

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

- § ▲ **Palexia<sup>®</sup> SR, 50mg, tablete sa produženim oslobađanjem**
- § ▲ **Palexia<sup>®</sup> SR, 100mg, tablete sa produženim oslobađanjem**
- § ▲ **Palexia<sup>®</sup> SR, 150mg, tablete sa produženim oslobađanjem**
- § ▲ **Palexia<sup>®</sup> SR, 200mg, tablete sa produženim oslobađanjem**
- § ▲ **Palexia<sup>®</sup> SR, 250mg, tablete sa produženim oslobađanjem**

**INN: tapentadol**

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*Palexia SR, 50mg, tablete sa produženim oslobađanjem*

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 50 mg tapentadola (u obliku tapentadol-hidrohlorida).

*Palexia SR, 100mg, tablete sa produženim oslobađanjem*

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 100 mg tapentadola (u obliku tapentadol-hidrohlorida).

*Palexia SR, 150mg, tablete sa produženim oslobađanjem*

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 150 mg tapentadola (u obliku tapentadol-hidrohlorida).

*Palexia SR, 200mg, tablete sa produženim oslobađanjem*

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 200 mg tapentadola (u obliku tapentadol-hidrohlorida).

*Palexia SR, 250mg, tablete sa produženim oslobađanjem*

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 250 mg tapentadola (u obliku tapentadol-hidrohlorida).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Palexia SR, 50 mg, sadrži 3,026 mg laktoze.

Palexia SR, 100 mg, sadrži 3,026 mg laktoze.

Palexia SR, 150 mg, sadrži 3,026 mg laktoze.

Palexia SR, 200 mg, sadrži 3,026 mg laktoze.

Palexia SR, 250 mg, sadrži 3,026 mg laktoze.

Za kompletan spisak pomoćnih supstanci, videti deo 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa produženim oslobađanjem.

*Palexia SR, 50 mg:* Bele, duguljaste film tablete (6,5 mm x 15 mm), sa utisnutim Grünenthal logom na jednoj strani i oznakom „H1“ na drugoj strani.

*Palexia SR, 100 mg:* Bledo žute, duguljaste film tablete (6,5 mm x 15 mm), sa utisnutim Grünenthal logom na jednoj strani i oznakom „H2“ na drugoj strani.

*Palexia SR, 150 mg:* Bledo ružičaste, duguljaste film tablete (6,5 mm x 15 mm), sa utisnutim Grünenthal logom na jednoj strani i oznakom „H3“ na drugoj strani.

*Palexia SR, 200 mg:* Bledo narandžaste, duguljaste film tablete (7 mm x 17 mm), sa utisnutim Grünenthal logom na jednoj strani i oznakom „H4“ na drugoj strani.

*Palexia SR, 250 mg:* Braonkasto crvene, duguljaste film tablete (7 mm x 17 mm), sa utisnutim Grünenthal logom na jednoj strani i oznakom „H5“ na drugoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Palexia SR je indikovana za terapiju umerenog do teškog hroničnog bola kod odraslih, kada se on može adekvatno kupirati samo opioidnim analgeticima.

### 4.2. Doziranje i način primene

#### Doziranje

Režim doziranja treba individualno podesiti u skladu sa težinom bola koji treba lečiti, na osnovu prethodnog terapijskog iskustva i mogućnosti za praćenje pacijenta.

Palexia SR treba da se uzima dva puta na dan, približno na svakih 12 sati.

#### *Započinjanje terapije*

##### *Započinjanje terapije kod pacijenata koji trenutno ne uzimaju opioidne analgetike*

Pacijent treba da započne terapiju pojedinačnim dozama od 50 mg tapentadola u obliku tableta sa produženim oslobađanjem, dva puta na dan.

##### *Započinjanje terapije kod pacijenata koji trenutno uzimaju opioidne analgetike*

Kada se prelazi sa drugog opioida na lek Palexia SR i određuje inicijalna doza, treba uzeti u obzir prirodu prethodno primenjivanog leka, način primene i srednju dnevnu dozu. Ovo može da iziskuje više inicijalne doze leka Palexia SR za pacijente koji trenutno uzimaju opioide nego kod onih koji opioide nisu uzimali pre započinjanja terapije lekom Palexia SR.

#### *Titracija i održavanje*

Posle započinjanja terapije dozu treba, pod strogim nadzorom ordinirajućeg lekara, individualno titrirati do nivoa koji obezbeđuje adekvatnu analgeziju i neželjena dejstva svodi na najmanju meru.

Iskustvo iz kliničkih ispitivanja pokazalo je da je režim titracije sa povećanjima doze tapentadola u vidu tableta sa produženim oslobađanjem za po 50 mg dva puta na dan na svaka 3 dana bio prikladan za postizanje adekvatne kontrole bola kod većine pacijenata.

Ukupne dnevne doze leka Palexia SR preko 500 mg tapentadola još uvek nisu ispitivane, pa se stoga takve doze ne preporučuju.

