

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

PALEXIA 20 mg/ml oralna otopina

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml oralne otopine sadrži 20 mg tapentadola (u obliku tapentadolklorida)

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

PALEXIA 20 mg/ml oralna otopina sadrži propilenglikol, natrijev benzoat i natrij.

Vidjeti dio 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina

Bistra, bezbojna otopina

pH 3,5 do 4,5

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

PALEXIA 20 mg/ml oralna otopina indicirana je za ublažavanje umjerene do jake akutne boli u djece i adolescenata starijih od 2 godine i tjelesne težine veće od 16 kg te u odraslih koja se može odgovarajuće ublažiti samo opioidnim analgeticima.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Uporaba PALEXIA oralne otopine u djece ograničena je na bolničku primjenu gdje je dostupna odgovarajuća oprema za respiratornu potporu.

#### Ciljevi liječenja i prekid liječenja

Prije početka liječenja lijekom PALEXIA potrebno je s bolesnikom dogovoriti strategiju liječenja, uključujući trajanje liječenja i ciljeve liječenja te plan završetka liječenja, u skladu sa smjernicama za liječenje boli. Tijekom liječenja potreban je čest kontakt između liječnika i bolesnika kako bi se procijenila potreba za nastavkom liječenja, razmotrio prekid liječenja i prilagodilo doziranje ako je potrebno. Kad bolesniku više nije potrebna terapija lijekom PALEXIA, može biti preporučljivo postupno smanjivati dozu kako bi se spriječili simptomi ustezanja. U nedostatku odgovarajuće kontrole boli, potrebno je razmotriti moguću pojavu hiperalgezije, tolerancije i progresije osnovne bolesti (vidjeti dio 4.4).

Režim doziranja treba individualno prilagoditi prema intenzitetu boli koja se liječi, prethodnom iskustvu s liječenjem te prema mogućnosti praćenja bolesnika.

#### Odrasli

Bolesnici trebaju započeti liječenje s jednokratnim dozama od 50 mg tapentadola u obliku oralne otopine koja se primjenjuje svaka 4 do 6 sati. Mogu biti potrebne veće početne doze, što ovisi o intenzitetu boli i prethodnoj anamnezi potrebe bolesnika za analgeticima.

Prvoga dana doziranja, ako se ne postigne kontrola boli, može se uzeti dodatna doza već jedan sat nakon početne doze. Dozu potom treba pojedinačno titrirati do koncentracije koja, pod pažljivim praćenjem liječnika koji propisuje lijek, osigurava adekvatnu analgeziju, a nuspojave svodi na najmanju moguću mjeru.

Ukupne dnevne doze veće od 700 mg tapentadola prvoga dana liječenja, te dnevne doze održavanja veće od 600 mg tapentadola nisu ispitane pa se zbog toga ne preporučuju.

Tablica za izračun PALEXIA **20 mg/ml** oralne otopine:

Propisana jednokratna doza tapentadola	Volumen (ml) koji treba primijeniti
25 mg	1,25 ml
50 mg	2,5 ml
75 mg	3,75 ml
100 mg	5 ml

#### *Trajanje liječenja*

Oralna otopina je namijenjena za stanja akutne boli. Ako se u odraslih bolesnika predviđa dugotrajno liječenje ili ono postane nužno, a postignuto je učinkovito ublažavanje boli uz odsustvo nepodnošljivih štetnih događaja s PALEXIA oralnom otopinom, treba razmisliti o mogućnosti prelaska bolesnika na terapiju s PALEXIA retard tabletama s produljenim oslobađanjem. Kao i u slučaju svakog simptomatskog liječenja, kontinuirana se uporaba tapentadola mora redovito procijeniti.

PALEXIA se ne smije primjenjivati dulje nego što je to potrebno.

#### *Posebne populacije*

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

PALEXIA nije ispitana u kontroliranim ispitivanjima djelotvornosti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, stoga se ne preporučuje uporaba u toj populaciji (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

##### *Oštećenje funkcije jetre*

U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

Lijek PALEXIA treba oprezno upotrebljavati u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. U tih bolesnika liječenje je potrebno započeti s 25 mg tapentadola u obliku oralne otopine, a lijek se ne smije davati češće od jedanput svakih 8 sati. Na početku terapije ne preporučuje se dnevna doza veća od 150 mg tapentadola. Daljnje liječenje treba omogućiti održavanje analgezije uz prihvatljivu podnošljivost, što se mora postići bilo skraćivanjem bilo produžavanjem intervala doziranja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). PALEXIA nije ispitana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, stoga se ne preporučuje uporaba u te populacije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

##### *Stariji bolesnici (osobe u dobi od 65 godina i stariji)*

Općenito, u starijih bolesnika nije potrebno prilagođavati dozu. No, obzirom da je u starijih bolesnika veća vjerojatnost da imaju smanjenu funkciju bubrega i jetre, potrebno je paziti da se doza odabere prema preporukama (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

##### *Pedijatrijska populacija*

Preporučena doza za djecu ovisi o dobi i tjelesnoj težini:

Za djecu i adolescente od 2 do 18 godina starosti preporučena pojedinačna doza je 1,25 mg po kilogramu tjelesne težine, svaka 4 sata.

Maksimalna dnevna doza je 7,5 mg po kilogramu tjelesne težine ( $\cong$  6 x pojedinačna doza). Maksimalna doza za djecu i adolescente s visokim indeksom tjelesne mase (BMI) ne smije prijeći izračunatu maksimalnu dozu za tjelesnu težinu pri 97,5-oj percentili za danu dob. S vremenom se može razmotriti smanjenje doze kako akutna bol prolazi.

