiovaskulární systém: Během podrobné studie intervalu QT u dospělých nebyl pozorován 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

Účinnost perorálního roztoku tapentadolu na pooperační bolesti po dobu až 72 hodin byla prokázána u dětí a dospívajících (věk mezi 2 roky a méně než 18 let).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Biologická dostupnost tapentadolu hodnocená dle C_{max} a AUC a všech dalších farmakokinetických parametrů byla po podání 100 mg tapentadolu ve formě perorálního roztoku podobná biologické dostupnosti po podání 100 mg tapentadolu ve formě potahovaných tablet (což je jiná perorální léková forma s okamžitým uvolňováním tapentadolu). Z tohoto důvodu jsou níže uvedené informace získané ze studií s potahovanými tabletami také relevantní pro perorální roztok.

Absorpce

Tapentadol je po perorálním podání přípravku PALEXIA rychle a kompletně absorbován. Průměrná absolutní biologická dostupnost po jednotlivé dávce (nalačno) je v důsledku rozsáhlého first-pass efektu přibližně 32 %. Maximální sérové koncentrace tapentadolu jsou pozorovány typicky asi 1,25 hodiny po podání potahovaných tablet. Nárůst hodnot C_{max} a AUC tapentadolu závislý na dávce byl pozorován po podání potahovaných tablet přesahujících rozmezí perorálních terapeutických dávek.

Studie opakovaných dávek (každých 6 hodin) s dávkovacím rozmezím 75 až 175 mg tapentadolu ve formě potahovaných tablet ukázaly míru akumulace 1,4 až 1,7 u původní léčivé látky a 1,7 až 2,0 u hlavního metabolitu tapentadol-O-glukuronidu, která je dána především dávkovacím intervalem a zdánlivým poločasem tapentadolu a jeho metabolitu. Koncentrace tapentadolu v séru dosáhne rovnovážného stavu druhý den léčby.

Vliv stravy

Po podání potahovaných tablet po vysoce kalorické snídani s vysokým obsahem tuků se AUC a C_{max} zvýšily o 25 %, resp. 16 %. Za těchto podmínek došlo k prodloužení v dosažení maximální plazmatické koncentrace o 1,5 hodiny.

Podle údajů o účinnosti získaných při časném hodnocení během klinických hodnocení fáze II/III se zdá, že vliv stravy není klinicky relevantní. Přípravek PALEXIA lze podávat nezávisle na jídle.

Distribuce

Tapentadol je v organismu rozsáhle distribuován. Distribuční objem tapentadolu po intravenózním podání je 540 ± 98 l.

Vazba na sérové proteiny je nízká a tvoří přibližně 20 %, váže se zejména na albumin.

Biotransformace

Je metabolizováno asi 97 % původní látky. Hlavní cesta biotransformace 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 % sulfátů tapentadolu).

Nejdůležitější enzym účastnící se glukuronidace je uridindifosfát glukuronosyltransferáza (UGT), zejména její izofomy UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7. Celkem 3 % léčivé látky jsou vyloučena

močí v nezměněné podobě. Tapentadol je navíc metabolizován pomocí CYP2C9 a CYP2C19 na N-desmethyltapentadol (13 %) a pomocí CYP2D6 na hydroxytapentadol (2 %), které jsou dále metabolizovány konjugací. Metabolismus léčivé látky prostřednictvím cytochromu P450 má proto menší význam než glukuronidace.

Žádný z metabolitů nemá analgetický účinek.

Eliminace

Tapentadol a jeho metabolity jsou vylučovány téměř výhradně ledvinami (99 %). Celková clearance po intravenózním podání je 1530 ± 177 ml/min.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

U pacientů s různým stupněm 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 mírnou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin je AUC tapentadol-O-glukuronidu 1,5násobně, resp. 2,5násobně a 5,5násobně vyšší než u pacientů s normální funkcí ledvin.

