

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

- § ▲ Apeneta[®], 50 mg, tablete sa produženim oslobađanjem
- § ▲ Apeneta[®], 100 mg, tablete sa produženim oslobađanjem
- § ▲ Apeneta[®], 150 mg, tablete sa produženim oslobađanjem
- § ▲ Apeneta[®], 200 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

INN: tapentadol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 50 mg tapentadola (u obliku maleat hemihidrata).
Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 100 mg tapentadola (u obliku maleat hemihidrata).
Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 150 mg tapentadola (u obliku maleat hemihidrata).
Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 200 mg tapentadola (u obliku maleat hemihidrata).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

	50 mg tablete sa produženim oslobađanjem	100 mg tablete sa produženim oslobađanjem	150 mg tablete sa produženim oslobađanjem	200 mg tablete sa produženim oslobađanjem
laktoza	3,344 mg	3,327 mg	3,339 mg	5,091 mg

Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa produženim oslobađanjem.

Apeneta 50 mg tablete sa produženim oslobađanjem:

Bele, do skoro bele, okrugle, bikonveksne, film tablete sa utisnutom oznakom T1 na jednoj strani. Dimenzije tablete: 16 mm x 8,5 mm.

Apeneta 100 mg tablete sa produženim oslobađanjem:

Bledo braonkasto-žute, okrugle, bikonveksne, film tablete sa utisnutom oznakom T2 na jednoj strani. Dimenzije tablete: 16 mm x 8,5 mm.

Apeneta 150 mg tablete sa produženim oslobađanjem:

Bledo ružičaste, okrugle, bikonveksne, film tablete sa utisnutom oznakom T3 na jednoj strani. Dimenzije tablete: 16 mm x 8,5 mm.

Apeneta 200 mg tablete sa produženim oslobađanjem:

Bledo braonkasto-narandžaste, okrugle, bikonveksne, film tablete sa utisnutom oznakom T4 na jednoj strani. Dimenzije tablete: 18 mm x 8 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Apeneta je indikovano za terapiju umerenog do teškog akutnog bola kod odraslih, kada se on može adekvatno kontrolisati samo opioidnim analgeticima.

4.2. Doziranje i način primene

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

Lek Apeneta bi trebalo da se uzima dva puta dnevno, 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 tablete sa produženim oslobađanjem, koje se uzimaju dva puta dnevno.

Započinjanje terapije kod pacijenata koji trenutno uzimaju opioidne analgetike

Pri prelasku sa terapije opioidnih lekova na lek Apeneta i određivanja početne doze, treba uzeti u obzir prirodu, primenu i dnevnu dozu prethodno primenjenog leka, Ovo može zahtevati veće početne doze leka Apeneta kod pacijenata koji trenutno uzimaju opioide, u poređenju sa onim pacijentima koji su uzimali opioide pre započinjanja terapije lekom Apeneta.

Titracija i održavanje

Nakon započinjanja terapije, dozu treba pojedinačno titrirati do doze kojom se postiže odgovarajuća analgezija sa minimalnim neželjenim reakcijama, pod stalnim nadzorom lekara koji je propisao terapiju.

Iskustvo iz kliničkih studija pokazalo je da je režim titracije doze pri povećanjima za 50 mg tapentadola, u obliku tableta sa produženim oslobađanjem, dva puta dnevno, svaka 3 dana, odgovarajuć za postizanje adekvatne kontrole bola kod većine pacijenata.

Ukupne dnevne doze preko 500 mg tapentadola nisu ispitivane, pa se stoga takve doze ne preporučuju.

Obustava terapije

Simptomi obustave se mogu pojaviti nakon naglog prekida lečenja tapentadolom (videti odeljak 4.8.).

Kada pacijenu više nije potrebna terapija tapentadolom, preporučuje se postepeno snižavanje doze kako bi se sprečili simptomi obustave.