Preporučene doze za djecu tjelesne težine veće od 16 kg (PALEXIA 20 mg/ml oralna otopina):

<b>2 godine do manje od 18 godina</b>			
<b>Tjelesna težina veća od 16 kg</b>			
<b>1,25 mg/kg svaka 4 sata</b>			
<b>PALEXIA 20 mg/ml oralna otopina (doziranje s priloženom pipetom od 5 ml)</b>			
kg (tjelesna težina)	ml (volumen doze)	kg (tjelesna težina)	ml (volumen doze)
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	$\geq$ 80,0	5,0
48,0 - 49,5	3,0		

Zbog visokog sadržaja tapentadola, PALEXIA 20 mg/ml oralna otopina ne preporučuje se za primjenu u djece tjelesne težine od 16 kg ili manje.

Sigurnost i djelotvornost lijeka PALEXIA oralna otopina u djece mlađe od 2 godine nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1 i 5.2 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju u djece mlađe od 2 godine.

#### *Trajanje liječenja*

Oralna otopina je namijenjena za stanja akutne boli. Kao i u slučaju svakog simptomatskog liječenja, kontinuirana se uporaba tapentadola dulja od 3 dana mora redovito procijeniti. PALEXIA se ne smije primjenjivati dulje nego što je to potrebno.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

PALEXIA nije ispitana u djece i adolescenata s oštećenjem funkcije bubrega, stoga se ne preporučuje uporaba u toj populaciji (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

PALEXIA nije ispitana u djece i adolescenata s oštećenjem funkcije jetre, stoga se ne preporučuje uporaba u toj populaciji (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### Način primjene

PALEXIA oralna otopina namijenjena je za primjenu kroz usta.

PALEXIA oralna otopina se može uzimati s hranom ili bez nje.

PALEXIA oralna otopina može se uzimati nerazrijeđena ili razrijeđena u vodi ili bilo kojem bezalkoholnom piću. U pakiranju je pipeta za doziranje s priloženim nastavkom koja se treba koristiti za uzimanje točne količine (volumena) iz bočice koja odgovara propisanoj dozi tapentadola.

PALEXIA oralna otopina se može koristiti putem nazogastrične sonde od poliuretana, silikona ili polivinilklorida (ovi materijali su ispitani i nisu pokazali nikakve interakcije ili razgradnju tapentadola).

### **4.3 Kontraindikacije**

PALEXIA je kontraindicirana

- u bolesnika s preosjetljivošću na tapentadol ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- u situacijama kada su kontraindicirane djelatne tvari s aktivnošću agonista  $\mu$ -opioidnih receptora, odnosno u bolesnika sa značajnom respiracijskom depresijom (u nekontroliranim uvjetima, ili u odsutnosti opreme za oživljavanje) te u bolesnika s akutnom ili teškom bronhalnom astmom ili hiperkapnijom
- u svakog bolesnika koji ima, ili za kojeg se sumnja da ima paralitički ileus
- u bolesnika s akutnom intoksikacijom alkoholom, hipnoticima, analgeticima centralnog djelovanja ili psihotropnim djelatnim tvarima (vidjeti dio 4.5).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### *Tolerancija i poremećaj uporabe opioida (zlouporaba i ovisnost)*

Tolerancija, fizička i psihička ovisnost te poremećaj uporabe opioida (engl. *opioid use disorder*, OUD) mogu se razviti nakon ponavljane primjene opioida kao što je PALEXIA. Viša doza i dulje trajanje liječenja opioidom mogu povećati rizik od razvoja OUD-a. Zlouporaba ili namjerna pogrešna uporaba opioida može dovesti dopredeziranja i/ili smrt.

Rizik od razvoja OUD-a povećan je u bolesnika s osobnom ili obiteljskom anamnezom (roditelji ili braća i sestre) poremećaja uporabe psihoaktivnih tvari (uključujući poremećaj povezan s uzimanjem alkohola), u trenutačnih korisnika duhana ili u bolesnika s osobnom anamnezom drugih poremećaja mentalnog zdravlja (npr. velika depresija, anksioznost i poremećaji osobnosti).

Prije početka liječenja lijekom PALEXIA i tijekom liječenja potrebno je s bolesnikom dogovoriti ciljeve liječenja i plan završetka liječenja (vidjeti dio 4.2). Također, prije i tijekom liječenja bolesnika je potrebno upoznati s rizicima i znakovima OUD-a. Bolesnicima je potrebno savjetovati da se u slučaju pojave tih znakova obrate svojem liječniku.

Bolesnike je potrebno pratiti radi mogućih znakova ponašanja povezanog s traženjem lijeka (npr. preuranjeni zahtjevi za novim izdavanjem lijeka). To uključuje provjeru istodobno uzimanih opioida i psihoaktivnih lijekova (kao što su benzodiazepini). Za bolesnike sa znakovima i simptomima OUD-a, potrebno je razmotriti savjetovanje sa specijalistom za ovisnosti.

#### *Rizici od istodobne primjene sedativnih lijekova poput benzodiazepina ili srodnih lijekova*

Istodobna primjena lijeka PALEXIA i sedativnih lijekova poput benzodiazepina ili srodnih lijekova može rezultirati sedacijom, respiratornom depresijom, komom i smrću. Zbog tih rizika, istodobno propisivanje s takvim sedativnim lijekovima treba biti rezervirano za bolesnike kod kojih nisu moguće alternativne mogućnosti liječenja. Ako je donesena odluka o istodobnom propisivanju lijeka PALEXIA sa sedativnim lijekovima, treba razmotriti smanjenje doze jednog ili obaju lijekova, a trajanje istodobnog liječenja treba biti što je kraće moguće.

Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog pojave znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom pogledu strogo se preporučuje informirati bolesnike i njihove negovatelje kako bi bili svjesni tih simptoma (vidjeti dio 4.5).

#### *Respiracijska depresija*

PALEXIA može u visokim dozama ili u bolesnika koji su osjetljivi na agoniste  $\mu$ -opioidnih receptora, izazvati respiracijsku depresiju koja je povezana s dozom. Zbog toga bolesnicima s oštećenim respiracijskim funkcijama treba oprezno davati lijek PALEXIA. Potrebno je razmisliti o drugim analgeticima koji nisu agonisti  $\mu$ -opioidnih receptora, a lijek PALEXIA koristiti u tih bolesnika samo pod pažljivim nadzorom liječnika, te u najnižoj učinkovitoj dozi. Ako nastupi respiracijska depresija, treba ju liječiti kao bilo koji oblik respiracijske depresije koja je inducirana nekim agonistom  $\mu$ -opioidnih receptora (vidjeti dio 4.9).

