

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

MABINOVAN 25 mg  
MABINOVAN 50 mg  
MABINOVAN 100 mg  
MABINOVAN 150 mg  
MABINOVAN 200 mg  
MABINOVAN 250 mg  
tablety s predĺženým uvoľňovaním

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

#### MABINOVAN 25 mg

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje tapentadólum-fosfát ekvivalentný 25 mg tapentadolu.

#### MABINOVAN 50 mg

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje tapentadólum-fosfát ekvivalentný 50 mg tapentadolu.

#### MABINOVAN 100 mg

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje tapentadólum-fosfát ekvivalentný 100 mg tapentadolu.

#### MABINOVAN 150 mg

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje tapentadólum-fosfát ekvivalentný 150 mg tapentadolu.

#### MABINOVAN 200 mg

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje tapentadólum-fosfát ekvivalentný 200 mg tapentadolu.

#### MABINOVAN 250 mg

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje tapentadólum-fosfát ekvivalentný 250 mg tapentadolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

#### MABINOVAN 25 mg

Hnedastá, podlhovastá, bikonvexná tableta s predĺženým uvoľňovaním (6 mm x 12 mm) s deliacou ryhou na oboch stranách.  
Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

#### MABINOVAN 50 mg

Biela, podlhovastá, bikonvexná tableta s predĺženým uvoľňovaním (6 mm x 13 mm) s deliacou ryhou na oboch stranách.  
Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

#### MABINOVAN 100 mg

Žltkastá, podlhovastá, bikonvexná tableta s predĺženým uvoľňovaním (7 mm x 14 mm) s deliacou ryhou na oboch stranách.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

#### MABINOVAN 150 mg

Jasne červenkastá, podlhovastá, bikonvexná tableta s predĺženým uvoľňovaním (7 mm x 15 mm) s deliacou ryhou na oboch stranách.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

#### MABINOVAN 200 mg

Žltá, podlhovastá, bikonvexná tableta s predĺženým uvoľňovaním (8 mm x 16 mm) s deliacou ryhou na oboch stranách.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

#### MABINOVAN 250 mg

Červenohnedá, podlhovastá, bikonvexná tableta s predĺženým uvoľňovaním (9 mm x 18 mm) s deliacou ryhou na oboch stranách.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikácie**

MABINOVAN je indikovaný na liečbu silnej chronickej bolesti u dospelých, ktorú možno primerane tlmieť len opioidnými analgetikami.

### **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

#### Dávkovanie

Dávkovací režim sa má určiť individuálne podľa závažnosti liečenej bolesti, predošlej skúsenosti s liečbou a možnosti sledovať pacienta.

MABINOVAN sa má užívať dvakrát denne, približne každých 12 hodín.

#### Začiatok liečby

*Začiatok liečby u pacientov, ktorí v súčasnosti neužívajú opioidné analgetiká*

Pacienti majú začať liečbu jednorazovou dávkou 50 mg MABINOVANU, ktorý sa podáva dvakrát denne.

*Začiatok liečby u pacientov, ktorí v súčasnosti užívajú opioidné analgetiká*

Pri prechode z opioidov na MABINOVAN a výbere počiatkovej dávky sa má vziať do úvahy povaha predošlého lieku, jeho podávanie a jeho priemerná denná dávka. Vyššie úvodné dávky MABINOVANU môžu byť potrebné u pacientov, ktorí v súčasnosti užívajú opioidy, v porovnaní s pacientmi, ktorí neužívali opioidy pred začatím liečby MABINOVANOM.

#### Titrácia a udržiavacia liečba

Po začatí liečby sa má dávka individuálne titrovať pod starostlivým dohľadom ošetrojúceho lekára až na úroveň, ktorá poskytuje adekvátnu analgéziu pri minimálnych nežiaducich účinkoch. Skúsenosti z klinických skúšaní preukázali, že na dosiahnutie adekvátnej kontroly bolesti je u väčšiny pacientov vhodný titračný režim, pri ktorom sa zvyšuje dávka tapentadolu každé 3 dni o jednu 50 mg tabletu tapentadolu s predĺženým uvoľňovaním dvakrát denne. Pri úpravách dávky na dosiahnutie individuálnych požiadaviek pacienta možno použiť aj 25 mg silu.

Celkové denné dávky vyššie ako 500 mg tapentadolu s predĺženým uvoľňovaním sa neštudovali, a preto sa neodporúčajú.