#### *Obustava terapije*

Nagla obustava terapije tapentadolom može da dovede do pojave apstinencijalnih simptoma (videti odeljak 4.8). Kada pacijentu terapija tapentadolom više nije neophodna, savetuje se postepeno smanjenje doze kako bi se izbegla pojava apstinencijalnih simptoma.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno podešavanje doze (videti odeljak 5.2).

Lek Palexia SR nije ispitivan u kontrolisanim kliničkim studijama efikasnosti kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, pa se stoga upotreba u ovoj populaciji ne preporučuje (videti odeljke 4.4 i 5.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno podešavanje doze (videti odeljak 5.2).

Lek Palexia SR treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre. Terapiju kod ovih pacijenata treba započeti najnižom raspoloživom jačinom leka, tj. 50 mg tapentadola u obliku tablete sa produženim oslobađanjem, i primenom ne češćom od jednom na svaka 24 sata. Na početku terapije

ne preporučuje se dnevna doza veća od 50 mg tapentadola u obliku tablete sa produženim oslobađanjem. Dalja terapija treba da omogućiti održavanje analgezije uz prihvatljivu podnošljivost (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Lek Palexia SR nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, pa se stoga upotreba u ovoj populaciji ne preporučuje (videti odeljke 4.4 i 5.2).

#### *Stariji pacijenti (osobe starosti 65 godina i stariji)*

Uopšteno, nije potrebno korigovati dozu kod pacijenata starijeg životnog doba. Međutim, budući da su oslabljena funkcija bubrega i jetre češće kod gerijatrijskih pacijenata, potrebno je voditi računa da se doza odredi prema preporukama (videti odeljke 4.2 i 5.2).

#### *Pedijatrijski pacijenti*

Bezbednost i efikasnost leka Palexia SR kod dece i adolescenata uzrasta ispod 18 godina još uvek nije utvrđena. Prema tome, upotreba leka Palexia SR se ne preporučuje u ovoj populaciji.

### **Način primene**

Palexia SR, tabletu sa produženim oslobađanjem se mora progutati cela, bez deljenja ili žvakanja, kako bi se očuvao mehanizam produženog oslobađanja aktivne supstance iz leka. Tabletu Palexia SR treba progutati sa dovoljno tečnosti.

Lek Palexia SR se može uzimati sa hranom ili bez nje.

Oмотаč (matrix) tablete tapentadola se ne mora u potpunosti svariti, pa zbog toga može biti eliminisan i vidljiv u stolici pacijenta. Međutim, ovaj nalaz nema klinički značaj, jer je aktivna supstanca iz tablete već resorbovana.

### **4.3. Kontraindikacije**

Palexia SR je kontraindикована:

- Kod pacijenata preosetljivih na tapentadol ili bilo koju od pomoćnu supstancu leka (videti odeljak 6.1)
- U situacijama u kojima je kontraindикована primena aktivnih supstanci agonista  $\mu$ -opioidnih receptora (u daljem tekstu  $\mu$ -opioidnih receptora), tj. kod pacijenata sa značajnom respiratornom depresijom (u uslovima gde nema monitoringa ili u odsustvu opreme za reanimaciju) i kod pacijenata sa akutnom ili teškom bronhijalnom astmom ili hiperkapnijom
- Kod svih pacijenata kod kojih postoji ili se sumnja da postoji paralitički ileus
- Kod pacijenata sa akutnom intoksikacijom alkoholom, hipnoticima, analgeticima sa centralnim delovanjem, ili psihotropnim aktivnim supstancama (videti odeljak 4.5).

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### *Potencijal za zloupotrebu i razvoj zavisnosti/Sindrom zavisnosti*

Lek Palexia SR ima potencijal za zloupotrebu i razvoj zavisnosti. Ovo treba imati u vidu kada se lek Palexia SR propisuje ili izdaje u situacijama u kojima postoji osnovana zabrinutost o povećanom riziku od pogrešne upotrebe, zloupotrebe, zavisnosti ili davanja trećim licima.

Sve pacijente na terapiji aktivnim supstancama koje imaju agonističku aktivnost na  $\mu$ -opioidnim receptorima treba pažljivo pratiti kako bi se primetili znaci zloupotrebe i zavisnosti.

#### *Rizik od istovremene upotrebe sedativnih lekova kao benzodiazepini ili srodne supstance*

Istovremena upotreba leka Palexia SR sa sedativnim lekovima kao što su benzodiazepini ili srodne supstance, može da dovede do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog ovih rizika istovremeno propisivanje leka Palexia SR sa ovim sedativnim lekovima bi trebalo da bude rezervisano za pacijente za koje alternativni način lečenja nije moguć. Ako se donese odluka da se lek Palexia SR propiše istovremeno

sa sedativnim lekovima, podešavanje doze jednog ili oba leka treba uzeti u obzir, a trajanje istovremene terapije treba da bude što je kraće moguće.

Ove pacijente treba pažljivo pratiti u pogledu znakova respiratorne depresije i sedacije. U tom smislu se preporučuje da se pacijenti i njihovi staratelji informišu o ovim simptomima (videti odeljak 4.5).

