

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PALEXIA 50 mg potahované tablety  
PALEXIA 75 mg potahované tablety  
PALEXIA 100 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje tapentadoli hydrochloridum 58,24 mg, což odpovídá tapentadolum 50 mg.

Jedna potahovaná tableta obsahuje tapentadoli hydrochloridum 87,36 mg, což odpovídá tapentadolum 75 mg.

Jedna potahovaná tableta obsahuje tapentadoli hydrochloridum 116,48 mg, což odpovídá tapentadolum 100 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

PALEXIA 50 mg obsahuje 24,7 mg laktosy.

PALEXIA 75 mg obsahuje 37,1 mg laktosy.

PALEXIA 100 mg obsahuje 49,5 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

[50 mg]: bílé, kulaté potahované tablety o průměru 7 mm, označené logem společnosti Grünenthal na jedné straně a „H6“ na druhé straně.

[75 mg]: světležluté, kulaté potahované tablety o průměru 8 mm, označené logem společnosti Grünenthal na jedné straně a „H7“ na druhé straně.

[100 mg]: světlorůžové, kulaté potahované tablety o průměru 9 mm, označené logem společnosti Grünenthal na jedné straně a „H8“ na druhé straně.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek PALEXIA je určen k úlevě od středně silné až silné akutní bolesti u dospělých, kterou adekvátně tlumí pouze opioidní analgetika.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

*Cíle léčby a ukončení léčby*

Před zahájením léčby přípravkem PALEXIA má být s pacientem v souladu s pokyny pro léčbu bolesti dohodnuta strategie léčby, včetně délky léčby a cílů léčby a plánu na ukončení léčby. Během léčby má být lékař v častém kontaktu s pacientem, aby mohl vyhodnotit potřebu další léčby, zvážit její ukončení a v případě potřeby upravit dávkování. Pokud pacient již léčbu přípravkem PALEXIA nepotřebuje,

může být prospěšné snižovat dávku postupně, aby se předešlo abstinenčním příznakům. Není-li dosaženo dostatečné kontroly bolesti, má se zvážit možnost hyperalgie, tolerance a progresu základního onemocnění (viz bod 4.4).

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

Doporučená zahajovací dávka je jedna 50 mg potahovaná tableta tapentadolu po 4 až 6 hodinách. V závislosti na intenzitě bolesti a předchozí zkušenosti 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 ošetřujícího 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 nebyly hodnoceny, a proto se nedoporučují.

#### *Délka léčby*

Potahované tablety jsou určeny k léčbě akutní bolesti.

Jestliže se předpokládá nebo je nutná dlouhodobější léčba a pokud je podáváním přípravku PALEXIA potahované tablety dosaženo účinné analgie bez výskytu netolerovatelných nežádoucích účinků, má být zvážen případný převod pacienta na léčbu pomocí přípravku PALEXIA retard tablety s prodlouženým uvolňováním.

Pokračování podávání tapentadolu musí být pravidelně vyhodnocováno stejně jako u každé symptomatické léčby.

Přípravek PALEXIA se nemá užívat déle, než je nutné.

#### *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 PALEXIA klinicky hodnocena, proto se použití u této skupiny pacientů nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

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

Přípravek PALEXIA má být u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater podáván s opatrností. Léčba těchto pacientů má být zahájena nejnižší možnou dávkou, tj. jedna 50 mg potahovaná tableta tapentadolu nejvýše jednou za 8 hodin. Na počátku léčby se nedoporučuje vyšší denní dávka než jedna 150 mg potahovaná tableta 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 klinicky hodnocen, proto se použití u této skupiny pacientů nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

#### *Starší pacienti (od 65 let)*

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

#### *Pediatrickí pacienti*

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

#### Způsob podání

Přípravek PALEXIA je určen pro perorální podání.

Tableta se užívá vcelku s dostatečným množstvím tekutiny. Přípravek PALEXIA lze užívat nezávisle na jídle.