#### Ukončenie liečby

Po náhlom ukončení liečby tapentadolom sa môžu objaviť abstinenčné príznaky (pozri časť 4.8). U pacientov, u ktorých sa nevyžaduje ďalšia liečba tapentadolom, sa odporúča postupne znižovať dávku, aby sa predišlo výskytu abstinenčných príznakov.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa účinnosť tapentadolu s predĺženým uvoľňovaním v kontrolovaných klinických štúdiách neskúmala, preto sa použitie v tejto populácii neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

##### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene sa úprava dávkovania nevyžaduje (pozri časť 5.2). MABINOVAN sa má používať s opatrnosťou u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Liečba týchto pacientov sa má začať s najnižšou dostupnou dávkou, t.j. MABINOVAN 25 mg a nemá sa podávať častejšie než jedenkrát za 24 hodín. Na začiatku liečby sa neodporúča denná dávka vyššia ako jedna 50 mg tableta tapentadolu s predĺženým uvoľňovaním. Pri ďalšej liečbe sa má prihliadať na udržanie analgetického účinku pri prijateľnej znášanlivosti (pozri časti 4.4 a 5.2). Tapentadol s predĺženým uvoľňovaním sa neštudoval u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, a preto sa použitie v tejto populácii neodporúča (pozri časť 4.4 a 5.2).

##### *Starší pacienti ( $\geq 65$ rokov)*

Vo všeobecnosti sa u starších pacientov nevyžaduje úprava dávkovania. U starších pacientov je však vyššia pravdepodobnosť zníženia renálnych a hepatálnych funkcií, a preto sa odporúča venovať pozornosť výberu dávky (pozri časti 4.2 a 5.2).

##### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť MABINOVANU u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nie je stanovená. Použitie MABINOVANU sa preto v tejto populácii neodporúča.

#### Spôsob podávania

MABINOVAN je na perorálne použitie.

Tableta s predĺženým uvoľňovaním sa nemá kvôli zabezpečeniu predĺženého uvoľňovania deliť ani žuvať. MABINOVAN sa má zapíť dostatočným množstvom tekutiny.

MABINOVAN sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Obal (matrica) tablety sa nedá úplne stráviť, a preto sa môže vylučovať a byť viditeľný v stolici pacienta. Tento nález však nemá žiadny klinický význam, pretože liečivo sa už z tablety absorbovalo.

### **4.3 Kontraindikácie**

- precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- situácie, kedy sú kontraindikované liečivá s agonistickou aktivitou na  $\mu$ -opioidných receptoroch, t.j. u pacientov so signifikantnou respiračnou depresiou (v nemonitorovanom prostredí alebo pri absencii resuscitačného vybavenia) a u pacientov s akútnou alebo ťažkou bronchiálnou astmou alebo hyperkapniou
- každý pacient, ktorý má alebo u ktorého existuje podozrenie, že má paralytický ileus
- pacienti s akútnou intoxikáciou alkoholom, hypnotikami, centrálnymi pôsobiacimi analgetikami alebo psychotropnými látkami (pozri časť 4.5).

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### *Tolerancia a porucha užívania opioidov (zneužívanie a závislosť)*

Pri opakovanom podávaní opioidov sa môže vyvinúť tolerancia, fyzická a psychická závislosť a porucha užívania opioidov (opioid use disorder, OUD). Zneužitie alebo úmyselné nesprávne použitie opioidov môže mať za následok predávkovanie a/alebo smrť. Riziko vzniku OUD je zvýšené u pacientov s osobnou alebo rodinnou anamnézou (rodičia alebo súrodenci) s poruchami užívania návykových látok (vrátane porúch súvisiacich s užívaním alkoholu), u súčasných fajčiarov alebo u pacientov s osobnou anamnézou iných porúch duševného zdravia (napr. závažná depresia, úzkosť a poruchy osobnosti).

Pacienti budú vyžadovať sledovanie prejavov správania pri hľadaní vhodnej dávky (napr. príliš skoré požiadavky na opätovné predpísanie lieku). To zahŕňa prehľad súbežne podávaných opioidov a psychoaktívnych liekov (ako sú benzodiazepíny). U pacientov s príznakmi a prejavmi OUD sa má zvážiť konzultácia so špecialistom v oblasti závislostí.

##### *Riziko súbežného používania sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné látky*

Súbežné používanie MABINOVANU a sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné látky, môže viesť k sedácii, respiračnej depresii, kóme a smrti. Vzhľadom na tieto riziká má byť predpisovanie súbežne s týmito sedatívnymi liekmi vyhradené pre pacientov, u ktorých nie je možné použiť iné možnosti liečby. V prípade, že sa prijme rozhodnutie predpísať MABINOVAN súbežne so sedatívnymi liekmi, je potrebné zvážiť zníženie dávky jedného alebo oboch liekov a dĺžka súbežnej liečby má byť čo najkratšia.

U pacientov je potrebné dôsledne sledovať výskyt prejavov a príznakov respiračnej depresie a sedácie. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o tom, aby na tieto príznaky pamätali (pozri časť 4.5).