#### *Respiratorna depresija*

U velikim dozama ili kod pacijenata osetljivih na agoniste  $\mu$ -opioidnih receptora, Palexia SR može izazvati dozno-zavisnu respiratornu depresiju. Iz tog razlog, lek Palexia SR treba sa oprezom primenjivati kod pacijenata sa oslabljenom disajnom funkcijom.

Treba uzeti u obzir alternativne analgetike koji nisu agonisti  $\mu$ -opioidnih receptora, a lek Palexia SR kod takvih pacijenata treba koristiti samo pod pažljivim medicinskim nadzorom u najnižoj efektivnoj dozi. Ako se javi respiratorna depresija, treba je lečiti kao i svaku drugu respiratornu depresiju izazvanu agonistima  $\mu$ -opioidnih receptora (videti odeljak 4.9).

#### *Povreda glave i povišeni intrakranijalni pritisak*

Lek Palexia SR ne treba da se koristi kod pacijenata koji mogu da budu posebno osetljivi na intrakranijalna dejstva retencije ugljen dioksida, kao što su oni sa dokazanim povišenim intrakranijalnim pritiskom, pacijenti sa poremećajem svesti, ili u komi. Analgetici sa aktivnošću agonista  $\mu$ -opioidnih receptora mogu da maskiraju klinički tok kod pacijenta sa povredom glave. Lek Palexia SR treba oprezno koristiti kod pacijenata sa povredom glave i tumorima mozga.

#### *Konvulzije*

Lek Palexia SR nije sistematski ispitivan kod pacijenata sa konvulzijama i ti pacijenti su bili isključeni iz kliničkih ispitivanja. Međutim, kao i drugi analgetici koji imaju aktivnost agonista  $\mu$ -opioidnih receptora, i lek Palexia SR se ne preporučuje kod pacijenata koji u anamnezi imaju konvulzije ili bilo koje stanje koje bi pacijenta izložilo riziku od pojave konvulzija. Dodatno, tapentadol može povećati rizik od pojave konvulzija kod pacijenata koji uzimaju lekove koji snižavaju prag za pojavu konvulzija (videti odeljak 4.5).

#### *Bubrežna insuficijencija*

Lek Palexia SR nije ispitivan u kliničkim studijama efikasnosti kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom. Zato se upotreba leka u ovoj populaciji ne preporučuje (videti odeljke 4.2 i 5.2).

#### *Insuficijencija jetre*

Ispitanici sa blagom i umerenom insuficijencijom jetre pokazali su povećanje sistemske izloženosti 2 puta odnosno 4,5 puta, u poređenju sa ispitanicima koji imaju normalnu funkciju jetre. Lek Palexia SR treba oprezno koristiti kod pacijenata sa umerenom insuficijencijom jetre (videti odeljke 4.2 i 5.2), a posebno nakon započinjanja terapije.

Lek Palexia SR nije ispitivan kod ljudi sa teškom insuficijencijom jetre, pa se zato upotreba leka u ovoj populaciji ne preporučuje (videti odeljke 4.4 i 5.2).

#### *Upotreba kod oboljenja pankreasa/bilijarnog trakta*

Aktivne supstance koje imaju agonističko dejstvo na  $\mu$ -opioidnim receptorima mogu da izazovu spazam Odijevog sfinktera. Lek Palexia SR treba sa oprezom koristiti kod pacijenata sa oboljenjem bilijarnog trakta, uključujući i akutni pankreatitis.

#### *Mešoviti opioidni agonisti/antagonisti*

Potreban je oprez kada se lek Palexia SR uzima sa mešovitim  $\mu$ -opioidnim agonistima/antagonistima (kao što su pentazocin, nalbufin) ili parcijalnim  $\mu$ -opioidnim agonistima (kao što je buprenorfin). Kod pacijenata koji su na terapiji održavanja buprenorfinom za lečenje zavisnosti od opioida, treba razmotriti druge terapijske opcije (kao što je npr. privremeni prekid lečenja buprenorfinom), ako primena punog  $\mu$ -agoniste (kao što je tapentadol) postane neophodna za kupiranje akutnih bolnih stanja. Tokom zajedničke primene tapentadola sa buprenorfinom, prijavljeno je da su potrebne veće doze punih agonista  $\mu$ -opioidnih receptora i

da je u ovakvim slučajevima potrebno pažljivo praćenje neželjenih događaja, kao što je respiratorna depresija.

Lek Palexia SR tablete sa produženim oslobađanjem sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjima intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

#### 4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

##### *Sedativni lekovi kao benzodiazepini ili slični lekovi*

Istovremena primena leka Palexia SR sa sedativnim lekovima kao što su benzodiazepini ili drugi respiratorni ili CNS depresori (drugi opioidi, antitusici ili supstitucione terapije, barbiturati, antipsihotici, H1-antihistaminici, alkohol) povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti, zbog aditivnog depresornog efekta na CNS. Iz tog razloga, kada se razmatra kombinovana terapija lekom Palexia SR i lekovima koji imaju depresorno dejstvo na respiratorni sistem ili CNS, treba uzeti u obzir smanjenje doze jednog ili oba leka, a trajanje konkomitantne terapije treba da bude ograničeno (videti odeljak 4.4).