#### *Ozljeda glave i povišeni intrakranijalni tlak*

PALEXIA se ne treba koristiti u bolesnika koji mogu biti osobito osjetljivi na intrakranijalne učinke retencije ugljičnog dioksida, kao što su oni u kojih je dokazan povišeni intrakranijalni tlak, oštećena svijest ili koma. Analgetici s agonističkim djelovanjem na  $\mu$ -opioidne receptore mogu prikriti klinički tijek bolesnika s ozljedom glave. Lijek PALEXIA treba oprezno upotrebljavati u bolesnika s ozljedom glave i tumorima mozga.

#### *Epileptički napadaji*

PALEXIA nije sistematski ocijenjena u bolesnika s poremećajem obilježenim epileptičkim napadajima, pa su takvi bolesnici isključeni iz kliničkih ispitivanja. Međutim, kao i drugi analgetici s aktivnošću agonista  $\mu$ -opioidnih receptora, PALEXIA se ne preporučuje bolesnicima s anamnezom poremećaja obilježenog epileptičkim napadajima ili bilo kojeg stanja zbog kojeg bi bolesnik bio izložen riziku od epileptičkih napadaja. Dodatno, tapentadol može povećati rizik od epileptičkih napadaja u bolesnika koji uzimaju druge lijekove koji snižavaju prag napadaja (vidjeti dio 4.5).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

PALEXIA nije ispitivana u kontroliranim ispitivanjima djelotvornosti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, stoga se ne preporučuje uporaba u toj populaciji (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

U usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre, ispitanici s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre pokazali su 2-struki, odnosno 4,5-erostruki porast systemske izloženosti.

Lijek PALEXIA treba oprezno primjenjivati u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2), osobito nakon započinjanja liječenja.

PALEXIA nije ispitana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, stoga se ne preporučuje uporaba u toj populaciji (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

#### *Uporaba kod bolesti gušterače/žučnoga trakta*

Djelatne tvari s aktivnošću agonista  $\mu$ -opioidnih receptora mogu izazvati spazam Oddijeva sfinktera. Lijek PALEXIA treba oprezno upotrebljavati u bolesnika s bolešću žučnoga trakta, uključujući akutni pankreatitis.

#### *Poremećaji disanja povezani sa spavanjem*

Opioidi mogu izazvati poremećaje disanja povezane sa spavanjem uključujući centralnu apneju u snu (engl. *central sleep apnea*, CSA) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Opioidi mogu povećati rizik od CSA-a ovisno o dozi. Razmotrite ukupnu dozu opioida u bolesnika s postojećim CSA-om.

#### *Miješani opioidni agonisti/antagonisti*

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni lijeka PALEXIA s miješanim  $\mu$ -opioidnim agonistima/antagonistima (npr. pentazocin, nalbufin) ili parcijalnim  $\mu$ -opioidnim agonistima (npr. buprenorfin). Kod bolesnika koji uzimaju buprenorfin za liječenje ovisnosti o opioidima, treba razmotriti druge opcije liječenja (kao npr. privremeni prekid buprenorfina), ukoliko primjena punih  $\mu$ -agonista

(poput tapentadola) postane potrebna pri stanjima akutne boli. Postoje izvještaji o potrebama uzimanja viših doza punih agonista  $\mu$ -receptora pri kombiniranom uzimanju s buprenorfinom, te je u tim okolnostima potrebno pažljivo praćenje nuspojava kao što je respiratorna depresija.

#### **PALEXIA 20 mg/ml oralna otopina sadrži natrijev benzoat, propilenglikol i natrij**

Ovaj lijek sadrži 5,9 mg soli benzoatne kiseline u 5 ml otopine (maksimalna pojedinačna doza) što odgovara 1,18 mg/ml. Sol benzoatne kiseline može pojačati žuticu (žutilo kože i očiju) u novorođenčadi (do 4 tjedna starosti).

Ovaj lijek sadrži 10 mg propilenglikola u 5 ml otopine (maksimalna pojedinačna doza) što odgovara 2,0 mg/ml.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po maksimalnoj pojedinačnoj dozi, tj. zanemarive količine natrija.

#### Pedijatrijska populacija

Jednaka upozorenja i mjere opreza za uporabu PALEXIA oralne otopine vrijede i za djecu, uz sljedeće dodatne napomene:

PALEXIA nije ispitivana u djece i adolescenata s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre, stoga se ne preporučuje uporaba u toj populaciji (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

PALEXIA se ne preporučuje u djece mlađe od 2 godine (vidjeti dio 4.1).

PALEXIA 20 mg/ml oralna otopina se ne preporučuje u djece tjelesne težine od 16 kg ili manje (vidjeti dio 4.2).

PALEXIA nije sistemski ocijenjena u pretile djece i adolescenata, stoga pretile pedijatrijske bolesnike treba pažljivo motriti, a preporučena maksimalna doza za dob ne smije se prekoračiti.

PALEXIA je namijenjena uporabi kod akutne boli i stoga je ispitana u kratkotrajnom liječenju. Nisu dostupni podaci o dugoročnoj sigurnosti uporabe u djece za lijek PALEXIA.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### *Lijekovi sa središnjim djelovanjem/depresori središnjeg živčanog sustava (SŽS), uključujući alkohol i narkotike s depresornim učinkom na SŽS*

Istodobna primjena lijeka Palexia i sedativnih lijekova poput benzodiazepina ili drugih depresora respiratornog ili središnjeg živčanog sustava (SŽS) (drugi opioidi, antitusici ili nadomjesno liječenje, barbiturati, antipsihotici, H1-antihistaminici, alkohol) povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresorskog učinka na SŽS. Zbog toga, kada se razmišlja o kombiniranoj terapiji lijeka PALEXIA s respiracijskim depresorom ili depresorom SŽS-a, treba imati na umu da je potrebno razmotriti snižavanje doze jednoga ili obaju lijekova, a trajanje istodobnog liječenja treba biti što je kraće moguće (vidjeti dio 4.4). Istodobna primjena opioida i gabapentinoide (gabapentina i pregabalina) povećava rizik od predoziranja opioidima, respiratorne depresije i smrti.