##### *Respiračná depresia*

Pri vysokých dávkach alebo u pacientov citlivých na agonistov  $\mu$ -opioidných receptorov môže MABINOVAN vyvolať od dávky závislú respiračnú depresiu. Preto sa má MABINOVAN podávať s obozretnosťou u pacientov s poruchou respiračných funkcií. U týchto pacientov sa má zvážiť použitie alternatívnych analgetík nepôsobiacich ako agonisty  $\mu$ -opioidných receptorov a MABINOVAN sa u týchto pacientov má použiť len pod starostlivým lekárskeym dohľadom a v najnižšej účinnej dávke. Ak dôjde k respiračnej depresii, lieči sa ako každá iná agonistami  $\mu$ -opioidných receptorov indukovaná respiračná depresia (pozri časť 4.9).

##### *Poranenie hlavy a zvýšený intrakraniálny tlak*

MABINOVAN sa nemá používať u pacientov, ktorí môžu byť obzvlášť citliví na intrakraniálne účinky zadržiavania oxidu uhličitého, ako sú pacienti s potvrdeným zvýšeným intrakraniálnym tlakom, poruchami vedomia alebo v kóme. Analgetiká s agonistickým pôsobením na  $\mu$ -opioidné receptory môžu maskovať klinický priebeh úrazu hlavy. MABINOVAN sa má používať s opatrnosťou u pacientov s poraneniami hlavy a nádormi mozgu.

##### *Záchvaty*

Tapentadol s predĺženým uvoľňovaním sa nehodnotil systematicky u pacientov so záchvatovým ochorením, a títo pacienti boli z klinických štúdií vylúčení. Rovnako ako ostatné agonisty  $\mu$ -opioidných receptorov, ani MABINOVAN sa neodporúča u pacientov so záchvatovým ochorením v anamnéze alebo pri akomkoľvek stave, ktorý zvyšuje riziko vzniku záchvatov u pacienta. Okrem toho, tapentadol môže zvýšiť riziko záchvatu u pacientov užívajúcich iné lieky, ktoré znižujú prahovú hodnotu vzniku záchvatov (pozri časť 4.5).

##### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa účinnosť tapentadolu s predĺženým uvoľňovaním v kontrolovaných klinických skúšaních nehodnotila, preto sa použitie v tejto populácii neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### *Porucha funkcie pečene*

Pacienti s miernou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene vykazovali 2-krát, resp. 4,5-krát vyššiu systémovú expozíciu v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene. MABINOVAN sa má používať s opatnosťou u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 5.2), najmä na začiatku liečby.

Tapentadol s predĺženým uvoľňovaním sa neštudoval u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, preto sa použitie v tejto populácii neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### *Použitie pri ochoreniach pankreasu/biliárneho traktu*

Liečivá pôsobiace ako agonisty  $\mu$ -opioidných receptorov môžu vyvolať spazmus Oddiho sfinktera. U pacientov s ochorením biliárneho traktu vrátane akútnej pankreatitídy sa má MABINOVAN používať s opatnosťou.

#### *Poruchy dýchania súvisiace so spánkom*

Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom, vrátane centrálného spánkového apnoe (CSA) a hypoxémie súvisiacej so spánkom. Užívanie opioidov zvyšuje riziko CSA v závislosti od dávky. U pacientov, ktorí majú CSA, sa má zvážiť zníženie celkovej dávky opioidov.

#### *Zmiešané agonisty/antagonisty opioidných receptorov*

Pri kombinovanom podávaní MABINOVANU so zmiešanými agonistami/antagonistami opioidných  $\mu$ -receptorov (ako je pentazocín, nalbufrín) alebo parciálnymi agonistami opioidných  $\mu$ -receptorov (ako je buprenorfrín) je potrebné postupovať opatrne. U pacientov, ktorým sa dlhodobo podáva buprenorfrín na liečbu závislosti od opioidov, sa má v prípade, ak je u nich nutné z dôvodu liečby akútnej bolesti začať podávanie úplných agonistov  $\mu$ -receptorov (ako je tapentadol), zvážiť prestavenie na alternatívnu liečbu (napr. s dočasným vysadením buprenorfrínu). Hlásilo sa, že pri súčasnom podávaní s buprenorfrínom je potrebné podávať vyššie dávky úplných agonistov  $\mu$ -receptorov, a za týchto okolností je potrebné starostlivé sledovanie výskytu nežiaducich príhod, ako je útlm dýchania.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### *Centrálne pôsobiace lieky/látky tlmiace centrálny nervový systém (CNS), vrátane alkoholu a omamných látok tlmiacich CNS*

Súbežné používanie MABINOVANU so sedatívnymi liekmi, ako sú benzodiazepíny alebo iné liečivá s tlmivým účinkom na dýchanie alebo CNS (iné opioidy, antitusiká alebo substitučné liečby, barbituráty, antipsychotiká, H<sub>1</sub>-antihistaminiká, alkohol) zvyšuje riziko sedácie, respiračnej depresie, kómy a smrti z dôvodu aditívneho tlmivého účinku na CNS. Preto v prípade, že sa uvažuje o liečbe kombináciou MABINOVANU s liečivom s tlmivým účinkom na dýchanie alebo CNS, je potrebné zvážiť zníženie dávky jedného alebo oboch liekov a dĺžka súbežného používania má byť obmedzená (pozri časť 4.4). Súbežné užívanie opioidov a gabapentínoidov (gabapentín a pregabalín) zvyšuje riziko predávkovania opioidmi, útlmu dýchania a smrti.