##### *Mešoviti opioidni agonisti/antagonisti*

Potreban je oprez kada se lek Palexia SR uzima sa mešovitim  $\mu$ -opioidnim agonistima/antagonistima (kao što su pentazocin, nalbufin) ili parcijalnim  $\mu$ -opioidnim agonistima, kao što je buprenorfin (videti takođe odeljak 4.4).

Lek Palexia SR može uzrokovati konvulzije i povećati potencijal selektivnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI), inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI), tricikličnih antidepresiva, antipsihotika i drugih lekova koji smanjuju prag nadražaja za pojavu konvulzija.

Prijavljeni su slučajevi pojave serotoninskog sindroma, koji je vremenski bio povezan sa upotrebom tapentadola u kombinaciji sa serotoninergičkim lekovima, kao što su selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI), inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI) i tricikličnih antidepresiva. Serotoninski sindrom je verovatan, kada se javi nešto od navedenog:

- Spontani klonus
- Indukovani ili okularni klonus sa agitacijom ili dijaforezom
- Tremor ili hiperrefleksija
- Hipertonija i temperatura tela  $>38^{\circ}\text{C}$  i indukovani okularni klonus.

Obustava serotoninergičkog leka obično dovodi do brzog oporavka. Terapija zavisi od prirode i težine simptoma.

Glavni put eliminacije tapentadola je konjugacija sa glukuronskom kiselinom posredovana uridin difosfat-transferazom (UGT) uglavnom UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7 izoformama. Zbog toga, istovremena primena sa snažnim inhibitorima ovih izoenzima može dovesti do povećane sistemske izloženosti tapentadolu (videti odeljak 5.2).

Kod pacijenata na terapiji tapentadolom neophodan je oprez ukoliko se istovremeno započinje ili prekida primena leka koji je snažan induktor enzima (npr. rifampicin, fenobarbital, kantarion (*Hypericum perforatum*)), jer to može da dovede do smanjenja efikasnosti u prvom, odnosno pojačanog rizika od neželjenih dejstava u drugom slučaju.

Terapiju lekom Palexia SR treba izbegavati kod pacijenata koji koriste inhibitore monoamino oksidaze (MAO) ili koji su ih koristili u poslednjih 14 dana zbog potencijalnog aditivnog dejstva na koncentracije sinaptičkog noradrenalina, što može da dovede do neželjenih kardiovaskularnih događaja, kao što je hipertenzivna kriza.

## 4.6. Trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Podaci o upotrebi kod trudnica su veoma ograničeni.

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogena dejstva. Međutim, usporeni razvoj i embriotoksičnost zabeleženi su pri dozama koje su imale pojačana farmakološka dejstva (tzv. ‘*exaggerated pharmacology*’) ( $\mu$ -opioidnim receptorima posredovani efekti na CNS povezani sa dozama koje su iznad terapijskog opsega). Dejstva na postnatalni razvoj su uočena već pri primeni doza koje kod majki nisu izazivale neželjena dejstva (tzv. *NOAEL*) (videti odeljak 5.3).

Lek Palexia SR treba koristiti tokom trudnoće samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik po fetus.

### Trudovi i porođaj

Dejstvo tapentadola na trudove i porođaj kod žena nije poznato. Palexia SR se ne preporučuje kod žena tokom i neposredno pre pojave trudova i samog porođaja. Zbog agonističke aktivnosti tapentadola na  $\mu$ -opioidnim receptorima, novorođenčad čije su majke uzimale tapentadol treba pratiti zbog eventualnog razvoja respiratorne depresije.

### Dojenje

Nema informacija o izlučivanju tapentadola u humano mleko. Iz ispitivanja na novorođenim pacovima koje je dojila ženka koja je primala tapentadol zaključeno je da se tapentadol izlučuje u mleku (videti odeljak 5.3). Iz tog razloga, ne može se isključiti rizik po odojče. Lek Palexia SR ne treba koristiti tokom dojenja.

## 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Palexia SR može da ima jak uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama zbog činjenice da može nepovoljno da utiče na funkcije centralnog nervnog sistema (videti odeljak 4.8). Ovo se može očekivati posebno na početku terapije, pri svakoj promeni doze i kada se kombinuje sa alkoholom ili trankilizerima (videti odeljak 4.4). Pacijente treba upozoriti da nije dozvoljeno upravljanje vozilima i rukovanje mašinama.

## 4.8. Neželjena dejstva

Neželjene reakcije na lek koje su se javile kod pacijenata u placebo kontrolisanim ispitivanjima sprovedenim sa lekom Palexia SR bile su uglavnom blagog do umerenog intenziteta. Najčešće neželjene reakcije na lek javile su se na nivou gastrointestinalnog trakta i centralnog nervnog sistema (mučnina, vrtoglavica, opstipacija, glavobolja i pospanost).