Oštećenje funkcije bubrega

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

Lek Apeneta 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 Apeneta 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 svakih 24 sati. Na početku terapije ne preporučuje se dnevna doza veća od 50 mg tapentadola u obliku tablete sa produženim oslobađanjem. Dalja terapija treba da omogući održavanje analgezije uz prihvatljivu podnošljivost, što se postiže bilo skraćivanjem ili produžavanjem intervala doziranja (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Lek Apeneta 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).

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno korigovati dozu kod pacijenata starije životne dobi. 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).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Apeneta kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina još uvek nije utvrđena. Shodno tome, upotreba leka Apeneta se ne preporučuje u ovoj populaciji.

Način primene

Lek Apeneta, tableta sa produženim oslobađanjem se mora progutati cela, bez deljenja ili žvakanja, kako bi se očuvao mehanizam produženog oslobađanja aktivne supstance iz leka. Tabletu treba progutati sa dovoljno tečnosti. Lek Apeneta može se uzimati sa hranom ili bez nje.

Omotič (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

4.3. Kontraindikacije

Lek Apeneta je kontraindikovano:

- kod pacijenata preosetljivih na tapentadol ili bilo koju od pomoćnih supstanci leka (videti odeljak 6.1),
- u situacijama u kojima je kontraindikovana primena aktivnih supstanci koje su agonisti μ -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 Apeneta ima potencijal za zloupotrebu i razvoj zavisnosti. Ovo treba imati u vidu kada se lek Apeneta 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 μ -opioidnim receptorima treba pažljivo pratiti kako bi se primetili znaci zloupotrebe i zavisnosti.

Rizik od istovremene upotrebe sedativnih lekova kao što su benzodiazepini ili srodne supstance

Istovremena upotreba leka Apeneta sa sedativima kao što su benzodiazepini ili srodne supstance, može da dovede do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog ovih rizika istovremeno propisivanje leka Apeneta sa napred navedenim sedativima treba da bude dostupno pacijentima za koje drugi način lečenja nije moguć. Ako se donese odluka da se lek Apeneta propiše istovremeno sa sedativima, podešavanje doze jednog ili oba leka treba uzeti u obzir, a trajanje istovremene terapije treba da bude što je kraće moguće.

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 μ -opioidnih receptora, lek Apeneta može izazvati dozno-zavisnu respiratornu depresiju. Iz tog razloga, lek Apeneta treba sa oprezom primenjivati kod pacijenata sa oslabljenom disajnom funkcijom.

Treba uzeti u obzir primenu drugih analgetika koji nisu agonisti μ -opioidnih receptora, a lek Apeneta 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 μ -opioidnih receptora (videti odeljak 4.9).

Povreda glave i povišeni intrakranijalni pritisak

Lek Apeneta ne treba da se koristi kod pacijenata koji mogu da budu posebno osetljivi na intrakranijalne efekte izazvane zadržavanjem ugljen dioksida, kao što su pacijenti sa dokazanim povišenim intrakranijalnim pritiskom, pacijenti sa poremećajem svesti, ili u komi. Analgetici sa aktivnošću agonista μ -opioidnih receptora mogu da maskiraju klinički tok kod pacijenta sa povredom glave. Lek Apeneta treba oprezno koristiti kod pacijenata sa povredom glave i tumorima mozga.

Epileptični napadi

Lek Apeneta nije sistematski ispitivan kod pacijenata sa epileptičnim napadima i ti pacijenti su bili isključeni iz kliničkih ispitivanja. Međutim, kao i drugi analgetici koji imaju aktivnost agonista μ -opioidnih receptora, i lek Apeneta se ne preporučuje kod pacijenata koji u anamnezi imaju epileptične napade ili bilo koje stanje koje bi pacijenta izložilo riziku od pojave epileptičnih napada. Dodatno, tapentadol može povećati rizik od pojave epileptičnih napada kod pacijenata koji uzimaju lekove koji snižavaju prag za pojavu epileptičnih napada (videti odeljak 4.5).