#### *Zmiešané agonisty/antagonisty opioidných receptorov*

Pri kombinovanom podávaní MABINOVANU so zmiešanými agonistami/antagonistami opioidných  $\mu$ -receptorov (ako je pentazocín, nalbufrín) alebo parciálnymi agonistami opioidných  $\mu$ -receptorov (ako je buprenorfrín) je potrebné postupovať opatrne (pozri tiež časť 4.4).

MABINOVAN môže vyvolať kŕče a zvýšiť riziko vzniku kŕčov vyvolaných selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI), inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI), tricyklickými antidepresívami, antipsychotikami a inými liekmi, ktoré znižujú prahovú hodnotu vzniku záchvatov.

Bol hlásený výskyt sérotonínového syndrómu v časovej súvislosti s terapeutickým použitím tapentadolu v kombinácii so sérotonérgickými liekmi, ako sú selektívne inhibítory spätného

vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI) a tricyklické antidepresíva.

Výskyt sérotonínového syndrómu je pravdepodobný, ak sa pozoruje jeden z nasledovných príznakov:

- Spontánny klonický kŕč
- Indukovateľný alebo očný klonický kŕč s agitáciou alebo diaforézou
- Tras a hyperreflexia
- Hypertónia a telesná teplota  $>38^{\circ}\text{C}$  a indukovateľný očný klonický kŕč.

Vysadenie sérotonínnergických liekov zvyčajne prináša rýchle zlepšenie. Liečba závisí od charakteru a závažnosti symptómov.

Tapentadol sa z organizmu vylučuje predovšetkým konjugáciou s kyselinou glukurónovou pomocou uridíndifosfáttransferázy (UGT), najmä jej izoformiem UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7. Súbežné podávanie so silným inhibítormi týchto izoenzýmov (napr. ketokonazol, flukonazol, kyselina meklofenámová) môže preto viesť k zvýšenej systémovej expozícii tapentadolu (pozri časť 5.2).

U pacientov liečených tapentadolom je potrebná zvýšená opatrnosť pri začatí alebo ukončení súbežne podávaných liekov so silným indukčným enzymatickým účinkom (napr. rifampicín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)), pretože to môže viesť k zníženiu účinnosti alebo k zvýšenému riziku nežiaducich účinkov, v uvedenom poradí.

Liečbe MABINOVANOM sa má vyhnúť u pacientov, ktorí užívajú alebo počas posledných 14 dní užívali inhibítory monoaminoxidázy (MAO) kvôli potenciálnym aditívnym účinkom na koncentrácie synaptického noradrenalínu, čo môže viesť k nežiaducim kardiovaskulárnym príhodám, ako je hypertenzná kríza.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### *Gravidita*

Je iba veľmi obmedzené množstvo údajov o použití u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nepreukázali teratogénne účinky. Pri dávkach vedúcich k nadmernej farmakologickej aktivite sa však pozoroval oneskorený vývoj a embryotoxicita (účinky na opioidné  $\mu$ -receptory v CNS v dôsledku podania vyšších než terapeutických dávok). Pri koncentráciách nevyvolávajúcich nežiaduce účinky u matky (no observed adverse effect level, NOAEL) sa však už zistili účinky na postnatálny vývoj (pozri časť 5.3).

MABINOVAN sa má v gravidite používať len v prípade, ak potenciálny prínos prevyšuje nad potenciálnym rizikom pre plod. Dlhodobé užívanie opioidov matkou počas gravidity súbežne vystavuje účinku aj plod. Novorodenec môže mať následne novorodenecký abstinenčný syndróm (neonatal withdrawal syndrome, NOWS). Novorodenecký opioidný abstinenčný syndróm môže byť život ohrozujúci, ak nie je rozpoznaný a liečený. Antidotum pre novorodenca má byť ľahko dostupné.

##### *Prvá doba pôrodná a pôrod*

Účinok tapentadolu na priebeh pôrodu u ľudí nie je známy. Použitie MABINOVANU u žien v čase pôrodu alebo tesne pred ním sa neodporúča. U novorodencov, ktorých matky užívali tapentadol, sa má sledovať prípadný útlm dýchania spôsobený agonistickou aktivitou tapentadolu na  $\mu$ -opioidných receptoroch.