U tabeli datoj u nastavku navedene su neželjene reakcije na lek koje su identifikovane u kliničkim ispitivanjima sprovedenim sa lekom Palexia SR. Navedene su po klasi i učestalosti. Učestalosti se definiše kao veoma česta ( $\geq 1/10$ ); česta ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); povremena ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); retka ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); veoma retka ( $< 1/10,000$ ), i nije poznato (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Klasa sistema organa	Učestalost			
	Veoma često	Često	Povremeno	Retko
Imunski poremećaji			Preosetljivost na lek*	
Poremećaji metabolizma i ishrane		Oslabljen apetit	Gubitak telesne mase	
Psihijatrijski poremećaji		Anksioznost, Depresivno	dezorijentisanost, stanje konfuzije,	Zavisnost od leka, Poremećaj mišljenja

		raspoloženje, poremećaji spavanja, nervoza, nemir	agitiranost, poremećaj percepcije, neuobičajeni snovi, euforično raspoloženje	
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	Vrtoglavica, Pospanost, glavobolja	Poremećaj pažnje, Tremor, Nevoljne mišićne kontraksije	Snižen nivo svesti, Poremećaj pamćenja, Mentalni poremećaji, Sinkopa, Sedacija, Poremećaj ravnoteže, Dizartrija, Hipoestezija, Parestezija,	Konvulzije, Presinkopa, poremećaj koordinacije
<b>Poremećaj oka</b>			Poremećaj vida	
<b>Kardiološki poremećaji</b>			Ubrzan rad srca, Usporen rad srca, palpitacije	
<b>Vaskularni poremećaji</b>		Naleti crvenila (vrućine)	Snižen krvni pritisak	
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>		Dispnea		Respiratorna depresija
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	Mučnina, Opstipacija,	povraćanje dijareja, dispepsija,	Nelagodnost u abdomenu	Poremećaj pražnjenja želuca
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		Pruritus, Hiperhidroza, raš	Urtikarija	
<b>Poremećaj i bubrega i urinarnog sistema</b>			Otežano započinjanje mokrenja, polakiurija	
<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</b>			Seksualna disfunkcija	
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene leka</b>		Astenija, zamor, osećaj promene telesne temperature, suvoća sluzokoža, edem	Apstinencijalni sindrom, neuobičajeno se osećati, iritabilnost	Osećaj opijenosti, osećaj relaksiranosti
<i>*Postmarketinški su prijavljeni retki događaji angioedema, anafilakse i anafilaktičkog šoka</i>				

Klinička ispitivanja sprovedena sa lekom Palexia SR u kome su pacijenti bili izlagani do godinu dana pokazali su minimalne dokaze o pojavi apstinencijalnih simptoma po nagloj obustavi leka, a po pravilu su klasifikovani kao blagi, ukoliko ih je bilo. Ipak, neophodno je pažljivo praćenje pacijenata kako bi se uočili eventualni apstinencijalni simptomi (videti odeljak 4.2) i u slučaju da se pojave, adekvatno lečenje pacijenta.

Poznato je da je rizik od suicida i suicidalnih ideja veći kod pacijenata koji pate od hroničnog bola. Pored toga, supstance sa izraženim dejstvom na monoaminergički sistem dovode se u vezu sa pojačanim rizikom od suicida kod pacijenata koji pate od depresije, a posebno na početku terapije. U slučaju tapentadola, podaci iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja leka ne daju dokaze o povećanju ovog rizika.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## 4.9. Predoziranje

### *Simptomi*

Iskustva sa predoziranje tapentadola su veoma ograničena. Pretklinički podaci ukazuju da pri intoksikaciji tapentadolom mogu da se očekuju simptomi slični onima koje daju analgetici sa centralnim delovanjem i agonističkom aktivnošću na  $\mu$ -opioidnim receptorima. U principu, ovi simptomi u kliničkom okruženju uključuju miozu, povraćanje, kardiovaskularni kolaps, poremećaje svesti do nivoa kome, konvulzije i respiratornu depresiju do nivoa zastoja disanja.

### *Terapija*

U slučaju predoziranja, terapiju treba usmeriti na kontrolu simptoma uzrokovanih agonističkim dejstvom na  $\mu$ -opioidnim receptorima. Kada se sumnja na predoziranje tapentadolom primarnu pažnju treba posvetiti ponovnom uspostavljanju prohodnosti disajnih puteva i uvođenju asistiranu ili kontrolisane ventilacije.

Čisti antagonisti opioidnih receptora kao što je nalokson su specifični antidoti za respiratornu depresiju koja je posledica predoziranja. Respiratorna depresija zbog predoziranja može da traje duže od dejstva antagonista opioidnih receptora. Davanje antagonista opioidnih receptora nije zamena za kontinuirano praćenje disajnih puteva, procesa disanja i cirkulacije nakon predoziranja opioidima. Ako je odgovor na antagoniste opioidnih receptora suboptimalan ili po prirodi, samo kratkotrajan, treba dati dodatnu dozu antagonista (npr. naloksona) u skladu sa uputstvom za upotrebu proizvođača tog leka.