Bubrežna insuficijencija

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

Lek Apeneta 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 μ -opioidnim receptorima mogu da izazovu spazam Odijevo sfinktera. Lek Apeneta treba sa oprezom koristiti kod pacijenata sa oboljenjem bilijarnog trakta, uključujući i akutni pankreatitis.

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

Opioidi mogu dovesti do poremećaja disanja tokom spavanja, uključujući i centralnu apneu (CSA) i hipoksemiju tokom sna. Upotreba opioida povećava rizik za pojavu dozno zavisne CSA. Kod pacijenata sa CSA, potrebno je razmotriti smanjenje ukupne doze opioida.

Mešoviti opioidni agonisti/antagonisti

Potreban je oprez kada se lek Apeneta uzima sa mešovitim μ -opioidnim agonistima/antagonistima (kao što su pentazocin, nalbufin) ili parcijalnim μ -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 μ -agoniste (kao što je tapentadol) postane neophodna kod akutnih bolnih stanja. Tokom zajedničke primene tapentadola sa buprenorfinom, prijavljeno je da su potrebne veće doze punih agonista μ -opioidnih receptora i da je u ovakvim slučajevima potrebno pažljivo praćenje neželjenih događaja, kao što je respiratorna depresija.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Apeneta sadrži laktazu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem 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 Apeneta sa sedativnim lekovima kao što su benzodiazepini ili drugi respiratorni ili CNS depresori (drugi opiodi, 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 Apeneta i lekovima koji imaju depresorno dejstvo na respiratorni sistem ili CNS, treba uzeti u obzir smanjenje doze jednog ili oba leka, a trajanje istovremene terapije treba da bude ograničeno (videti odeljak 4.4).

Mešoviti opiodni agonisti/antagonisti

Potreban je oprez kada se lek Apeneta uzima sa mešovitim μ -opiodnim agonistima/antagonistima (kao što su pentazocin, nalbufin) ili parcijalnim μ -opiodnim agonistima, kao što je buprenorfin (videti takođe odeljak 4.4).

Lek Apeneta 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 serotoniniskog 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. Serotoniniski 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 difosfattransferazom (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 Apeneta treba izbegavati kod pacijenata koji koriste inhibitore monoamino oksidaze (MAO) ili koji su ih koristili u poslednjih 14 dana zbog potencijalnog aditivnog dejstva na koncentraciju sinaptičkog noradrenalina, što može da dovede do neželjenih kardiovaskularnih događaja, kao što je hipertenzivna kriza.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o upotrebi leka Apeneta 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') (μ -opiodnim 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 Apeneta 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. Lek Apeneta se ne preporučuje kod žena tokom i neposredno pre pojave trudova i samog porođaja. Zbog agonističke aktivnosti tapentadola na μ -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 Apeneta ne treba koristiti tokom dojenja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Apeneta ima jak uticaj na psihofizičke sposobnost 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 tapentadolom SR, bile su uglavnom blagog i umerenog intenziteta. Najčešće neželjene reakcije na lek javile su se na gastrointestinalnom traktu i centralnom nervnom sistemu (mučnina, povraćanje, somnolencija, vrtoglavica i glavobolja).

U tabeli datoj u nastavku navedene su neželjene reakcije na lek koje su identifikovane u kliničkim ispitivanjima sprovedenim sa lekom tapentadol SR kao i iz post-marketinškog okruženja. Navedene su po klasi i učestalosti.