##### *Miješani opioidni agonisti/antagonisti*

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni lijeka PALEXIA s miješanim  $\mu$ -opioidnim agonistima/antagonistima (npr. pentazocin, nalbufin) ili parcijalnim  $\mu$ -opioidnim agonistima (npr. buprenorfin) (vidjeti također dio 4.4).

PALEXIA može izazvati konvulzije i povećati potencijal selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), tricikličkih antidepresiva, antipsihotika i drugih lijekova koji snižavaju prag epileptičkih napadaja što dovodi do konvulzija.

Postoje prijave serotoninskog sindroma u vremenskoj povezanosti s terapijskom primjenom tapentadola u kombinaciji sa serotoninergičkim lijekovima kao što su SSRI, SNRI i triciklički antidepresivi.

Vjerojatno se radi o serotoninskom sindromu ako se javi nešto od sljedećeg:

- spontani klonus
- inducibilni ili očni klonus s agitacijom ili dijaforezom
- tremor i hiperrefleksija
- hipertenzija i tjelesna temperatura  $>38^{\circ}\text{C}$  te inducibilni očni klonus.

Prekid primjene serotoninergičkih lijekova obično dovodi do brzog poboljšanja. Liječenje ovisi o naravi i težini simptoma.

Glavni put eliminacije tapentadola je konjugacija s glukuronskom kiselinom posredstvom uridin-difosfat-transferaze (UGT), uglavnom preko izoformi UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7. Stoga istovremena primjena s jakim inhibitorima tih izoenzima (npr. ketokonazol, flukonazol, meklofenamatna kiselina) može dovesti do povećane sistemske izloženosti tapentadolu (vidjeti dio 5.2).

Zbog toga što je glavni put eliminacije konjugacija s glukuronskom kiselinom, potencijal za interakcije u odraslih je nizak.

Dodatno, *in vitro* je nađeno da tapentadol ne inducira niti inhibira bilo koji od glavnih CYP enzima, uključujući CYP3A4.

U bolesnika koji se liječe tapentadolom, potreban je oprez ukoliko se započinje ili završava s istovremenom primjenom lijekova koji su jaki induktori enzima (npr. rifampicin, fenobarbital, gospina trava (*Hypericum perforatum*)), jer to može dovesti do smanjene djelotvornosti, odnosno do rizika od nuspojava.

U bolesnika koji primaju inhibitore monoaminooksidaze (MAO-inhibitore) ili koji su ih uzimali tijekom posljednjih 14 dana, treba izbjegavati liječenje s lijekom PALEXIA zbog potencijalnih aditivnih učinaka na sinaptičke koncentracije noradrenalina, što može rezultirati štetnim kardiovaskularnim događajima, kao što je hipertenzivna kriza.

Istodobna primjena lijeka PALEXIA s antikolinergicima ili lijekovima s antikolinergičkom aktivnosti (npr. triciklički antidepresivi, antihistaminici, antipsihotici, miorelaksansi, antiparkinsonici) može dovesti do pojačanih antikolinergičkih nuspojava.

#### *Pedijatrijska populacija*

Zbog toga što je glavni put eliminacije konjugacija s glukuronskom kiselinom, potencijal za interakcije u djece starije od 5 mjeseci je nizak (vidjeti dio 4.2).

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### *Trudnoća*

Podaci o primjeni tapentadola u trudnica su ograničeni.

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala da postoje teratogeni učinci. Međutim, pri dozama koje rezultiraju pretjeranim farmakološkim učincima (učinci na SŽS vezani uz  $\mu$ -opioidne receptore kod doziranja iznad terapijskog raspona), zapaženi su odgođeni razvoj i embriotoksičnost. Učinci na postnatalni razvoj primijećeni su već kod materinskog NOAEL-a (najviša doza koja ne uzrokuje oštećenje) (vidjeti dio 5.3). PALEXIA se smije koristiti tijekom trudnoće samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik po fetus.

Dugotrajnoj uporabi opioida u majke tijekom trudnoće također je izložen i fetus. U novorođenčeta se posljedično može razviti neonatalni sindrom ustezanja (engl. *neonatal withdrawal syndrome*, NOWS). NOWS može biti po život opasno stanje ako se ne prepozna i ne liječi. Za novorođenče treba odmah imati spreman antidot.

### *Trudovi i porod*

Nije poznat učinak tapentadola na trudove i porod u čovjeka. Ne preporuča se uporaba lijeka PALEXIA u žena tijekom poroda i neposredno prije trudova i poroda. Zbog agonističkog djelovanja tapentadola na  $\mu$ -opioidne receptore, novorođenčad čije su majke uzimale tapentadol treba kontrolirati na pojavu respiracijske depresije.

#### *Dojenje*

Nema informacija o izlučivanju tapentadola u majčino mlijeko u ljudi. Iz ispitivanja provedenog na mladunčadi štakora koju su dojile ženke koje su primale doze tapentadola, zaključeno je da se tapentadol izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Zbog toga se ne može isključiti rizik po dojenče. PALEXIA se ne preporučuje koristiti tijekom dojenja.