Gastrointestinalna dekontaminacija se može razmotriti u cilju eliminacije neresorbovane aktivne supstance. Gastrointestinalna dekontaminacija se može vršiti aktivnim ugljem ili ispiranjem želuca u roku od 2 sata od uzimanja leka. Pre započinjanja gastrointestinalne dekontaminacije važno je da se obezbedi prohodnost disajnih puteva.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Analgetici; opioidi; opioidi, ostali

**ATC šifra:** N02AX06



Tapentadol je snažan analgetik, agonista na  $\mu$ -opioidnim receptorima i dodatnom inhibicijom ponovnog preuzimanja noradrenalina. Tapentadol svoje analgetičko dejstvo vrši direktno, bez farmakološki aktivnog metabolita.

Tapentadol je pokazao efikasnost u prekliničkim modelima nociceptivnog, neuropatskog, visceralnog i zapaljenskog bola. Efikasnost je potvrđena u kliničkim ispitivanjima sa tapentadol tabletama sa produženim oslobađanjem gde su bila obuhvaćena stanja nemalignog nociceptivnog bola i neuropatskog hroničnog bola kao i kod hroničnog bola povezanog sa tumorima. Ispitivanja kod bola izazvanog osteoartritisom i hroničnog bola u donjem delu leđa pokazala su sličnu analgetsku aktivnost tapentadola i snažnog opioida koji je korišćen za poređenje. U jednom ispitivanju sa bolnom dijabetičkom perifernom neuropatijom tapentadol je bio bolji od placebo koji je korišćen za poređenje.

Dejstva na kardiovaskularni sistem: U opsežnom ispitivanju QT intervala kod ljudi, nije pokazan uticaj ponavljanih terapijskih i supraterapijskih doza tapentadola na QT interval. Takođe, tapentadol nije imao relevantnog uticaja na ostale parametre EKG-a (puls, PR interval, trajanje QRS, morfologiju T-talasa ili U-talasa).

#### *Pedijatrijska populacija*

Evropska agencija za lekove je odložila obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka Palexia SR u svim podgrupama pedijatrijske populacije kod teškog hroničnog bola (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

#### *Podaci iz postmarketinškog praćenja*

U postmarketinškom praćenju leka sprovedene su dve studije koje su ispitivale praktičnu upotrebu tapentadola.

Efikasnost tapentadol tableta sa produženim oslobađanjem je potvrđena u multicentralnom, randomizovanom, dvostruko slepom ispitivanju, sa paralelnim grupama, kod pacijenata sa bolom u donjem delu leđa sa neuropatskom komponentom (KF5503/58). Smanjenje prosečnog intenziteta bola bila su slična u grupi lečenoj tapentadolom i poredbenoj grupi tj. grupi koja je primala kombinaciju tapentadol tableta sa produženim oslobađanjem i pregabalin tableta sa trenutnim oslobađanjem.

U otvorenom, multicentralnom, randomizovanom ispitivanju kod pacijenata sa teškim hroničnim bolom u donjem delu leđa sa neuropatskom komponentom (KF5503/60), tapentadol tablete sa produženim oslobađanjem su pokazale značajno smanjenje prosečnog intenziteta bola.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### *Resorpcija*

Srednja apsolutna biološka raspoloživost posle davanja pojedinačne doze (našte) leka Palexia SR iznosi približno 32% zbog ekstenzivnog metabolizma tokom prvog prolaza. Maksimalne koncentracije tapentadola u serumu se beleže između 3 i 6 sati posle uzimanja tableta sa produženim oslobađanjem.

Dozno proporcionalni porast vrednosti PIK (površina ispod krive koncentracije leka u plazmi u funkciji vremena) tapentadola zabeležen je posle davanja tableta sa produženim oslobađanjem u rasponu terapijskih doza.

Ispitivanje sa ponavljanim dozama, uz primenu tapentadol tableta sa produženim oslobađanjem od 86 mg i 172 mg dva puta dnevno, pokazalo je da odnos akumulacije iznosi oko 1,5 za osnovnu aktivnu supstancu, što je primarno određeno intervalom između primena doza i prividnim poluvremenom eliminacije tapentadola. Stanje ravnoteže koncentracija tapentadola u serumu postignuto je drugog dana terapijskog režima.

### *Uticaj hrane*

PIK se povećava za 8%, a  $C_{max}$  za 18%, kada se tablete sa produženim oslobađanjem uzimaju posle visokokaloričnog doručka sa visokim sadržajem masti. Procenjeno je da ovo nema klinički značaj jer spada u normalnu interindividualnu varijabilnost farmakokinetičkih parametara tapentadola. Palexia SR se može uzimati uz obrok ili bez njega.

### *Distribucija*

Tapentadol se obimno distribuira u organizmu. Po intravenskoj primeni, volumen distribucije ( $V_z$ ) tapentadola iznosi 540 +/- 98 L. Vezivanje za proteine u serumu je nisko, i iznosi približno 20%.