##### *Dojčenie*

Nie sú dostupné žiadne informácie o vylučovaní tapentadolu do ľudského mlieka. Závery štúdie s potkaniami mláďatami kŕmenými samicami po podaní tapentadolu poukazujú na vylučovanie tapentadolu do mlieka (pozri časť 5.3). Nie je preto možné vylúčiť riziko pre dojčatá. MABINOVAN sa nemá používať počas dojčenia.

### Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o účinku MABINOVANU na fertilitu u ľudí. V štúdiu fertility a skorého embryonálneho vývinu sa nepozorovali žiadne účinky na reprodukčné parametre u samcov alebo samíc potkanov (pozri časť 5.3).

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

MABINOVAN môže mať veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože môže nepriaznivo ovplyvniť funkcie centrálného nervového systému (pozri časť 4.8. To sa má očakávať najmä na začiatku liečby, pri akejkoľvek zmene dávkovania, a tiež v kombinácii s alkoholom alebo trankvilizermi (pozri časť 4.4). Pacienti majú byť upozornení, či môžu viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

## 4.8 Nežiaduce účinky

V placebom kontrolovaných štúdiách s tapentadolom s predĺženým uvoľňovaním sa u pacientov vyskytovali nežiaduce účinky prevažne miernej až strednej závažnosti. Najčastejšie nežiaduce účinky postihovali gastrointestinálny a centrálny nervový systém (nauzea, závrat, zápcha, bolesť hlavy a somnolencia).

V nižšie uvedenej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré sa zistili v klinických skúšaní s tapentadolom s predĺženým uvoľňovaním a zo skúseností po uvedení lieku na trh. Uvádzajú sa podľa druhu a frekvencie. Frekvencie výskytu sú definované ako veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

NEŽIADUCE REAKCIE					
Triedy orgánových systémov	Frekvencia				
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy imunitného systému			precitlivenosť na liek*		
Poruchy metabolizmu a výživy		znížená chuť do jedla	úbytok telesnej hmotnosti		
Psychické poruchy		úzkosť, depresívna nálada, poruchy spánku, nervozita, nepokoj	dezorientácia, stav zmätenosti, agitácia, poruchy vnímania, abnormálne sny, euforická nálada	závislosť od lieku, abnormálne myslenie	delírium**
Poruchy nervového systému	závrat, somnolencia, bolesť hlavy	poruchy pozornosti, tras, mimovoľné svalové kontrakcie	znížený stupeň vedomia, poruchy pamäti, zhoršenie mentálnych funkcií, synkopa, sedácia, porucha rovnováhy, dyzartria, hypoestézia, parestézia	kľče, presynkopa, abnormálna koordinácia	
Poruchy oka			poruchy zraku		
Poruchy srdca a srdcovej			zvýšenie srdcovej frekvencie,		

činnosti			zníženie srdcovej frekvencie, palpitácie		
Poruchy ciev		sčervenenie	zníženie krvného tlaku		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dyspnoe		respiračná depresia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea, zápcha	vracanie, hnačka, dyspepsia	abdominálny diskomfort	porucha vyprázdňovania žalúdka	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		pruritus, nadmerné potenie, vyrážka	urtikária		
Poruchy obličiek a močových ciest			problémy s močením, polakizúria		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			sexuálna dysfunkcia		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		asténia, únava, pocit zmeny telesnej teploty, suchosť slizníc, edém	abstinenčný syndróm, abnormálne pocity, podráždenosť	pocity opitosti, pocity uvoľnenia	
* Po uvedení lieku na trh sa hlásili zriedkavé prípady angioedému, anafylaxie a anafylaktického šoku.					
** Po uvedení lieku na trh sa objavili prípady delíria u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi, ako je rakovina a pokročilý vek.					

V klinických skúšaní s tapentadolom s predĺženým uvoľňovaním s expozíciou pacienta až do 1 roka sa po náhlom ukončení liečby preukázal malý výskyt abstinenčných príznakov a pokiaľ sa objavili, boli vo všeobecnosti klasifikované ako mierne. Napriek tomu majú byť lekári pozorní voči prejavom abstinenčných príznakov (pozri časť 4.2) a pri ich výskyte pacienta primerane liečiť.

Riziko samovražedných myšlienok a spáchaných samovrážd je vyššie u pacientov, ktorí majú chronickú bolesť. Okrem toho sa lieky s výrazným vplyvom na monoaminergický systém spájali so zvýšeným rizikom samovrážd u pacientov, ktorí mali depresie, najmä na začiatku liečby. Údaje o tapentadole z klinických skúšaní a z hlásení po uvedení lieku na trh neposkytujú dôkaz zvýšenia tohto rizika.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

## 4.9 Predávkovanie

### *Príznaky*

Skúsenosti s predávkovaním tapentadolom u ľudí sú veľmi obmedzené. Predklinické údaje naznačujú, že pri intoxikácii tapentadolom možno očakávať príznaky podobné tým, ktoré vyvolávajú ostatné centrálné pôsobiace analgetiká s agonistickým pôsobením na  $\mu$ -opioidných receptoroch. V podstate tieto príznaky podľa klinického stavu zahŕňajú najmä miózu, vracanie, kardiovaskulárny kolaps, poruchy vedomia až kómu, kŕče a útlm až zastavenie dýchania.