#### *Plodnost*

Nema dostupnih podataka o utjecaju lijeka PALEXIA na plodnost ljudi. U ispitivanju plodnosti i ranog embrionalnog razvoja nisu primijećeni učinci na reproduktivne parametre u mužjaka ili ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Zbog činjenice da može štetno djelovati na funkcije središnjeg živčanog sustava (vidjeti dio 4.8), PALEXIA može imati veći utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. To se mora očekivati osobito na početku liječenja, u vrijeme svake promjene doze, kao i u vezi s primjenom alkohola ili sredstava za smirenje (vidjeti dio 4.4). Bolesnike treba upozoriti na mogućnost da upravljanje vozilima i rad sa strojevima nisu dozvoljeni.

#### **4.8 Nuspojave**

Nuspojave na lijek koje su imali odrasli bolesnici u placebom kontroliranim ispitivanjima lijeka PALEXIA, bile su po intenzitetu pretežno blage i umjerene. Najčešće nuspojave na lijek bile su u probavnom i središnjem živčanom sustavu (mučnina, povraćanje, somnolencija, omaglica i glavobolja). Najteže nuspojave su sedacija, respiratorna depresija i alergijske reakcije.

Donja tablica navodi nuspojave na lijek koje su utvrđene u odraslih u kliničkim ispitivanjima provedenim s drugim brzodjelujućim oblikom tapentadola (PALEXIA filmom obložene tablete) i u odraslih nakon stavljanja lijeka u promet. Navedene su prema klasi organskog sustava i učestalosti. Učestalost se definira: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Učestalost				
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>				Preosjetljivost na lijek*	
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>		Smanjeni apetit			
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>		Anksioznost, stanje konfuzije, halucinacije, poremećaj spavanja, abnormalni snovi	Depresivno raspoloženje, dezorijentiranost, agitacija, nervoza, nemir, euforično raspoloženje, ovisnost o lijekovima	Abnormalno razmišljanje	Delirij**

<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	Omaglica, somnolencija, glavobolja	Tremor	Smetnja u pažnji, oštećena funkcija pamćenja, presinkopa, sedacija, ataksija, dizatrija, hipoestezijska, parestezijska, nevoljne kontrakcije mišića	Konvulzije, smanjena razina svijesti, abnormalna koordinacija	
<b>Poremećaji oka</b>			Vizualne smetnje		
<b>Srčani poremećaji</b>			Povećana frekvencija srca, palpitacije	Smanjena frekvencija srca	
<b>Krvožilni poremećaji</b>		Naleti crvenila	Sniženi krvni tlak		
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>			Respiracijska depresija, smanjena zasićenost kisikom, dispneja		
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	Mučnina, povraćanje	Konstipacija, proljev, dispepsija, suha usta	nelagoda u abdomenu	Poremećeno pražnjenje želuca	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		Pruritus, hiperhidroza, osip	Urtikarija		
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>		Grčevi u mišićima	Osjećaj težine		
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>			Odgoda pri mokrenju, polakizurija		
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		Astenija, umor, osjećaj promjene tjelesne temperature	Sindrom ustezanja lijeka, edem, nenormalan osjećaj, osjećaj opijenosti, razdražljivost, osjećaj relaksacije		

\*Prijavljeni su rijetki postmarketinški slučajevi angioedema, anafilaksije i anafilaktičkog šoka.

\*\*Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi delirija u bolesnika kod kojih postoje dodatni čimbenici rizika kao što je rak i starija dob.

Klinička ispitivanja koja su provedena u odraslih s drugim brzodjelujućim oblikom tapentadola (PALEXIA filmom obložene tablete) uz izloženost bolesnika do 90 dana, pružila su malo dokaza o simptomima ustezanja nakon naglih prekida primjene, a kada su se pojavili, bili su općenito klasificirani kao blagi. No, liječnici trebaju pažljivo pratiti bolesnika na pojavu simptoma ustezanja (vidjeti dio 4.2) te, ako se pojave, liječiti bolesnike na odgovarajući način.

Rizik postojanja samoubilačkih misli i izvršenja suicida je povećan u bolesnika koji pate od kronične boli. Uz to su i neki lijekovi s izraženim utjecajem na monoaminergični sustav povezani s povećanim rizikom od samoubojstva u bolesnika koji pate od depresije, a osobito na početku liječenja. Podaci o tapentadolu iz kliničkih ispitivanja i postmarketinških izvješća ne pružaju dokaze o povećanom riziku.

#### *Ovisnost o lijekovima*

Ponavljana primjena lijeka PALEXIA može dovesti do razvoja ovisnosti o lijeku, čak i pri terapijskim dozama. Rizik od ovisnosti o lijeku može varirati ovisno o bolesnikovim individualnim čimbenicima rizika, doziranju i trajanju liječenja opioidom (vidjeti dio 4.4).

#### Pedijatrijska populacija

Očekuje se da učestalost, vrsta i ozbiljnost nuspojava u djece i adolescenata liječenih lijekom PALEXIA bude kao u odraslih liječenih lijekom PALEXIA. U dovršenim pedijatrijskim ispitivanjima za akutnu bol nisu uočeni nikakvi novi sigurnosni problemi za bilo koju ispitivanu dobnu podskupinu.

Nisu dostupni podaci iz kliničkih ispitivanja o simptomima ustezanja u djece koja su dobivala oralnu otopinu tapentadola. Međutim, liječnici trebaju biti na oprezu radi simptoma ustezanja nakon ponovljene primjene tapentadola i zatim naglog prekida (vidjeti dio 4.2).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)

## **4.9 Predoziranje**

### *Simptomi*

Iskustvo s predoziranje tapentadolom u ljudi je ograničeno. Neklinički podaci navode na zaključak da se nakon intoksikacije tapentadolom mogu očekivati simptomi slični simptomima predoziranja drugim analgeticima s centralnim djelovanjem koji imaju agonističku aktivnost na  $\mu$ -opioidne receptore. S obzirom na kliničko okruženje, ti simptomi u načelu obuhvaćaju posebice miozu, povraćanje, kardiovaskularni kolaps, poremećaje svijesti sve do kome, konvulzije i respiracijsku depresiju do respiracijskog aresta koji može biti smrtonosan.

