

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

PALEXIA retard 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem
PALEXIA retard 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem
PALEXIA retard 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem
PALEXIA retard 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem
PALEXIA retard 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem
PALEXIA retard 250 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna PALEXIA retard 25 mg tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 29,12 mg tapentadolklorida što odgovara 25 mg tapentadola.

Jedna PALEXIA retard 50 mg tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 58,24 mg tapentadolklorida što odgovara 50 mg tapentadola.

Jedna PALEXIA retard 100 mg tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 116,48 mg tapentadolklorida što odgovara 100 mg tapentadola.

Jedna PALEXIA retard 150 mg tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 174,72 mg tapentadolklorida što odgovara 150 mg tapentadola.

Jedna PALEXIA retard 200 mg tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 232,96 mg tapentadolklorida što odgovara 200 mg tapentadola.

Jedna PALEXIA retard 250 mg tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 291,20 mg tapentadolklorida što odgovara 250 mg tapentadola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

PALEXIA retard 25 mg sadrži 1,3 mg laktoze.

PALEXIA retard 50 mg sadrži 3,0 mg laktoze.

PALEXIA retard 100 mg sadrži 3,0 mg laktoze.

PALEXIA retard 150 mg sadrži 3,0 mg laktoze.

PALEXIA retard 200 mg sadrži 3,0 mg laktoze.

PALEXIA retard 250 mg sadrži 3,0 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

PALEXIA retard 25 mg: neznatno smečkastonarančaste filmom obložene duguljaste tablete (5,5 mm x 10 mm) označene logotipom Grünenthal na jednoj strani, te oznakom "H9" na drugoj strani.

PALEXIA retard 50 mg: bijele, filmom obložene, duguljaste tablete (6,5 mm x 15 mm) označene logotipom Grünenthal na jednoj strani, te oznakom "H1" na drugoj strani.

PALEXIA retard 100 mg: svijetložute, filmom obložene, duguljaste tablete (6,5 mm x 15 mm) označene logotipom Grünenthal na jednoj strani, te oznakom "H2" na drugoj strani.

PALEXIA retard 150 mg: svijetloružičaste, filmom obložene, duguljaste tablete (6,5 mm x 15 mm) označene logotipom Grünenthal na jednoj strani, te oznakom "H3" na drugoj strani.

PALEXIA retard 200 mg: svijetlonarančaste, filmom obložene, duguljaste tablete (7 mm x 17 mm) označene logotipom Grünenthal na jednoj strani, te oznakom "H4" na drugoj strani.

PALEXIA retard 250 mg: smečkastocrvene, filmom obložene, duguljaste tablete (7 mm x 17 mm), označene logotipom Grünenthal na jednoj strani, te oznakom "H5" na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

PALEXIA retard tablete s produljenim oslobađanjem indicirane su za ublažavanje:

- jake kronične boli u odraslih koja se može odgovarajuće liječiti samo opioidnim analgeticima
- jake kronične boli u djece starije od 6 godina i adolescenata, koja se može odgovarajuće liječiti samo s opioidnim analgetikom

4.2 Doziranje i način primjene

Ciljevi liječenja i prekid liječenja

Prije početka liječenja lijekom PALEXIA retard 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 retard, 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).

Doziranje

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

PALEXIA retard tablete s produljenim oslobađanjem se uzimaju dva puta na dan, otprilike svakih 12 sati.

Trajanje liječenja

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

Odrasli

Početak terapije

Početak terapije u bolesnika koji još ne uzimaju opioidne analgetike:

Bolesnici trebaju započeti liječenje jednokratnim dozama od 50 mg tapentadola u obliku tablete s produljenim oslobađanjem koja se primjenjuje dva puta na dan.

Početak terapije u bolesnika koji već uzimaju opioidne analgetike:

Kada se prelazi s opioida na PALEXIA retard tablete s produljenim oslobađanjem i odabire početna doza, potrebno je uzeti u obzir svojstva prethodnog lijeka, primjenu i srednju dnevnu dozu. To bi moglo iziskivati više početne doze PALEXIA retard tableta s produljenim oslobađanjem za bolesnike koji već uzimaju opioide u usporedbi s bolesnicima koji prije započinjanja terapije s lijekom PALEXIA retard tablete s produljenim oslobađanjem nisu uzimali opioide.