Neželjena dejstva koja mogu da se jave tokom terapije sa tapentadolom SR razvrstana su po učestalosti u sledeće grupe:

- veoma često ($\geq 1/10$),
- često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- povremeno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- retko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- veoma retko ($< 1/10.000$),
- nepoznato (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti neželjena dejstva su prikazana po opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Učestalost neželjenih dejstava na pojedine sisteme organa:

Klasifikacija po sistemima organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko
Poremećaji imunskog sistema			preosetljivost na lek		
Poremećaji metabolizma i ishrane		smanjen apetit	gubitak težine		
Psihijatrijski poremećaji		anksioznost, depresivno raspoloženje, poremećaj spavanja, nervoza, umor	dezorijentacija, konfuzija, agitacija, poremećaji opažanja, neuobičajeni snovi, euforično raspoloženje	zavisnost od lekova, poremećaj mišljenja	Delirijum**
Poremećaji nervnog sistema	vrtoglavica, pospanost, glavobolja	poremećaj pažnje, tremor, nevoljne	depresivno stanje svesti, poremećaj	konvulzije, presinkope, poremećaj	

		mišićne kontrakcije	pažnje, poremećaj pamćenja, sinkopa, poremećaj ravnoteže dizartrija, hipoestezija, parestezija,	koordinacije	
Poremećaji oka			poremećaj vida		
Kardiološki poremećaji			ubrzan rad srca, usporan rad srca palpitacije		
Vaskularni poremećaji		subjektivni osećaj vrućine, praćen crvenilom	snižen krvni pritisak		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		dispneja		respiratorna depresija,	
Gastrointestinalni poremećaji	nauzeja, konstipacija	povraćanje, dijareja, dispepsija	nelagodnost u abdomenu	poremećaj pražnjenja želuca	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus, hiperhidroza, raš	urtikarija		
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			otežano započinjanje mokrenja, polakiurija		
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			seksualna disfunkcija		
Opšti poremećaji i promene na mestu primene		astenija zamor, osećaj promene telesne temperature, suvoća mukoze, edem	apstinencijalni sindrom, neuobičajeno se osećati, iritabilnost	osećaj opijenosti, osećaj relaksiranosti	
*Postmarketinški su prijavljeni retki događaji angioedema, anafilakse i anafilaktičkog šoka					
**Postmarketinški su posmatrani slučajevi pojave delirijuma kod pacijenata sa povećanim faktorom rizika kao što je karcinom i starije životno doba.					

Klinička ispitivanja sprovedena sa lekom Apeneta, 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 monoaminički sistem dovode se u vezu sa pojačanim rizikom od suicida kod pacijenata koji pate od depresije, 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
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Iskustva sa predoziranjem tapentadolom su veoma ograničena. Pretklinički podaci ukazuju da pri intoksikaciji tapentadolom mogu očekivati simptomi slični onima koje daju analgetici sa centralnim delovanjem i agonističkom aktivnošću na μ -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 μ -opioidnim receptorima. Kada se sumnja na predoziranje tapentadolom primarnu pažnju treba posvetiti ponovnom uspostavljanju prohodnosti disajnih puteva i uvođenju asistiranе 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 μ -opioidnim receptorima i dodatnom inhibicijom ponovnog preuzimanja noradrenalina. Tapentadol svoje analgetičko dejstvo vrši direktno, bez farmakološki aktivnog metabolita.

Tapentadol je pokazao efikasnost u pretkliničkim modelima nociceptivnog, neuropatskog, visceralnog i zapaljenskog bola. Efikasnost je potvrđena u kliničkim ispitivanjima tapentadol tabletama sa produženim oslobađanjem, gde su bila obuhvaćena stanja nemalignog nociceptivnog i neuropatskog hroničnog bola, kao i

kod hroničnog tumor-zavisnog bola. Tapentadol je pokazao slično analgetsko dejstvo, u poređenju sa dejstvom snažnog opioida, u ispitivanju bola kod osteoartritisa i hroničnog bola u donjem delu leđa. U ispitivanju bolne dijabetičke periferne neuropatije, tapentadol je bio odvojen od placeba koji se koristio za poređenje.

Dejstva na kardiovaskularni sistem: U opsežnom ispitivanju QT intervala kod ljudi, nije pokazan uticaj ponavljanih terapijskih i supratherapijskih 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 Apeneta u svim podgrupama pedijatrijske populacije kod umerenog do teškog akutnog bola. (Videti odeljak 4.2 za više informacija o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

Postmarketinški podaci

Sprovedene su dve post-marketinške studije nakon puštanja leka u promet, kako bi se ustanovila praktična primena tapentadola.