### *Zbrinjavanje*

Zbrinjavanje predoziranog bolesnika treba usmjeriti na liječenje simptoma  $\mu$ -opioidnog agonizma. Kada se sumnja na predoziranje tapentadolom, pažnju treba primarno usmjeriti na ponovnu uspostavu prohodnosti dišnih puteva bolesnika, te potpomognute ili kontrolirane ventilacije.

Čisti antagonisti opioidnih receptora, kao što je nalokson, specifični su antidoti za respiracijsku depresiju koja je rezultat predoziranja opioidima. Respiracijska depresija nakon predoziranja može trajati duže od trajanja djelovanja antagonista opioidnih receptora. Primjena nekog antagonista opioidnih receptora nije zamjena za kontinuirano nadziranje dišnoga puta, disanja, te cirkulacije nakon predoziranja opioidom. Ako je odgovor na antagoniste opioidnih receptora suboptimalan ili po prirodi tek kratak, potrebno je primijeniti dodatnu dozu antagonista (npr. naloksona) prema uputi proizvođača lijeka.

Može se razmotriti gastrointestinalna dekontaminacija, kako bi se eliminirala neapsorbirana djelatna tvar. Gastrointestinalna dekontaminacija s aktivnim ugljenom ili ispiranjem želuca može se razmotriti unutar 2 sata nakon predoziranja. Prije nego što se pokuša s gastrointestinalnom dekontaminacijom, treba osigurati prohodnost dišnoga puta.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Analgetici; opioidi; ostali opioidi  
ATK oznaka: N02AX06

Tapentadol je jaki analgetik s osobinama  $\mu$ -agonističkog opioida i dodatnim inhibicijskim svojstvima ponovne pohrane noradrenalina. Tapentadol postiže svoje analgetičke učinke izravno bez farmakološki djelatnog metabolita.

Tapentadol je pokazao djelotvornost na nekliničkim modelima nociceptivne, neuropatske, visceralne i upalne boli. Djelotvornost je potvrđena u kliničkim ispitivanjima u odraslih s drugim brzodjelujućim oblikom tapentadola (filmom obložene tablete) kod nociceptivnih bolnih stanja, uključujući postoperativnu ortopedsku i abdominalnu bol kao i kroničnu bol uslijed osteoartritisa kuka ili koljena. Općenito je analgetski učinak tapentadola u ispitivanjima nociceptivne boli u odraslih bio sličan učinku jakog opioida koji je korišten kao lijek usporedbe.

Učinci na kardiovaskularni sustav: U detaljnom ispitivanju QT-intervalu u odraslih ljudi, nije se pokazao učinak višekratnih terapijskih i suprat terapijskih doza tapentadola na QT-interval. Slično tome, tapentadol nije imao značajan učinak na druge EKG-parametre (frekvencija srca, PR-interval, trajanje QRS-kompleksa, morfologija T-vala ili U-vala).

#### *Pedijatrijska populacija*

U djece i adolescenata (dob između 2 godine i manje od 18 godina) dokazana je djelotvornost oralne otopine tapentadola uzimane do 72 sata kod postoperativne boli.

### 5.2 Farmakokinetička svojstva

Bioraspoloživost je, promatrana kao  $C_{max}$  i AUC te svi drugi farmakokinetički parametri određivani za tapentadol, nakon primjene 100 mg tapentadola u obliku oralne otopine bila slična u usporedbi sa 100 mg filmom obloženom tabletom (drugi oblik s trenutnim otpuštanjem). Stoga su informacije navedene ispod, a koje se temelje na ispitivanjima s filmom obloženim tabletama, također primjenjive i za oralnu otopinu.

#### *Apsorpcija*

Nakon oralne primjene lijeka PALEXIA tapentadol se apsorbira brzo i potpuno. Srednja apsolutna bioraspoloživost nakon primjene jedne doze (natašte) jest oko 32% zbog opsežnog metabolizma prvoga prolaza. Maksimalne serumske koncentracije tapentadola tipično se zapažaju otprilike oko 1,25 sati nakon primjene filmom obloženih tableta. Povećanja vrijednosti  $C_{max}$  i AUC tapentadola, koja su proporcionalna dozi, zapažena su nakon primjene filmom obloženih tableta u rasponu oralnih terapijskih doza.

Ispitivanje višekratnih doza (svakih 6 sati), s dozama u rasponu od 75 do 175 mg tapentadola primjenjenog u obliku filmom obloženih tableta, pokazalo je omjer akumulacije između 1,4 i 1,7 za ishodišnu djelatnu tvar, te između 1,7 i 2,0 za glavni metabolit tapentadol-O-glukuronid, što je prvenstveno određeno intervalom doziranja i prividnim poluvijekom tapentadola i njegova metabolita. Stanje dinamičke ravnoteže koncentracija tapentadola u serumu postignuto je drugog dana režima liječenja.

### *Učinak hrane*

Vrijednosti AUC i  $C_{max}$  porasle su za 25%, odnosno 16%, kada su filmom obložene tablete primijenjene nakon visokokaloričnog doručka s visokim sadržajem masti. U tim je uvjetima vrijeme do maksimalne koncentracije u plazmi odgođeno za 1,5 sat. Na temelju podataka o djelotvornosti koji su dobiveni u ranim točkama određivanja tijekom ispitivanja faze II/III, čini se da učinak hrane nije klinički značajan. PALEXIA oralna otopina može se davati s hranom ili bez nje.

### *Distribucija*

Tapentadol se široko raspodjeljuje po tijelu. Nakon intravenske primjene volumen raspodjele ( $V_z$ ) za tapentadol je 540 +/- 98 l. Vežanje na proteine plazme je malo, a iznosi približno 20% uglavnom vezano za albumin.