Titriranje i doza održavanja

Nakon započinjanja terapije dozu treba individualno titrirati do koncentracije koja, pod pažljivim praćenjem liječnika koji propisuje lijek, osigurava adekvatnu analgeziju, a nuspojave svodi na najmanju moguću mjeru. Iskustvo iz kliničkih ispitivanja pokazalo je da je u većine bolesnika za postizanje odgovarajuće kontrole boli bio prikladan režim titriranja s povećanjima od po 50 mg tapentadola u obliku tablete s produljenim oslobađanjem dva puta na dan svaka 3 dana. Tablete s produljenim oslobađanjem tapentadola jačine 25 mg mogu se također koristiti za prilagodbu doziranja u skladu s potrebama bolesnika.

Još nisu ispitane ukupne dnevne doze lijeka PALEXIA retard iznad 500 mg tapentadola pa se zbog toga ne preporučuju.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

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

PALEXIA retard 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).

PALEXIA retard se treba oprezno upotrebljavati u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. U tih bolesnika liječenje je potrebno započeti najnižom postojećom jačinom, tj. 25 mg tapentadola u obliku tablete s produljenim oslobađanjem, a lijek se ne smije davati češće od jedanput svaka 24 sata. Na početku terapije ne preporučuje se dnevna doza veća od 50 mg tapentadola u obliku tablete s produljenim oslobađanjem. Daljnje liječenje treba omogućiti održavanje analgezije uz prihvatljivu podnošljivost (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

PALEXIA retard nije ispitana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, stoga se ne preporučuje uporaba u toj populaciji (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.

Početak terapije

Početak terapije u bolesnika koji još ne uzimaju opioidne analgetike

Za djecu i adolescente u dobi od 6 godina do manje od 18 godina, preporučena početna doza je 1,5 mg po kg tjelesne težine, koja se daje svakih 12 sati. Neovisno o tome, ne smije se prekoračiti početna doza od 50 mg. Od dostupnih jačina tableta, dozu od 25 mg ili 50 mg treba smatrati početnom dozom.

Početak terapije u bolesnika koji već uzimaju opioidne analgetike

Kada se prelazi s opioida na PALEXIA retard tablete s produljenim oslobađanjem i odabire početna doza, potrebno je uzeti u obzir svojstva prethodnog lijeka, način primjene i srednju dnevnu dozu. To bi moglo iziskivati više početne doze PALEXIA retard za bolesnike koji već uzimaju opioide u usporedbi s bolesnicima koji prije započinjanja terapije s lijekom PALEXIA retard tablete s produljenim oslobađanjem nisu uzimali opioide.

Titracija i održavanje

Nakon započinjanja terapije, pod pažljivim praćenjem liječnika koji propisuje lijek, dozu treba individualno titrirati do koncentracije koja osigurava adekvatnu analgeziju a nuspojave svodi na najmanju moguću mjeru, s povećanjem doze od po 25 mg za bolesnike s tjelesnom težinom manjom od 40 kg ili povećanjem doze od 25 mg do 50 mg za bolesnike s tjelesnom težinom >40 kg, najmanje 2 dana od posljednjeg povećanja doze.

Najveća preporučena doza je 3,5 mg po kg tjelesne težine koja se daje svakih 12 sati. Prema procjeni liječnika koji propisuje lijek, treba razmotriti dostupne jačine tableta kako bi se postigla optimalna doza unutar opće preporučenog raspona doze (1,5 mg/kg do 3,5 mg/kg). Ne smije se prekoračiti ukupna doza od 500 mg na dan, tj. 250 mg svakih 12 sati. Za pojedine bolesnike je pokazana korist od doza nižih od 1,0 mg/kg.

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Sigurnost i djelotvornost lijeka PALEXIA retard u djece mlađe od 6 godina nisu još ustanovljene. Stoga se PALEXIA retard ne preporučuje za uporabu u toj populaciji.

Način primjene

PALEXIA retard je za primjenu kroz usta.

Kako bi se osigurao mehanizam produljenog oslobađanja, tableta se mora cijela progutati, ne smije se lomiti niti žvakati. Tablete PALEXIA retard se moraju uzimati s dovoljnom količinom tekućine.

PALEXIA retard tablete se mogu uzimati s hranom ili bez nje.