Porucha funkce jater

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

Farmakokinetické interakce

Tapentadol je metabolizován hlavně glukuronidací a pouze malé množství je metabolizováno oxidací.

Protože glukuronidace je systém s vysokou kapacitou/nízkou afinitou, který není snadno nasycen ani při onemocnění, a protože terapeutické koncentrace léčivých látek jsou navíc obecně mnohem nižší než koncentrace nutné pro potenciální inhibici glukuronidace, jakékoli klinicky relevantní interakce vyvolané glukuronidací nejsou pravděpodobné. V klinických studiích interakcí léků byl hodnocen případný vliv paracetamolu, naproxenu, kyseliny acetylsalicylové a probenecidu na glukuronidaci tapentadolu. V klinických studiích s naproxenem (500 mg dvakrát denně 2 dny) a probenecidem (500 mg dvakrát denně 2 dny) se prokázalo zvýšení AUC tapentadolu o 17 %, resp. 57 %. V těchto klinických studiích nebyly celkově pozorovány žádné klinicky relevantní účinky na sérové koncentrace tapentadolu.

Studie interakcí tapentadolu s metoklopramidem a omeprazolem dále hodnotily případný vliv těchto léčivých látek na absorpci tapentadolu. Ani při těchto klinických studiích nebyly zjištěny žádné klinicky relevantní účinky na sérové koncentrace tapentadolu.

Studie *in vitro* neodhalily žádný potenciál tapentadolu inhibovat nebo indukovat enzymy cytochromu P450. Klinicky relevantní interakce zprostředkované systémem cytochromu P450 jsou proto nepravděpodobné.

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

Pediatrická populace

Absorpce

U pediatrické populace byly maximální sérové koncentrace pozorovány v podobném čase jako u dospělých, bez změn souvisejících s věkem.

Studie opakovaného podávání přípravku PALEXIA s dávkou podávanou každé 4 hodiny podle doporučení pro dávkování (viz bod 4.2) dětem ve věku od 2 let do méně než 7 let ukázala sérové koncentrace tapentadolu v rozmezí koncentrací pozorovaných u dospělých subjektů. Pozorované koncentrace tapentadolu byly rovněž v rozmezí koncentrací předpovězených modelem populační farmakokinetiky (popPK) založeným na údajích o PK jednorázové dávky, což potvrzuje lineární a předvídatelnou PK tapentadolu. Akumulace u pediatrických subjektů (akumulační poměr 1,7 pro tapentadol) byla v rozmezí pozorovaném u dospělých.

Vliv stravy

U dětí a dospívajících nebyly provedeny speciální studie vlivu stravy na účinek. Ve studii fáze III prováděné u dětí a dospívajících byl perorální roztok tapentadolu podáván bez ohledu na příjem potravy.

Na základě údajů o účinnosti získaných během fáze III studie u dětí a dospívajících se nezdá, že by byl vliv stravy klinicky významný. Přípravek PALEXIA lze podávat nezávisle na jídle.

Distribuce

Distribuční objem s ohledem na věkovou skupinu u dětí po perorálním podání tapentadolu a odvozený z analýzy popPK je uveden v následující tabulce:

Věková skupina	Zdánlivý distribuční objem (V/F) po perorálním podání (l) Průměr ± SD
12 až méně než 18 let věku	958 ± 241
6 až méně než 12 let věku	545 ± 148
2 roky až méně než 6 let věku	286 ± 78

Parametry jsou založené na finálním pediatrickém modelu popPK tapentadolu

Biotransformace

U dětí starších 5 měsíců je metabolismus tapentadolu rozsáhlý.

Eliminace

Pediatrická clearance tapentadolu po perorálním podání a odvozená z analýzy popPK pro různé věkové skupiny je uvedena v tabulce níže.