### *Biotransformacija*

Metabolizira se oko 97% ishodišnog spoja. Glavni put metabolizma tapentadola je konjugacija s glukuronskom kiselinom da bi se stvorili glukuronidi. Nakon oralne se primjene oko 70% doze izlučuje u mokraći u konjugiranim oblicima (55% glukuronida i 15% sulfata tapentadola). Uridin-difosfat-glukuronil-transferaza (UGT) jest primarni enzim uključen u glukuronidaciju (većinom izomeri UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7). Ukupno se 3% djelatne tvari izluči u mokraću u obliku nepromijenjene djelatne tvari. Tapentadol se dodatno metabolizira pomoću CYP2C9 i CYP2C19 u N-dezmetiltapentadol (13%), te pomoću CYP2D6 u hidroksi-tapentadol (2%), koji se dalje metaboliziraju konjugacijom. Zbog toga je metabolizam djelatne tvari posredstvom sustava citokroma P450 manje važan nego glukuronidacija.

Niti jedan od metabolita ne doprinosi analgetskom djelovanju.

### *Eliminacija*

Tapentadol i njegovi metaboliti izlučuju se gotovo isključivo (99%) putem bubrega. Ukupni klirens nakon intravenske primjene je 1530 +/- 177 ml/min.

### *Posebne populacije*

#### *Stariji bolesnici*

Srednja izloženost (AUC) tapentadolu bila je slična u ispitivanju sa starijim ispitanicima (u dobi od 65 – 78 godina) u usporedbi s mladim odraslim osobama (u dobi od 19 – 43 godine), kod čega je 16% niža srednja vrijednost  $C_{max}$  zapažena u skupini starijih ispitanika u usporedbi s mladim odraslim ispitanicima.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Vrijednosti AUC i  $C_{max}$  tapentadola bile su usporedive u ispitanika s različitim stupnjevima funkcije bubrega (od normalne funkcije do teškog oštećenja). Za razliku od toga, kod sve većeg oštećenja funkcije bubrega zapažena je sve veća izloženost (AUC) tapentadol-O-glukuronidu. U usporedbi s normalnom funkcijom bubrega, u ispitanika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, AUC tapentadol-O-glukuronida je 1,5-struko, 2,5-struko, odnosno 5,5-struko viši.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Primjena tapentadola rezultirala je većom izloženošću i serumskim razinama tapentadola u ispitanika s oštećenom funkcijom jetre, u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre. Omjer farmakokinetičkih parametara tapentadola za skupine s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre, u usporedbi sa skupinom ispitanika s normalnom funkcijom jetre, bio je 1,7 odnosno 4,2 za AUC; 1,4 odnosno 2,5 za  $C_{max}$ ; te 1,2 odnosno 1,4 za  $t_{1/2}$ . Brzina tvorbe tapentadol-O-glukuronida bila je manja u ispitanika s povećanim oštećenjem funkcije jetre.

#### *Farmakokinetički odnosi*

Tapentadol se većinom metabolizira glukuronidacijom, a samo se mala količina metabolizira oksidativnim putovima.

S obzirom na to da je glukuronidacija sustav velikog kapaciteta/malog afiniteta, koji se ne zasićuje lako čak ni u bolesti, te budući da su terapijske koncentracije djelatnih tvari općenito daleko ispod

koncentracija koje su potrebne za potencijalnu inhibiciju glukuronidacije, mala je vjerojatnost da će nastupiti neke klinički značajne interakcije uzrokovane glukuronidacijom. U nizu ispitivanja interakcija između lijekova, u kojima su korišteni paracetamol, naproksen, acetilsalicilatna kiselina i probenecid, istraživana je moguća utjecaj tih djelatnih tvari na glukuronidaciju tapentadola. Ispitivanja s pokusnim djelatnim tvarima naproksenom (500 mg dva puta na dan tijekom 2 dana) i probenecidom (500 mg dva puta na dan tijekom 2 dana) pokazala su da je došlo do povećanja AUC vrijednosti tapentadola za 17% odnosno 57%. Sveukupno uzevši, u tim ispitivanjima nisu zapaženi klinički značajni učinci na serumske koncentracije tapentadola.

Nadalje, provedena su ispitivanja interakcija tapentadola s metoklopramidom i omeprazolom, kako bi se istražio moguća utjecaj tih djelatnih tvari na apsorpciju tapentadola. Ta su ispitivanja također pokazala da nema klinički značajnih učinaka na serumske koncentracije tapentadola.

*In vitro* ispitivanja nisu otkrila nikakav potencijal tapentadola za inhibiciju ili indukciju enzima citokroma P450. Stoga, nije vjerojatno da će posredstvom sustava citokroma P450 nastupiti klinički značajne interakcije.

Vežanje tapentadola na proteine plazme je nisko (oko 20%). Zbog toga je mala vjerojatnost da će doći do farmakokinetičkih interakcija između lijekova istiskivanjem s mjesta vezanja na proteinima.

### ***Pedijatrijska populacija***

#### *Apsorpcija*

U pedijatrijske populacije su zabilježene maksimalne koncentracije u serumu u vrijeme slično kao u odraslih, bez promjena s obzirom na dob.

Ispitivanje višestrukih doza lijeka PALEXIA koje su davane djeci u dobi od 2 godine do manje od 7 godina svaka 4 sata sukladno preporuci za doziranje (vidjeti dio 4.2) pokazalo je koncentraciju tapentadola u serumu unutar raspona koncentracija zabilježenih u odraslih ispitanika. Opažene koncentracije tapentadola također su bile unutar predviđenog raspona koncentracija iz populacijskog farmakokinetičkog (popPK) modela temeljenog na podacima o farmakokinetici jedne doze, potvrđujući linearnu i predvidljivu farmakokinetiku tapentadola. Akumulacija u pedijatrijskih ispitanika (omjer akumulacije 1,7 za tapentadol) bila je u rasponu koji je zabilježen za odrasle.

#### *Učinak hrane*

U djece i adolescenata nije provedeno specifično ispitivanje učinka hrane. U fazi III ispitivanja provedenog u djece i adolescenata, tapentadol oralna otopina je davana bez obzira na unos hrane. Prema dobivenim podacima o djelotvornosti u fazi III ispitivanja u djece i adolescenata, učinak hrane nije od kliničkog značaja. PALEXIA se može uzeti s ili bez hrane.