### *Liečba*

Liečba predávkovania sa má sústreďiť na liečbu príznakov  $\mu$ -opioidného agonizmu. Pri podozrení na predávkovanie tapentadolom sa má zásadná pozornosť venovať udržaniu priechodnosti dýchacích ciest a zavedeniu asistovanej alebo kontrolovanej ventilácie.

Čisté antagonisy opioidných receptorov, ako je naloxón, sú špecifickými antidotami pri útlme dýchania vyvolaného predávkovaním opioidmi. Respiračný útlm po predávkovaní môže trvať dlhšie ako účinok antagonistov opioidných receptorov. Podávanie antagonistov opioidných receptorov po predávkovaní opioidmi nenahrádza nepretržité sledovanie priechodnosti dýchacích ciest, dýchania a obehu. Ak je odpoveď na antagonistu opioidných receptorov nedostatočná alebo je krátka, má sa podľa informácií o danom lieku podať ďalšia dávka antagonistu (napr. naloxónu).

Na elimináciu neabsorbovaného liečiva možno zvážiť gastrointestinálnu dekontamináciu.

O gastrointestinálnej dekontaminácii aktívnym uhlím alebo výplachom žalúdka možno uvažovať do 2 hodín od požitia. Pred pokusom o gastrointestinálnu dekontamináciu je potrebné venovať pozornosť zaisteniu priechodnosti dýchacích ciest.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Analgetiká, opioidné analgetiká, iné opioidy, ATC kód: N02AX06.

Tapentadol je silné analgetikum s agonistickým pôsobením na  $\mu$ -opioidné receptory a s inhibičnými účinkami na spätné vychytávanie noradrenalinu. Tapentadol pôsobí analgeticky priamo bez farmakologicky aktívneho metabolitu.

Tapentadol preukázal účinnosť v predklinických modeloch nociceptívnej, neuropatickej, viscerálnej a zápalovej bolesti. Účinnosť bola overená v klinických skúšaních s tabletami tapentadolu s predĺženým uvoľňovaním u pacientov so stavmi nemalígnej nociceptívnej a neuropatickej chronickej bolesti ako aj chronickej bolesti súvisiacej s tumormi. Štúdie bolesti spôsobenej osteoartrózou a chronickou bolesťou v dolnej časti chrbta preukázali podobnú analgetickú účinnosť tapentadolu ako porovnávacieho silného opioidu. V štúdií s pacientmi s bolestivou diabetickou periférnou neuropatiou sa tapentadol odlišoval od placebo použitého ako komparátor.

#### *Účinky na kardiovaskulárny systém*

Pri podrobnom skúšaní QT intervalu u ľudí sa nepreukázal žiadny účinok opakovaných terapeutických a supratherapeutických dávok tapentadolu na QT interval. Podobne tapentadol nemal žiadny relevantný účinok na ostatné parametre EKG (srdcová frekvencia, PR interval, dĺžka QRS, tvar T-vlny alebo U-vlny).

#### *Údaje po uvedení lieku na trh*

Vykonal sa dve štúdie po uvedení lieku na trh zamerané na praktické používanie tapentadolu.

Účinnosť tabliet tapentadolu s predĺženým uvoľňovaním sa overovala v multicentrickom, randomizovanom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní s paralelnými skupinami s pacientmi s neuropatickým komponentom bolesti chrbtice v lubmálnej (dolnej) časti (KF5503/58). Zmiernenia priemernej intenzity bolesti boli podobné v skupine liečenej tapentadolom a v skupine liečenej komparátorom, t.j. užívanie kombinácie tabliet tapentadolu s predĺženým uvoľňovaním a tabliet pregabalínu s okamžitým uvoľňovaním.

V otvorenom, multicentrickom, randomizovanom klinickom skúšaní s pacientmi s neuropatickým komponentom ťažkej chronickej bolesti chrbtice v lubmálnej (dolnej) časti (KF5503/60) sa tablety tapentadolu s predĺženým uvoľňovaním spájali so signifikantnými zmierneniami priemernej intenzity bolesti.

### *Pediatrická populácia*

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim tapentadol vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri silnej chronickej bolesti (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### *Absorpcia*

Priemerná absolútna biologická dostupnosť je po podaní jednorazovej dávky tapentadolu s predĺženým uvoľňovaním (nalačno) kvôli rozsiahlemu metabolizmu prvého priechodu pečeňou približne 32 %. Maximálne koncentrácie tapentadolu v sére sú pozorované 3 až 6 hodín po podaní tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Od dávky závislé nárasty hodnôt AUC sa pozorovali po podaní tabliet s predĺženým uvoľňovaním v dávkach presahujúcich rozmedzie terapeutických dávok.