Efikasnost tapentadol tableta sa produženim oslobađanjem je potvrđena multicentričnom, randomizovanom, dvostruko slepom ispitivanju paralelnih grupa pacijenata, koji imaju bol u donjem delu leđa sa neuropatskom komponentom (KF5503/58). Smanjenje bola prosečnog intenziteta u grupi koja je uzimala tapentadol bilo je slično u poređenju sa grupom koja je uzimala tapentadol tablete sa produženim oslobađanjem u kombinaciji sa pregabalin tabletama sa trenutnim oslobađanjem.

U otvorenoj, multicentričnoj, randomizovanoj studiji kod pacijenata sa teškim hroničnim bolom u donjem delu leđa, sa neuropatskom komponentom (KF5503/60), tapentadol tablete sa produženim oslobađanjem ukazale su na značajno smanjenje bola.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Tapentadol se brzo i potpuno resorbuje posle oralne primene leka Apeneta. Srednja apsolutna biološka raspoloživost posle davanja pojedinačne doze (našte) iznosi približno 32% zbog ekstenzivnog metabolizma tokom prvog prolaza. Maksimalne koncentracije tapentadola u serumu tipično se beleže otprilike između 3 do 6 sati posle unošenja tableta sa produženim oslobađanjem. Dozno proporcionalni porast vrednosti PIK tapentadola zabeležen je posle davanja tableta sa produženim oslobađanjem u celom rasponu oralnih terapijskih doza.

Ispitivanje sa ponavljanim dozama dva puta dnevno, u rasponu od 86 mg do 172 mg tapentadola primenjivanog u obliku tableta sa produženim oslobađanjem, pokazao je odnos akumulacije oko 1,5 za osnovnu aktivnu supstancu što je primarno određeno intervalom između 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. U ovim uslovima vreme do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi bilo je odloženo za 1,5 sat. Pokazano je da nije klinički značajno, jer je procenjeno da spada u normalni varijabilni raspon PK parametara tapentadola. Lek Apeneta može se 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 izoforme). 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 metaboliše konjugacijom. Prema tome, metabolizam aktivne supstance preko sistema citohroma P450 je manje važan od glukuronidacije. Nijedan od metabolita ne doprinosi analgetičkoj aktivnosti.

Izlučivanje

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 4 sata 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 Cmax u poređenju sa mladim odraslim ispitanicima.

Oštećenje funkcije bubrega

PIK i Cmax tapentadola bili su uporedivi kod ispitanika sa različitim oštećenjem funkcije bubrega (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 koncentracije 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 Cmax; 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, acetilsalicilna kiselina 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 ispitao 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 nije pokazao genotoksičnost 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 μ -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

Pomoćne supstance u jezgru tablete:

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

Pomoćne supstance u filmu tablete:

Hipromeloza;
Laktoza, monohidrat;
Titan-dioksid;
Makrogol 3000;
Triacetin;
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172) - samo za 100 mg, 150 mg, 200 mg;
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172) - samo za 150 mg, 200 mg.

6.2. Inkompatibilnost

Inkompatibilije nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ne postoje posebni zahtevi čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje: kontejner od polietilena visoke gustine (HDPE), sa sigurnosnim zatvaračem za decu od polipropilena (PP) s evidencijom otvaranja sa 30 film tableta sa produženim oslobađanjem.

Spoljnje pakovanje: Složiva kartonska kutija koja sadrži 1 kontejner sa 30 tableta sa produženim oslobađanjem 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

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

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

Apeneta, 50 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 515-01-02529-20-003

Apeneta, 100 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 515-01-02530-20-003

Apeneta, 150 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 515-01-02531-20-003

Apeneta, 200 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 515-01-02532-20-004

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

Datum prve dozvole: 04.05.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2022.