Věková skupina	Zdánlivá clearance tapentadolu (CL/F) po perorálním podání (l/h) Průměr ± SD
12 až méně než 18 let věku	217 ± 45
6 až méně než 12 let věku	148 ± 42
2 roky až méně než 6 let věku	79 ± 20

Parametry jsou založené na finálním pediatrickém modelu popPK tapentadolu

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin a jater

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

Farmakokinetické interakce

U dětí a dospívajících nebyly provedeny specializované studie lékových interakcí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Amesův test neprokázal genotoxicitu tapentadolu pro bakterie. Při testech chromozomální aberace *in vitro* byly pozorovány nejednoznačné výsledky. Při opakovaném vyšetření byly ale výsledky jednoznačně negativní. Podle dvou výstupů, kterými byly chromozomální aberace a neplánovaná

syntéza DNA, testovaných do maximální tolerované dávky, nebyl tapentadol genotoxický *in vivo*. Dlouhodobé studie na zvířatech neprokázaly možné kancerogenní riziko relevantní pro člověka. Tapentadol neměl žádný vliv na fertilitu samců nebo samic potkanů. U vysoké dávky byla však snížena míra přežití *in utero*. Není známo, zda k tomu došlo prostřednictvím samce, nebo samice. Tapentadol neprokázal žádné teratogenní účinky u potkanů a králíků po intravenózní a subkutánní expozici. Po podání dávek vedoucích k nadměrné farmakologii byl však pozorován opožděný vývoj a embryotoxicita (nežádoucí účinky na CNS související s účinky na μ -opioidní receptory v důsledku podání vyšších než terapeutických dávek). U potkanů bylo pozorováno snížení míry přežití *in utero* po intravenózním podání. Tapentadol vyvolal zvýšení mortality mláďat F1 generace u potkanů po přímé expozici prostřednictvím mléka mezi 1. a 4. dnem po porodu již v dávkách, které nevyvolaly toxicitu u matky. Nebyly pozorovány žádné účinky na neurologicko-behaviorální parametry.

Vylučování do mateřského mléka bylo sledováno u potkaních mláďat kojených samicemi, které dostávaly 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 postnatálního dne 6 do 90. dne, který pokrýval období vývoje odpovídající ranému dětství, dětství a dospívání u člověka. Během prvních 3 dnů léčby byla pozorována numericky vyšší incidence mortality při dávkách ≥ 25 mg/kg/den s plazmatickou expozicí tapentadolu při LOAEL srovnatelnou s předpokládanou klinickou plazmatickou expozicí u dětí. Tapentadol byl dobře snášen u mláďat starších než 10 dnů. Nebyly pozorovány žádné klinické známky související s léčbou, účinky na tělesnou hmotnost, spotřebu potravin, vývoj před odstavením nebo reprodukční vývoj, růst dlouhých kostí, motorickou aktivitu, chování nebo učení a paměť. Hmotnosti orgánů a makroskopické nebo mikroskopické hodnocení neprokázaly žádné změny související s léčbou. Tapentadol neovlivnil parametry pohlavního vývoje, páření nebo březosti u léčených zvířat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Natrium-benzoát (E 211)
Monohydrát kyseliny citronové
Sukralosa (E955)
Malinové aroma obsahující propylenglykol (E1520)
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

Po prvním otevření lahvičky nesmí být roztok používán déle než 6 týdnů.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Neotevřený přípravek: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.
Po prvním otevření: Uchovávejte ve vzpřímené poloze.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvičky zapečetěné Al folií a s HDPE/PP dětským bezpečnostním uzávěrem.

Lahvičky s perorálním roztokem jsou dodávány s dávkovací pipetou s připojeným adaptérem. Stupnice 5ml dávkovací pipety je kalibrovaná po 0,1 ml. Pravá stupnice navíc ukazuje jednotlivé dávky pro dospělé.
100ml a 200ml lahvičky

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

Pro další zacházení viz bod 4.2.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Grünenthal GmbH
Zieglerstr. 6
52078 Aachen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

PALEXIA 20 mg/ml perorální roztok: 65/010/13-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16.1.2013

Datum posledního prodloužení registrace: 30.6.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 7. 2024