Ovojnica (matrica) tapentadol tablete ne mora se potpuno probaviti te se zbog toga može vidjeti u bolesnikovoj stolici. Međutim, ovaj nalaz nema kliničku važnost jer se djelatna tvar tablete već apsorbirala.

4.3 Kontraindikacije

PALEXIA retard 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 μ -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 retard. Viša doza i dulje trajanje liječenja opioidom mogu povećati rizik od razvoja OUD-a. Zlouporaba ili namjerna pogrešna uporaba opioida može dovesti dopredoziranja i/ili smrti. Rizik od razvoja OUD-a povećan je u bolesnika s osobnom ili obiteljskom (roditelji ili braća i sestre) anamnezom poremećaja uporabe psihoaktivnih tvari (uključujući poremećaj uzimanja 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 retard 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.

Liječnici trebaju biti na oprezu radi simptoma ustezanja nakon ponovljene primjene tapentadola i izbjegavati nagli prekid terapije (vidjeti dio 4.2 i dio 4.8).

Rizici od istodobne primjene sedativnih lijekova poput benzodiazepina ili srodnih lijekova

Istodobna primjena lijeka PALEXIA retard 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 retard 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 retard može u visokim dozama ili u bolesnika koji su osjetljivi na agoniste μ -opioidnih receptora, izazvati respiracijsku depresiju koja je povezana s dozom. Zbog toga bolesnicima s oštećenim respiracijskim funkcijama treba oprezno davati lijek PALEXIA retard. Potrebno je razmisliti o drugim analgeticima koji nisu agonisti μ -opioidnih receptora, a lijek PALEXIA retard 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 μ -opioidnih receptora (vidjeti dio 4.9).

Ozljeda glave i povišeni intrakranijalni tlak

PALEXIA retard 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 μ -opioidne receptore mogu prikriti klinički tijek u bolesnika s ozljedom glave. Lijek PALEXIA retard treba oprezno upotrebljavati u bolesnika s ozljedom glave i tumorima mozga.

Epileptički napadaji

PALEXIA retard 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 μ -opioidnih receptora, lijek PALEXIA retard ne preporučuje se 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 retard 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 sistemske izloženosti. Lijek PALEXIA retard treba oprezno primjenjivati u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2), osobito nakon započinjanja liječenja.

PALEXIA retard 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 μ -opioidnih receptora mogu izazvati spazam Oddijeva sfinktera. Lijek PALEXIA retard 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 retard s miješanim μ -opioidnim agonistima/antagonistima (npr. pentazocin, nalbufin) ili parcijalnim μ -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 μ -agonista (poput tapentadola) postane potrebna pri stanjima akutne boli. Postoje izvještaji o potrebama uzimanja viših doza punih agonista μ -receptora pri kombiniranom uzimanju s buprenorfinom, te je u tim okolnostima potrebno pažljivo praćenje nuspojava kao što je respiratorna depresija.

PALEXIA retard tablete s produljenim oslobađanjem sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Pedijatrijska populacija

Ista upozorenja i mjere opreza pri uporabi PALEXIA retard vrijede za djecu, uz dodatne napomene kako slijedi:

PALEXIA retard nije ispitana u djece mlađe od 6 godina (vidjeti dijelove 4.1 i 4.2) stoga se primjena u ovoj populaciji ne preporučuje.

PALEXIA retard nije sustavno procijenjena u djece i adolescenata s pretilošću, stoga pedijatrijske bolesnike s pretilošću treba opsežno nadzirati i ne smije se prekoračiti najveća preporučena doza.

PALEXIA retard nije ispitana u djece i adolescenata s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre, stoga se primjena u ovoj populaciji ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

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 retard 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 retard sa 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 gabapentinoida (gabapentina i pregabalina) povećava rizik od predoziranja opioidima, respiratorne depresije i smrti.

Miješani opioidni agonisti/antagonisti

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

PALEXIA retard 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 serotonergičkim 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).

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 monoamino oksidaze (MAO-inhibitore) ili koji su ih uzimali tijekom posljednjih 14 dana, treba izbjegavati liječenje s lijekom PALEXIA retard 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.

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 μ -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 retard 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 retard u žena tijekom poroda i neposredno prije trudova i poroda. Zbog agonističkog djelovanja tapentadola na μ -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 retard se ne preporučuje koristiti tijekom dojenja.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju lijeka PALEXIA retard 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 retard 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 bolesnici u placebom kontroliranim ispitivanjima lijeka PALEXIA retard, bile su po intenzitetu pretežno blage i umjerene. Najčešće nuspojave na lijek bile su u probavnom i središnjem živčanom sustavu (mučnina, omaglica, konstipacija, glavobolja i somnolencija).