### *Biotransformacija*

Kod ljudi, tapentadol se ekstenzivno metaboliše. Oko 97% osnovnog jedinjenja se metaboliše. Glavni put metabolizma tapentadola je konjugacija sa glukuronskom kiselinom pri čemu nastaju glukuronidi. Posle oralne primene, približno 70% doze se izluči urinom u vidu konjugovanih formi (55% glukuronida i 15% sulfata tapentadola). Uridin difosfat glukuronil transferaza (UGT) je glavni enzim uključen u glukuronidaciju (uglavnom UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7 izoformi). Ukupno 3% aktivne supstance izlučuje se urinom u neizmenjenom obliku. Tapentadol se dodatno metaboliše u N-desmetil tapentadol (13%) pomoću CYP2C9 i CYP2C19 i u hidroksi tapentadol (2%) pomoću CYP2D6, koji se zatim metabolišu konjugacijom. Prema tome, metabolizam aktivne supstance preko sistema citohroma P450 je manje važan od glukuronidacije.

Nijedan od metabolita ne doprinosi analgetičkoj aktivnosti.

### *Eliminacija*

Tapentadol i njegovi metaboliti se skoro isključivo (99%) izlučuju preko bubrega. Ukupni klirens nakon intravenske primene iznosi 1530 +/- 177 mL/min. Terminalno poluvreme eliminacije u proseku iznosi 5-6 sati posle oralne primene.

### ***Posebne populacije***

#### *Stariji pacijenti*

Srednja izloženost (PIK) tapentadolu bila je slična u ispitivanjima sa ispitanicima starijeg životnog doba (65-78 godina starosti) u poređenju sa mladim odraslim osobama (19-43 godina), pri čemu je u grupi starijih ispitanika zabeležena 16% niža srednja vrednost  $C_{max}$  u poređenju sa mladim odraslim osobama.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

PIK i  $C_{max}$  tapentadola bili su uporedivi kod ispitanika sa različitim stepenima bubrežne funkcije (od normalne do teško oštećene). Nasuprot tome, povećanje izloženosti (PIK) tapentadol-O-glukuronidu zabeleženo je sa povećavanjem stepena oštećenja funkcije bubrega. Kod ispitanika sa blagim, umerenim, odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega, PIK tapentadol-O-glukuronida je 1,5-, 2,5-, odnosno 5,5-puta veća nego kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Davanje tapentadola dovelo je do veće izloženosti i nivoa tapentadola u serumu kod ispitanika sa oštećenjem funkcije jetre u poređenju sa ispitanicima sa normalnom funkcijom jetre. Odnos farmakokinetičkih parametara tapentadola za grupe s blagim i umerenim oštećenjem funkcije jetre u poređenju sa grupom sa normalnom funkcijom jetre iznosio je 1,7 odnosno 4,2 za PIK; 1,4 odnosno 2,5 za  $C_{max}$ ; i 1,2 odnosno 1,4 za  $t_{1/2}$ . Brzina formiranja tapentadol-O-glukuronida bila je manja kod ispitanika sa izraženijim oštećenjem funkcije jetre.

#### *Farmakokinetičke interakcije*

Tapentadol se uglavnom metaboliše glukuronidacijom i samo mala količina se metaboliše oksidativnim putevima.

Budući da je glukuronidacija sistem velikog kapaciteta/malog afiniteta, kod koga ne dolazi lako do zasićenja, čak ni u bolesti, a da su terapijske koncentracije aktivnih supstanci uopšteno daleko ispod koncentracija potrebnih za potencijalnu inhibiciju glukuronidacije, sve klinički relevantne interakcije izazvane glukuronidacijom su malo verovatne. U jednom skupu ispitivanja interakcija između lekova u kojima su korišćeni paracetamol, naproksen, acetylsalicylic acid i probenecid, ispitivan je mogući uticaj tih aktivnih supstanci na glukuronidaciju tapentadola. Ispitivanja u kojima su druge aktivne supstance bile naproksen (500 mg dva puta dnevno tokom 2 dana) i probenecid (500 mg dva puta dnevno tokom 2 dana) pokazala su

povećanje PIK tapentadola za 17% u prvom i 57% u drugom slučaju. Generalno, u ovim ispitivanjima nisu zabeleženi klinički relevantni uticaji na koncentracije tapentadola u serumu.

Štaviše, sprovedena su ispitivanja interakcije tapentadola sa metoklopramidom i omeprazolom, kako bi se ispitalo mogući uticaj ovih aktivnih supstanci na resorpciju tapentadola. Ni ova ispitivanja nisu pokazala klinički relevantne uticaje na koncentracije tapentadola u serumu.

*In vitro* ispitivanja nisu pokazala nikakav potencijal tapentadola bilo za inhibiciju bilo za indukciju enzima citohroma P450. Prema tome, nije verovatno da će doći do klinički relevantnih interakcija posredovanih sistemom citohroma P450.

Vezivanje tapentadola za proteine plazme je nisko (približno 20%). Prema tome, niska je i verovatnoća farmakokinetičkih interakcija između lekova, zasnovanih na istiskivanju sa mesta vezivanja na proteinu.

### 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Tapentadol se nije pokazao genotoksičnim u Amesovom testu na bakterijama. Kada je rađen *in vitro* test hromozomskih aberacija dobijeni su dvoznačni rezultati, ali kada je test ponovljen, rezultati su bili jasno negativni. Tapentadol nije bio genotoksičan *in vivo*, kada su korišćena dva parametra praćenja hromozomskih aberacija i neplanske sinteze DNK, i kada je testiran pri maksimalnoj podnošljivoj dozi. Dugotrajna ispitivanja na životinjama nisu identifikovala potencijalni karcinogeni rizik relevantan za ljude.