### 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 léky s agonistickým působením na  $\mu$ -opioidních receptorech, tj. u pacientů se závažným útlumem dýchání (v podmínkách, kdy není možné monitorování pacientů nebo chybí resuscitační vybavení) a u pacientů s akutním nebo těžkým bronchiálním astmatem nebo hyperkapnií
- u kteréhokoli pacienta s manifestním nebo suspektním paralytickým ileem
- u pacientů s akutní intoxikací alkoholem, hypnotiky, centrálně působícími analgetiky nebo psychotropními léky (viz bod 4.5).

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

*Tolerance a porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)*

Při opakovaném podávání opioidů, jako je přípravek PALEXIA, se může vyvinout tolerance, fyzická a psychická závislost a porucha z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). Riziko vzniku OUD může zvýšit vyšší dávka a delší doba léčby opioidy. Zneužívání nebo úmyslné nesprávné používání opioidů 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 porucha osobnosti) je zvýšené riziko vývoje OUD.

Před zahájením léčby přípravkem PALEXIA a během léčby je třeba se s pacientem dohodnout na cílech léčby a plánu ukončení léčby (viz bod 4.2). Před léčbou a v jejím průběhu má být pacient rovněž informován o rizicích a známkách OUD. Pokud se tyto známky objeví, pacienti mají být poučeni, že se musí obrátit na svého lékaře.

U pacientů bude třeba sledovat náznaky chování s cílem získat léčivý přípravek (např. předčasné žádosti o opakované předepsání). To zahrnuje i kontrolu současně užívaných opioidů a psychoaktivních léčiv (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů se známkami a příznaky OUD je třeba zvážit konzultaci s odborníkem na 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 útlum*

Při vysokých dávkách nebo u pacientů citlivých na agonisty  $\mu$ -opioidních receptorů může přípravek PALEXIA vyvolat respirační útlum závislý 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 útlum, musí být léčen stejně jako jakýkoli jiný respirační útlum vyvolaný agonisty  $\mu$ -opioidních receptorů (viz bod 4.9).

### *Úrazy hlavy a zvýšený nitrolební tlak*

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

### *Epileptické záchvaty*

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

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

### *Zvláštní populace*

#### *Porucha funkce ledvin*

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

#### *Použití při onemocnění pankreatu/biliárního traktu*

Léky působící jako agonisté  $\mu$ -opioidních receptorů mohou vyvolat spasmus Oddiho sfinkteru.

U pacientů s onemocněním biliárního traktu 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 hypoxemie. Použití opioidů zvyšuje riziko CSA úměrně dávce. U pacientů, u nichž se vyskytne CSA, zvažte snížení celkové dávky opioidů.

#### *Směšení agonisté/antagonisté opioidních receptorů*

Při podávání přípravku PALEXIA spolu se smíšenými agonisty/antagonisty opioidních receptorů (např. pentazocin, nalbufin) nebo parciálními agonisty opioidních  $\mu$ -receptorů (např. buprenorfin) je třeba postupovat s opatrností. Pacienti, kterým je dlouhodobě podáván buprenorfin k léčbě závislosti na opioidech, mají být v případě, že je u nich z důvodu léčby akutní bolesti nutné zahájit podávání plných agonistů  $\mu$ -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, např. respiračního útlumu.

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

Přípravek PALEXIA potahované tablety obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## 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 pregabalin) zvyšuje riziko předávkování opioidy, respirační deprese a úmrtí.

*Smíšení agonisté/antagonisté opioidních receptorů*

Při podávání přípravku PALEXIA spolu se smíšenými agonisty/antagonisty opioidních receptorů (např. pentazocin, nalbufin) nebo parciálními agonisty opioidních  $\mu$ -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 norepinefrinu (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 serotonergními léčivými přípravky, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) a tricyklická antidepresiva.