Štúdie s opakovanými dávkami s dávkovacím rozmedzím dvakrát denne s použitím 86 mg až 172 mg tapentadolu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním ukázali mieru kumulácie pre pôvodné liečivo približne 1,5, ktorá je daná predovšetkým dávkovacím intervalom a zdanlivým polčasom tapentadolu. Rovnovážne koncentrácie tapentadolu v sére sa dosiahnu na druhý deň liečby.

### *Vplyv jedla*

Po podaní tabliet s predĺženým uvoľňovaním po vysokokalorických raňajkách s vysokým obsahom tukov sa hodnoty AUC zvýšili o 8 % a  $C_{max}$  o 18 %. Toto zvýšenie spadá do normálnej interindividuálnej variability farmakokinetických parametrov tapentadolu, a preto sa nepovažuje za klinicky relevantné. MABINOVAN sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

### *Distribúcia*

Tapentadol sa v organizme rozsiahlo distribuuje. Po intravenóznom podaní je distribučný objem tapentadolu 540 +/- 98 l. Väzba na sérové proteíny je nízka, a to približne 20 %.

### *Biotransformácia*

Tapentadol sa u ľudí rozsiahle metabolizuje. Metabolizuje sa asi 97 % pôvodného liečiva. Hlavnou cestou metabolizmu tapentadolu je konjugácia s kyselinou glukurónovou s tvorbou glukuronidov. Po perorálnom podaní sa asi 70 % dávky vylučuje močom vo forme konjugátov (55 % glukuronidov a 15% sulfátu tapentadolu). Najdôležitejší enzým, ktorý sa zúčastňuje glukuronidácie, je uridíndifosfát-glukuronyltransferáza (UGT), najmä jej izoformy UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7. Celkom 3 % liečiva sa vylučujú močom v nezmenenej podobe. Okrem toho sa tapentadol metabolizuje na N-demetyltapentadol (13 %) prostredníctvom CYP2C9 a CYP2C19 a na hydroxytapentadol (2 %) prostredníctvom CYP2D6 a tie sa potom ďalej metabolizujú konjugáciou. Metabolizmus liečiva prostredníctvom cytochrómu P450 má preto menšiu dôležitosť ako glukuronidácia.

Žiadny z metabolitov neprispieva k analgetickému účinku lieku.

### *Eliminácia*

Tapentadol a jeho metabolity sa vylučujú takmer výhradne obličkami (99 %). Celkový klírens po intravenóznom podaní je 1 530 +/- 177 ml/min. Terminálny polčas je po perorálnom podaní v priemere 5-6 hodín.

### Špeciálne skupiny pacientov

#### *Starší pacienti*

Priemerná expozícia (AUC) tapentadolu je u starších pacientov (vo veku 65 – 78 rokov) v porovnaní s mladými dospelými pacientmi (vo veku 19 – 43 rokov) podobná, v skupine starších pacientov sa v porovnaní s mladými dospelými pacientmi pozorovala o 16 % nižšia priemerná  $C_{max}$ .

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s rôznym stupňom poruchy renálnej funkcie (od normálnej funkcie až po jej ťažké poškodenie) bola AUC a  $C_{max}$  tapentadolu porovnateľná. So zvyšujúcim sa stupňom renálneho

poškodenia sa naopak pozorovala narastajúca expozícia (AUC) tapentadol-O-glukuronidu. U pacientov s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek je AUC tapentadol-O-glukuronidu 1,5-krát, resp. 2,5- a 5,5-krát vyššia ako u pacientov s normálnou renálnou funkciou.

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s poruchou funkcie pečene viedlo podanie tapentadolu k vyšším expozíciám a sérovým hladinám tapentadolu ako u pacientov s normálnou funkciou pečene. Farmakokinetické parametre tapentadolu v skupine s miernou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene boli AUC 1,7;  $C_{max}$  1,4 a  $t_{1/2}$  1,2 v porovnaní s parametrami AUC 4,2;  $C_{max}$  2,5 a  $t_{1/2}$  1,4 v skupine s normálnou funkciou pečene. Stupeň tvorby tapentadol-O-glukuronidu bol nižší u pacientov s vyšším stupňom poškodenia pečene.

#### Farmakokinetické interakcie

Tapentadol sa metabolizuje najmä glukuronidáciou a len malé množstvo sa metabolizuje oxidáciou. Keďže glukuronidácia je systém s vysokou kapacitou a nízkou afinitou, ktorý sa ľahko nepresýti ani v čase ochorenia a keďže terapeutické koncentrácie liečiva sú všeobecne nižšie ako koncentrácie potrebné pre prípadnú inhibíciu glukuronidácie, akékoľvek klinicky relevantné interakcie vyvolané glukuronidáciou nie sú pravdepodobné.