Tapentadol nije uticao na fertilitet mužjaka ili ženki pacova, ali je pri višim dozama zabeleženo smanjeno *in utero* preživljavanje. Nije poznato da li je ovo posredovano dejstvom na ženke ili mužjake. Tapentadol nije pokazao teratogena dejstva kod pacova i kunića nakon intravenske i supkutane izloženosti. Međutim, usporeni razvoj i embriotoksičnost zabeleženi su posle davanja doza leka koje su rezultirale prekomernim farmakološkim dejstvom (CNS efekti posredovani  $\mu$ -opioidnim receptorima, povezani sa primenom doza većih od terapijskih). Posle intravenskog doziranja kod pacova, zabeleženo je smanjeno *in utero* preživljavanje. Kod pacova, tapentadol je doveo do povećanog mortaliteta F1 mladunaca koji su bili direktno izloženi preko majčinog mleka između 1. i 4. postporođajnog dana i to već pri dozama koje za majku nisu bile toksične. Nije bilo dejstava na neurobihevirolne parametre.

Izlučivanje u majčino mleko ispitivano je kod onih mladunaca pacova čije su majke primale tapentadol. Mladunci su bili dozno-zavisno izloženi tapentadolu i tapentadol O-glukuronidu. Zaključeno je da se tapentadol izlučuje u mleko.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

Palaxia SR, 50 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:

Jezgro tablete:

Hipromeloza;  
Celuloza, mikrokristalna;  
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;  
Magnezijum-stearat.

Omotač (film) tablete:

Opadry II white;  
Hipromeloza;  
Laktoza, monohidrat;  
Talk;  
Makrogol 6000;  
Propilenglikol;  
Titan-dioksid (E 171).

*Palaxia SR, 100 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:*

Jezgro tablete:

Hipromeloza;  
Celuloza, mikrokristalna;  
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;  
Magnezijum-stearat.

Omotač (film) tablete:

Opadry II yellow:  
Hipromeloza;  
Laktoza, monohidrat;  
Talk;  
Makrogol 6000;  
Propilenglikol;  
Titan-dioksid (E 171);  
Gvožđe (III)-oksid, žuti (E 172).

*Palaxia SR, 150 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:*

Jezgro tablete:

Hipromeloza;  
Celuloza, mikrokristalna;  
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;  
Magnezijum-stearat.

Omotač (film) tablete:

Opadry II pink:  
Hipromeloza;  
Laktoza, monohidrat;  
Talk;  
Makrogol 6000;  
Propilenglikol;  
Titan-dioksid (E 171);  
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E 172);  
Gvožđe (III)-oksid, crveni (E 172).

*Palaxia SR, 200 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:*

Jezgro tablete:

Hipromeloza;  
Celuloza, mikrokristalna;  
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;  
Magnezijum-stearat.

Omotač (film) tablete:

Opadry II orange:  
Hipromeloza;  
Laktoza, monohidrat;  
Talk;  
Makrogol 6000;  
Propilenglikol;  
Titan-dioksid (E 171);  
Gvožđe (III)-oksid, žuti (E 172);  
Gvožđe (III)-oksid, crveni (E 172).

*Palaxia SR, 250 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:*

Jezgro tablete:

Hipromeloza;

Celuloza, mikrokristalna;  
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;  
Magnezijum-stearat.

Omotač (film) tablete:

Opadry II red:  
Hipromeloza;  
Laktoza, monohidrat;  
Talk;  
Makrogol 6000;  
Propilenglikol;  
Titan-dioksid (E 171);  
Gvožđe (III)-oksid, žuti (E 172);  
Gvožđe (III)-oksid, crveni (E 172);  
Gvožđe (III)-oksid, crni (E 172).

## **6.2. Inkompatibilnost**

Nije promenljivo.

## **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

## **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC-aluminijum/PET/papir blister deljiv na pojedinačne doze, koji sadrži 10 film tableta. Spoljnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

HEMOFARM AD VRŠAC  
Beogradski put b.b. Vršac

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

*Palexia SR, 50 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 515-01-01197-19-001*  
*Palexia SR, 100 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 515-01-01198-19-001*  
*Palexia SR, 150 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 515-01-01199-19-001*  
*Palexia SR, 200 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 515-01-01200-19-001*  
*Palexia SR, 250 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 515-01-01201-19-001*

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

### **Datum prve dozvole:**

*Palexia SR, 50 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 30.06.2014.*

*Palexia SR, 100 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 30.06.2014.*

*Palexia SR, 150 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 30.06.2014.*

*Palexia SR, 200 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 30.06.2014.*

*Palexia SR, 250 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 30.06.2014.*

### **Datum poslednje obnove dozvole:**

*Palexia SR, 50 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 16.12.2019.*

*Palexia SR, 100 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 16.12.2019.*

*Palexia SR, 150 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 16.12.2019.*

*Palexia SR, 200 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 16.12.2019.*

*Palexia SR, 250 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 16.12.2019.*

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Decembar, 2019.