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

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

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

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

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

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

Současné podávání přípravku PALEXIA s anticholinergiky nebo přípravky s anticholinergní aktivitou (např. tricyklická antidepresiva, antihistaminika, antipsychotika, myorelaxancia, antiparkinsonika) může vést ke zvýšení anticholinergních nežádoucích účinků.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### *Těhotenství*

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

### *První doba porodní a porod*

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

### *Kojení*

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

### *Fertilita*

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

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

## **4.8 Nežádoucí účinky**

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

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

<b>NEZADOUCI UCINKY</b>					
<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Četnost</b>				
	<b>velmi časté</b>	<b>časté</b>	<b>méně časté</b>	<b>vzácné</b>	<b>není známo</b>
<b>Poruchy imunitního systému</b>				hypersenzitivita na léčivo*	

<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		snížení chuti k jídlu			
<b>Psychiatrické poruchy</b>		úzkost, stavy zmatenosti, halucinace, poruchy spánku, abnormální sny	depresivní nálada, dezorientace, agitovanost, nervozita, neklid, euforická nálada, léková závislost	abnormální myšlení	delirium**
<b>Poruchy nervového systému</b>	závratě, spavost, bolesti hlavy	třes	poruchy pozornosti, poruchy paměti, presynkopa, sedace, ataxie, dysartrie, hypoestezie, parestezie, mimovolní svalové kontrakce	křeče, snížený stupeň vědomí, abnormální koordinace	
<b>Poruchy oka</b>			poruchy vidění		
<b>Srdeční poruchy</b>			zvýšení srdeční frekvence, palpitace	snížení srdeční frekvence	
<b>Cévní poruchy</b>		návaly horka	snížení krevního tlaku		
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>			respirační útlum, snížení saturace kyslíkem, dyspnoe		
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	nauzea, zvracení	zácpa, průjem, dyspepsie, sucho v ústech	abdominální diskomfort	porucha vyprazdňování žaludku	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>		pruritus, hyperhidróza, vyrážka	urtikarie		
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>		svalové spazmy	pocity těžkosti		
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>			opožděný začátek močení, polakisurie		
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		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 s přípravkem PALEXIA 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 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.

### *Léková závislost*

Opakované užívání přípravku PALEXIA, a to i v terapeutických dávkách, může vést k lékové závislosti. Riziko vzniku lékové závislosti se může lišit v závislosti na individuálních rizikových faktorech pacienta, dávkování a délce léčby opioidy (viz bod 4.4).

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

### *Symptomy*

Zkušenosti s předávkováním tapentadolem u člověka jsou omezené. Z předklinických údajů lze usuzovat, že při intoxikaci tapentadolem lze očekávat stejné příznaky jako u jiných centrálně působících analgetik s působením na  $\mu$ -opioidní receptory. V zásadě mezi tyto příznaky patří, s odkazem na klinické prostředí, zejména míoza, zvracení, kardiovaskulární kolaps, poruchy vědomí až kóma, epileptické záchvaty a respirační deprese až zástava dýchání, která může být fatální.

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

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: analgetika; opioidní analgetika; jiná opioidní analgetika.  
ATC kód: N02AX06.

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

Byla prokázána účinnost tapentadolu v předklinických modelech nociceptivní, neuropatické, viscerální a zánětlivé bolesti. Účinnost byla ověřena v klinických studiích s potahovanými tabletami tapentadolu

u pacientů s nociceptivní bolestí včetně pooperační ortopedické a abdominální bolesti a chronické bolesti způsobené kyčelní nebo kolenní osteoartrózou. Analgetický účinek tapentadolu ve studiích u pacientů s nociceptivní bolestí byl obecně podobný účinku zjištěnému u srovnávaného silného opioidního přípravku.

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

#### *Pediatrická populace*

Evropská agentura pro léčivé přípravky odložila povinnost předložit výsledky studií s přípravkem PALEXIA pro všechny podskupiny pediatrické populace se středně závažnou až závažnou akutní bolestí (viz bod 4.2 Pediatrickí pacienti).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### *Absorpce*

Tapentadol je po perorálním podání přípravku PALEXIA rychle a kompletně absorbován. Průměrná 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 zjištěným 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 velkým 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 užívat nezávisle na jídle.

### *Distribuce*

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

Žádný z metabolitů nemá analgetický účinek.

### *Eliminace*

Tapentadol a jeho metabolity jsou vylučovány téměř výhradně ledvinami (99 %). Celková clearance po intravenózním podání je  $1530 \pm 177$  ml/min. Terminální poločas po perorálním podání je průměrně 4 hodiny.