Donja tablica navodi nuspojave na lijek koje su utvrđene u kliničkim ispitivanjima lijeka PALEXIA retard i 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
Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivost na lijek*		
Poremećaji metabolizma i prehrane		Smanjeni apetit	Smanjena tjelesna težina		
Psihijatrijski poremećaji		Anksioznost, depresivno raspoloženje, poremećaj spavanja, nervoza, nemir	Dezorijetiranost, konfuzno stanje, agitacija, smetnje percepcije, neuobičajeni snovi, euforično raspoloženje	Ovisnost o lijeku, nenormalno razmišljanje	Delirij**
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica, somnolencija, glavobolja	Smetnja u pažnji, tremor, nevoljne kontrakcije mišića	Smanjena razina svijesti, oštećena memorija, oštećena mentalna funkcija, sinkopa, sedacija, poremećaj ravnoteže, dizartrija, hipoestezija, parestezija	Konvulzije, presinkopa, nenormalna koordinacija	

Poremećaji oka			Vizualne smetnje		
Srčani poremećaji			Povećana frekvencija srca, smanjena frekvencija srca, palpitacije		
Krvožilni poremećaji		Naleti crvenila	Sniženi krvni tlak		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Dispneja		Respiracijska depresija	
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina, konstipacija	Povraćanje, proljev, dispepsija	Nelagoda u abdomenu	Poremećeno pražnjenje želuca	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pruritus, hiperhidroza, osip	Urtikarija		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Odgoda pri mokrenju, polakizurija		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			Seksualna disfunkcija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Astenija, umor, osjećaj promjene tjelesne temperature, suhoća sluznice, edem	Sindrom ustezanja lijeka, nenormalan osjećaj, razdražljivost	Osjećaj pijanosti, osjećaj opuštenosti	

*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 s lijekom PALEXIA retard provedena uz izloženost bolesnika do 1 godine, 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 retard 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).

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

Pedijatrijska populacija

Očekuje se da će učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece i adolescenata liječenih lijekom PALEXIA retard biti iste kao u odraslih liječenih s PALEXIA retard. U dovršenom pedijatrijskom ispitivanju nisu utvrđena nova sigurnosna pitanja ni za jednu od ispitivanih dobnih skupina. Dostupni su ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja o simptomima ustezanja u djece koja su koristila formulaciju tapentadola s produljenim oslobađanjem.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Iskustvo s predoziranjem 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 μ -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 μ -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 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 μ -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 tapentadol tableta s produljenim oslobađanjem kod nociceptivnih i neuropatskih kroničnih bolnih stanja.

Ispitivanja kod boli uslijed osteoartritisa i kronične križbolje pokazala su sličnu analgetsku učinkovitost tapentadola u odnosu na jaki opioid koji se koristio kao komparator. U ispitivanju kod bolne dijabetičke periferne neuropatije tapentadol se pokazao djelotvornijim od placeba.

Učinci na kardiovaskularni sustav: U detaljnom ispitivanju QT-intervalu u ljudi nije se pokazao učinak višekratnih terapijskih i supratherapijskih 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

Proširenje indikacije na djecu stariju od 6 godina temelji se na ekstrapolaciji usklađenosti izloženosti podržanoj simulacijama popPK modeliranja. S preporučenim dozama u djece dosegnuta je slična izloženost tapentadolu kao i u odraslih.

Randomizirano, aktivno kontrolirano, otvoreno ispitivanje neinferiornosti (KF5503/66) provedeno je u 69 djece u dobi od 6 do manje od 18 godina s jakom boli, za koju se očekivalo da će zahtijevati liječenje opioidima u trajanju od najmanje 14 dana.

45 od ove djece randomizirano je za liječenje tapentadolom produljenog oslobađanja. Tijekom 14-dnevnog razdoblja liječenja, djeca su liječena dozama prilagođenima težini, između 25 mg i 250 mg tapentadola produljenog oslobađanja dvaput na dan ili ekvivalentnim dozama usporednog lijeka. Sigurnosni profil tapentadola produljenog oslobađanja u ove djece bio je usporediv s usporednim lijekom i sličan sigurnosnom profilu opaženom u odraslih liječenih tapentadolom produljenog oslobađanja. Sigurnosni profil tapentadola s produljenim oslobađanjem održan je u 9 djece tijekom produženog perioda otvorenog kliničkog ispitivanja, u trajanju do jedne godine.