#### *Distribucija*

Volumen distribucije po dobnoj skupini u djece nakon oralne primjene tapentadola i dobiven popPK analizom prikazan je u sljedećoj tablici:

Dobna skupina	Prividni volumen distribucije (V/F) nakon oralne primjene (L) srednja vrijednost +/- SD
12 do manje od 18 godina	958 +/- 241
6 do manje od 12 godina	545 +/- 148
2 do manje od 6 godina	286 +/- 78

Parametri na temelju finalnog pedijatrijskog popPK modela za tapentadol

#### *Biotransformacija*

U ljudi dobi od 5 mjeseci ili više je metabolizam tapentadola opsežan.

#### *Eliminacija*

Pedijatrijski klirens tapentadola nakon oralne primjene i dobiven prema popPK analizi za različite dobne skupine prikazan je u sljedećoj tablici:

Dobna skupina	Pravidni klirens tapentadola (CL/F) nakon oralne primjene (L/h) srednja vrijednost +/- SD
12 do manje od 18 godina	217 +/- 45
6 do manje od 12 godina	148 +/- 42
2 do manje od 6 godina	79 +/- 20

Parametri na temelju finalnog pedijatrijskog popPK modela za tapentadol

#### *Posebne populacije*

##### *Oštećenje funkcije bubrega i jetre*

PALEXIA nije ispitana u djece i adolescenata s oštećenjem funkcije bubrega i jetre.

##### *Farmakokinetički odnosi*

Specifična ispitivanja interakcija lijeka prema lijeku nisu provedena u djece i adolescenata.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Tapentadol nije bio genotoksičan na bakterije u Ames testu. U *in vitro* testu kromosomskih aberacija zapaženi su dvosmisleni nalazi, no kada je test ponovljen, rezultati su bili jasno negativni. Tapentadol nije bio genotoksičan *in vivo*, korištenjem dvije mjere ishoda kromosomskih aberacija i neplanirane sinteze DNK, kada je ispitivan do maksimalno podnošene doze. Dugoročna ispitivanja na životinjama nisu utvrdila da za ljude postoji značajna mogućnost kancerogenog rizika.

Tapentadol nije imao nikakvog utjecaja na plodnost u mužjaka ili ženki štakora, no pri visokoj dozi postojalo je smanjeno preživljavanje *in utero*. Nije poznato prenosi li se to preko mužjaka ili preko ženki. Tapentadol nije pokazao teratogene učinke u štakora i kunića nakon intravenske i supkutane izloženosti; no, nakon primjene doza koje su rezultirale pretjeranim farmakološkim, učincima (učinci na SŽS vezani uz  $\mu$ -opioidne receptore kod doziranja iznad terapijskog raspona), zapažen je zakašnjeli razvoj i embriotoksičnost. Nakon intravenskog doziranja u štakora, uočeno je smanjeno preživljavanje *in utero*. U štakora je tapentadol uzrokovao povećani mortalitet F<sub>1</sub> mladunaca koji su bili direktno izloženi putem mlijeka između 1. i 4. dana od okota, već pri dozama koje nisu izazvale toksičnost u majke. Na neurobehavioralne parametre nije bilo učinka.

Izlučivanje u majčino mlijeko istraživano je u mladunčadi štakora koje su dojile ženke koje su primale doze tapentadola. Mladunci su bili izloženi tapentadolu i tapentadol-O-glukuronidu ovisno o dozi. Zaključeno je da se tapentadol izlučuje u mlijeko.

Mladunčad štakora bila je izložena lijeku od 6. do 90. dana od okota, što odgovara razdoblju razvoja od ranog djetinjstva, djetinjstva i adolescencije u ljudi. U prva 3 dana dobivanja lijeka, zabilježena je numerički viša incidencija mortaliteta u dozama  $\geq 25$  mg/kg/dan uz izloženost plazme tapentadolu na razini LOAEL (najniža doza kod koje je uočen štetni učinak) što je usporedivo s predviđenom kliničkom izloženosti plazme u djece. Podnošljivost tapentadola bila je dobra u mladunaca starijih od 10 dana. U vezi s tretmanom nije bilo povezanih kliničkih znakova, učinaka na tjelesnu težinu, uzimanje hrane, razdoblje prije odbijanja od sisanja ili reproduktivni razvoj, rast dugih kostiju, motoričku aktivnosti, ponašanje ili učenje i pamćenje. Težine organa te makroskopska ili mikroskopska procjena nisu pokazale nikakve promjene povezane s tretmanom. Tapentadol nije utjecao na spolni razvoj, parenje ili pokazatelje trudnoće u ispitivanih životinja.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

## **6.1 Popis pomoćnih tvari**

natrijev benzoat (E211)  
citratna kiselina hidrat  
sukraloza (E955)  
okus maline (sadrži propilenglikol (E1520))  
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)  
voda, pročišćena

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

5 godina  
Nakon prvog otvaranja bočice, otopina se ne smije koristiti dulje od 6 tjedana.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Neotvoreno: Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.  
Nakon prvog otvaranja: Čuvati u uspravnom položaju.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Polietilenske bočice visoke gustoće (HDPE) zapečaćene aluminijskom folijom i zatvorene sa sigurnosnim zatvaračem za zaštitu od djece od polietilena visoke gustoće (HDPE) / polipropilena (PP).

Uz svaku bočicu oralne otopine priložena je pipeta za doziranje i nastavak spojen na pipetu za doziranje.

Skala pipete za doziranje od ukupno 5 ml podijeljena je na intervale od 0,1 ml. Dodatno, desna skala pokazuje pojedinačne doze za odrasle.

Bočice od 100 ml i 200 ml

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.  
Za druga rukovanja vidjeti dio 4.2.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Grünenthal GmbH, Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, Njemačka

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-173293107

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 30. lipnja 2014.

Datum posljednje obnove odobrenja: 27. srpnja 2015.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

11/2025