### *Zvláštní skupiny pacientů*

#### *Starší pacienti*

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

#### *Porucha funkce ledvin*

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

#### *Porucha funkce jater*

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

#### *Farmakokinetické interakce*

Tapentadol je metabolizován hlavně glukuronidací a pouze malé množství je metabolizováno oxidací. Glukuronidace je proces s vysokou kapacitou / nízkou afinitou, které není dosaženo ani při nemoci, a terapeutické koncentrace léčiv jsou navíc obecně mnohem nižší než koncentrace potenciálně nutné pro inhibici glukuronidace, takže klinicky relevantní interakce vyvolané glukuronidací nejsou pravděpodobné. V klinických farmakokinetických studiích interakcí léčiv byl hodnocen případný vliv paracetamolu, naproxenu, kyseliny acetylsalicylové a probenecidu na glukuronidaci tapentadolu. V klinických studiích s naproxenem (500 mg dvakrát denně 2 dny) a probenecidem (500 mg dvakrát denně 2 dny) se prokázalo zvýšení AUC tapentadolu o 17 %, resp. 57 %. Při těchto klinických studiích nebyly celkově zjištěny žádné klinicky relevantní účinky na sérové koncentrace tapentadolu. Studie interakcí tapentadolu s metoklopramidem a omeprazolem dále hodnotily případný vliv těchto léčivých látek na absorpci tapentadolu. Ani při těchto klinických studiích nebyly zjištěny žádné klinicky relevantní účinky na sérové koncentrace tapentadolu. Studie *in vitro* neodhalily žádný potenciál tapentadolu inhibovat nebo indukovat enzymy cytochromu P450. Klinicky relevantní interakce zprostředkované systémem cytochromu P450 jsou proto nepravděpodobné.

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

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

Tapentadol neměl žádný vliv na fertilitu samců nebo samic potkanů. U vysoké dávky byla však snížena míra přežití *in utero*. Není známo, zda k tomu došlo prostřednictvím samce, nebo samice. U tapentadolu nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky na potkany a králíky po intravenózní a subkutánní expozici. Byl však pozorován opožděný vývoj a embryotoxicita po podání dávek vedoucích k nadměrné farmakologii (nežádoucí účinky na CNS v důsledku podání vyšších než terapeutických dávek a jejich účinků na opioidní  $\mu$ -receptory v CNS). U potkanů bylo pozorováno snížení míry přežití *in utero* po intravenózní dávce. Tapentadol vyvolal zvýšení mortality mláďat F<sub>1</sub> u potkanů po přímé expozici prostřednictvím mléka mezi 1. a 4. dnem po porodu již v případě dávek,

kteře nevyvolaly toxicitu u matky. Nebyly pozorovány řádné účinky na neurologicko-behaviorální parametry.

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

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

[50 mg]:

Jádro tablety:

mikrokryštalická celuloza

monohydrát laktosy

sodná sůl kroskarmelosy

povidon K30

magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

polyvinylalkohol

oxid titaničitý (E 171)

makrogol 3350

mastek

[75 mg]:

Jádro tablety:

mikrokryštalická celuloza

monohydrát laktosy

sodná sůl kroskarmelosy

povidon K30

magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

polyvinylalkohol

oxid titaničitý (E 171)

makrogol 3350

mastek

řlutý oxid řelezitý (E 172)

červený oxid řelezitý (E 172)

[100 mg]:

Jádro tablety:

mikrokryštalická celuloza

monohydrát laktosy

sodná sůl kroskarmelosy

povidon K30

magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

polyvinylalkohol

oxid titaničitý (E 171)

makrogol 3350

mastek

řlutý oxid řelezitý (E 172)

červený oxid řelezitý (E 172)

černý oxid železitý (E 172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PVdC/Al blistry

Balení obsahující 5, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 potahovaných tablet.

PVC/PVdC/Al perforované blistry

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Grünenthal GmbH

Zieglerstr. 6

52078 Aachen

Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

PALEXIA 50 mg potahované tablety: 65/008/11-C

PALEXIA 75 mg potahované tablety: 65/009/11-C

PALEXIA 100 mg potahované tablety: 65/010/11-C

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

Datum první registrace: 12. 1. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 30. 6. 2015

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

3. 11. 2025