V klinických štúdiách farmakokinetických interakcií liečiv sa skúmal prípadný vplyv paracetamolu, naproxénu, kyseliny acetylsalicylovej a probenecidu na glukuronidáciu tapentadolu. V klinických štúdiách s naproxénom (500 mg dvakrát denne počas 2 dní) a s probenecidom (500 mg dvakrát denne počas 2 dní) sa preukázalo zvýšenie AUC tapentadolu o 17 %, resp. o 57 %. Celkovo sa v týchto štúdiách nepozoroval žiadny klinicky relevantný účinok na sérové koncentrácie tapentadolu.

Okrem toho sa vykonali štúdie interakcií tapentadolu s metoklopramidom a omeprazolom pre zistenie prípadného vplyvu týchto liečiv na absorpciu tapentadolu. Tieto štúdie rovnako nepreukázali žiadne klinicky relevantné účinky na sérové koncentrácie tapentadolu.

Štúdie *in vitro* neodhalili žiadny potenciál tapentadolu inhibovať alebo indukovať enzýmy cytochrómu P450. Klinicky relevantné interakcie sprostredkované systémom cytochrómu P450 sú preto nepravdepodobné.

Väzba tapentadolu na plazmatické bielkoviny je nízka (približne 20 %). Preto je pravdepodobnosť výskytu farmakokinetických liekových interakcií v dôsledku substitúcie na väzbových miestach proteínov nízka.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Amesov test nepreukázal genotoxicitu tapentadolu u baktérií. Pri testoch chromozómovej aberácie *in vitro* sa pozorovali nejednoznačné výsledky, avšak pri opakovanom teste boli výsledky jednoznačne negatívne. Pri testovaní tapentadolu až do maximálne tolerovanej dávky a pri použití dvoch cieľových ukazovateľov, chromozómovej aberácie a neplánovanej syntézy DNA, nebol tapentadol genotoxický *in vivo*. Dlhodobé štúdie na zvieratách nepreukázali možné kancerogénne riziko relevantné pre ľudí.

Tapentadol nemal žiadny vplyv na fertilitu samcov alebo samíc potkanov, ale pri vysokých dávkach bola znížená miera prežitia *in utero*. Nie je známe, či k tomu došlo prostredníctvom samca alebo samice. Tapentadol nepreukázal žiadne teratogénne účinky u potkanov a králikov po intravenózne alebo subkutánnej expozícii, po podaní dávok vedúcich k nadmernej farmakologickej aktivite (účinky opioidných  $\mu$ -receptorov súvisiacich s CNS v dôsledku podania vyšších než terapeutických dávok) sa však pozoroval oneskorený vývoj a embryotoxicita. Po intravenózne dávke sa u potkanov pozorovalo zníženie miery prežitia *in utero*. Tapentadol vyvolal zvýšenie mortality mláďat F<sub>1</sub> u potkanov po priamej expozícii prostredníctvom mlieka medzi 1. až 4. dňom po pôrode v dávkach, ktoré nevyvolali toxicitu u matky. Nepozorovali sa žiadne účinky na neurologicko-behaviorálne parametre.

Vylučovanie do materského mlieka sa sledovalo u mláďat potkanov kŕmených samicami užívajúcimi tapentadol. Tapentadol a tapentadol-O-glukuronid pôsobil na mláďatá v závislosti od dávky. Z toho vyplýva, že sa tapentadol do mlieka vylučuje.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza (E460)  
hypromelóza (E464)  
oxid kremičitý, koloidný bezvodý (E551)  
stearát horečnatý

#### Obal tablety

hypromelóza (E464)  
glycerol (E422)  
mastenec (E553b)  
mikrokryštalická celulóza (E460)  
oxid titaničitý (E171)

červený oxid železitý (E172) (iba sily 25, 100, 150, 200 a 250 mg)  
žltý oxid železitý (E172) (iba sily 25, 100, a 200 mg)  
čierny oxid železitý (E172) (iba sily 25, 100, 150, 200 a 250 mg)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Detské bezpečnostné hliníkové - PVC/PE/PVDC perforované blistre s jednotlivými dávkami.

#### MABINOVAN 25 mg

20x1, 30x1, 40x1, 50x1, 54x1, 60x1 alebo 100x1 tableta s predĺženým uvoľňovaním.

#### MABINOVAN 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg

20x1, 24x1, 30x1, 50x1, 54x1, 60x1 alebo 100x1 tableta s predĺženým uvoľňovaním.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1000 Lubľana

Slovinsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

MABINOVAN 25 mg: 65/0072/23-S  
MABINOVAN 50 mg: 65/0073/23-S  
MABINOVAN 100 mg: 65/0074/23-S  
MABINOVAN 150 mg: 65/0075/23-S  
MABINOVAN 200 mg: 65/0076/23-S  
MABINOVAN 250 mg: 65/0077/23-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

03/2023