Postmarketinški podaci

Provedena su dva postmarketinška ispitivanja da bi se potvrdila praktična primjena tapentadola. Učinkovitost tapentadol tableta s produljenim oslobađanjem dokazana je u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom usporednom ispitivanju u bolesnika koji pate od križbolje s neuropatskom komponentom (KF5503/58). Smanjenje prosječne jačine boli je bilo slično u grupi liječenoj tapentadolom i komparatorskoj grupi koja je primala npr. kombinaciju tapentadol tableta s produljenim oslobađanjem i pregabalina u brzo djelujućim tabletama.

U multicentričnom, randomiziranom, otvorenom ispitivanju u bolesnika s jakom kroničnom križboljom s neuropatskom komponentom (KF5503/60) tapentadol tablete s produljenim oslobađanjem su bile povezane sa značajnim smanjenjem prosječne jačine boli.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Srednja apsolutna bioraspodivnost nakon primjene jedne doze (natašte) lijeka PALEXIA retard jest oko 32% zbog opsežnog metabolizma prvoga prolaza. Maksimalne se serumske koncentracije tapentadola zapažaju u vremenu između 3 i 6 sati nakon primjene tableta s produljenim oslobađanjem. Povećanja vrijednosti AUC proporcionalna dozi, zapažena su nakon primjene tableta s produljenim oslobađanjem u rasponu terapijskih doza.

Ispitivanje višekratnih doza s režimom doziranja od dva puta dnevno, s 82 mg i 172 mg tapentadola primijenjenih kao tablete s produljenim oslobađanjem, pokazalo je omjer akumulacije od oko 1,5 za ishodišnu djelatnu tvar, što je prvenstveno određeno intervalom doziranja i prividnim poluvijekom tapentadola. Stanje dinamičke ravnoteže koncentracija tapentadola u serumu postignuto je drugog dana liječenja.

Učinak hrane

Vrijednosti AUC i C_{max} porasle su za 8%, odnosno 18%, kada su tablete s produljenim oslobađanjem primijenjene nakon visokokaloričnog doručka s visokim sadržajem masti. Ocijenjeno je da to nema kliničke relevantnosti jer potpada pod normalnu varijabilnost tapentadol PK-parametara među ispitanicima. Lijek PALEXIA retard 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%.

Biotransformacija

U ljudi je metabolizam tapentadola opsežan. 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. Nakon oralne primjene terminalni je poluvijek u prosjeku 5-6 sati.

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 izloženosti 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.

Farmakokinetičke interakcije

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, acetilsalicilna kiselina i probenecid, istraživao je mogući 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 mogući 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.

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

Pedijatrijska populacija

Apsorpcija

Primjenom doziranja prilagođenog težini, opažene srednje koncentracije tapentadola u serumu u pedijatrijskoj populaciji bile su u rasponu koncentracija opaženih u odraslih ispitanika.

Učinak hrane

Nije provedeno namjensko ispitivanje učinka hrane u djece i adolescenata. U ispitivanju faze II/III koje je provedeno na djeci i adolescentima PALEXIA retard davana je neovisno o unosu hrane. Na temelju podataka o učinkovitosti dobivenih tijekom ispitivanja kod djece i adolescenata, čini se da učinak hrane nije od kliničke važnosti. PALEXIA retard može se uzimati s ili bez hrane.

Distribucija

Na temelju farmakokinetičke populacijske analize, srednji (\pm SD) prividni volumen distribucije (V/F) tapentadola nakon primjene tapentadol tableta s produljenim oslobađanjem kroz usta u pedijatriji bio je 528 l (\pm 227 l) za djecu u dobi od 6 godina do manje od 12 godina, godina i 795 l (\pm 220 l) za djecu od 12 godina do manje od 18 godina.

Biotransformacija

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

Eliminacija

Na temelju farmakokinetičke populacijske analize, srednji (\pm SD) prividni oralni klirens (CL/F) tapentadola nakon primjene tapentadol tableta s produljenim oslobađanjem kroz usta u pedijatriji bio je 135 l/h (\pm 51 l/h) za djecu u dobi od 6 godina do manje od 12 godina i 180 l/h (\pm 45 l/h) za djecu od 12 godina do manje od 18 godina.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

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

Farmakokinetičke interakcije

Nisu provedena namjenska ispitivanja interakcija među lijekovima u djece i adolescenata.

5.3 Ne klinički 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 μ -opioidne receptore kod doziranja iznad terapijskog raspona), zapažen je zakašnjeni

razvoj i embriotoksičnost. Nakon intravenskog doziranja u štakora, uočeno je smanjeno preživljavanje *in utero*. U štakora je tapentadol uzrokovao povećani mortalitet F₁ 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.

Juvenilni štakori liječeni su od postnatalnog dana 6. do 90., što je pokrilo razdoblje razvoja koje odgovara dojenčadi, djetinjstvu i adolescenciji u ljudi. Tijekom prva 3 dana liječenja primijećena je brojčano veća incidencija smrtnosti pri dozama od ≥ 25 mg/kg/dan s izloženošću tapentadolu u plazmi na najnižoj razini opaženih štetnih događaja (LOAEL) usporedivoj s predviđenom kliničkom izloženošću u plazmi u djece. Tapentadol je dobro podnosila mladunčad starija od 10 dana. Nije bilo kliničkih znakova povezanih s liječenjem, učinaka na tjelesnu težinu, konzumaciju hrane, ranijeg odbića ili reproduktivnog razvoja, rast dugih kostiju, motoričku aktivnost, ponašanje ili učenje i pamćenje. Težina organa i makroskopska ili mikroskopska procjena nisu pokazale promjene povezane s liječenjem. Tapentadol nije utjecao na spolni razvoj, parametre parenja ili trudnoće u liječenih životinja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

PALEXIA retard 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem:

Jezgra tablete:

hipromeloza
celuloza, mikrokristalična
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

hipromeloza
laktoza hidrat
talk
makrogol
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

PALEXIA retard 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem:

Jezgra tablete:

hipromeloza
celuloza, mikrokristalična
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

hipromeloza
laktoza hidrat
talk
makrogol
propilenglikol
titanijev dioksid (E171)

PALEXIA retard 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem:

Jezgra tablete:

hipromeloza
celuloza, mikrokristalična
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

hipromeloza
laktoza hidrat
talk
makrogol
propilenglikol
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)

PALEXIA retard 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem:

Jezgra tablete:

hipromeloza
celuloza, mikrokristalična
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

hipromeloza
laktoza hidrat
talk
makrogol
propilenglikol
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

PALEXIA retard 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem:

Jezgra tablete:

hipromeloza
celuloza, mikrokristalična
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

hipromeloza
laktoza hidrat
talk
makrogol
propilenglikol
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

PALEXIA retard 250 mg tablete s produljenim oslobađanjem:

Jezgra tablete:

hipromeloza
celuloza, mikrokristalična
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

hipromeloza

laktoza hidrat

talk

makrogol

propilenglikol

titanijev dioksid (E171)

željezov oksid, žuti (E172)

željezov oksid, crveni (E172)

željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

PALEXIA retard 25 mg: 2 godine

PALEXIA retard 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg i 250 mg: 3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PALEXIA retard 25mg:

PVC/PVDC-aluminij blisteri

Pakiranja sa 7, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 tableta s produljenim oslobađanjem.

PVC/PVDC-aluminij perforirani blisteri s jediničnom dozom

Pakiranja sa 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 100x1 tableta s produljenim oslobađanjem.

PALEXIA retard 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg i 250 mg:

PVC/PVDC-aluminij/papir/PET blisteri

Pakiranja sa 7, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 tableta s produljenim oslobađanjem.

PVC/PVDC-aluminij/papir/PET perforirani blisteri s jediničnom dozom

Pakiranja sa 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 100x1 tableta s produljenim oslobađanjem.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Grünenthal GmbH, Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PALEXIA retard 25 mg: HR-H-411609269

PALEXIA retard 50 mg: HR-H-328480033
PALEXIA retard 100 mg: HR-H-107720962
PALEXIA retard 150 mg: HR-H-687263718
PALEXIA retard 200 mg: HR-H-044989300
PALEXIA retard 250 mg: HR-H-710842589

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