

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2018/07957-ZME

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2021/00254-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/06062-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/07190-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/06060-Z1B

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Palexia 4 mg/ml perorálny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml perorálneho roztoku obsahuje 4 mg tapentadolu (vo forme hydrochloridu).

Pomocné látky so známym účinkom

Palexia 4 mg/ml perorálny roztok obsahuje propylénglykol, benzoát sodný a sodík.

Pozri časť 4.4

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok

Číry bezfarebný roztok

pH 3,5 až 4,5

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Palexia je indikovaná na zmiernenie stredne silnej až silnej akútnej bolesti u detí vo veku od 2 rokov a u dospelých, ktorú možno primerane tlmiť iba opioidnými analgetikami.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Použitie Palexie u detí je obmedzené na použitie v nemocnici, kde je dostupné primerané vybavenie umožňujúce podporu dýchania.

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

Dospelí:

Pacienti majú začať liečbu jednorazovou dávkou 50 mg tapentadolu vo forme perorálneho roztoku ktorá sa podáva každých 4 až 6 hodín. Vyššie začiatkové dávky sa môžu vyžadovať v závislosti od intenzity bolesti a predošlej anamnézy analgetických požiadaviek pacienta.

Prvý deň podávania sa môže užiť dodatočná dávka jednu hodinu po začiatkovej dávke, ak sa nedosiahla úľava od bolesti. Dávka sa má potom pod starostlivým dohľadom ošetrojúceho lekára individuálne titrovať na úroveň, ktorá poskytuje primeranú analgéziu pri minimálnych nežiaducich účinkoch.

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2018/07957-ZME

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2021/00254-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/06062-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/07190-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/06060-Z1B

Celkové denné dávky vyššie ako 700 mg tapentadolu prvý deň liečby a udržiavacie denné dávky vyššie ako 600 mg tapentadolu sa neskúmali, a preto sa neodporúčajú.

Tabuľka na výpočet dávky Palexie **4 mg/ml** perorálny roztok:

Predpísaná jednorazová dávka tapentadolu	Objem (ml), ktorý sa má podať
25 mg	6,25 ml
50 mg	12,5 ml
75 mg	18,75 ml
100 mg	25 ml

Dĺžka liečby

Perorálny roztok je určený na stavy akútnej bolesti. Ak je nevyhnutná alebo sa predpokladá dlhodobejšia liečba u dospelých a ak sa podávaním Palexie dosiahne účinná analgézia bez výskytu netolerovateľných nežiaducich účinkov, má sa zvážiť možnosť prestavenia pacienta na liečbu Palexiou s liekovými formami s predĺženým uvoľňovaním. Trvalé podávanie tapentadolu sa musí pravidelne vyhodnocovať, rovnako ako pri každej symptomatickej liečbe.

Ukončenie liečby

Po náhlom ukončení liečby tapentadolom sa môžu objaviť abstinenčné príznaky (pozri časť 4.8). U pacienta, u ktorého sa nevyžaduje ďalšia liečba tapentadolom, sa odporúča postupné znižovanie dávky, aby sa predišlo vzniku abstinenčných príznakov.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava dávkovania (pozri časť 5.2). U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa účinnosť Palexie v kontrolovaných klinických skúšaních neskúmala, preto sa použitie v tejto skupine pacientov neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje úprava dávkovania (pozri časť 5.2). U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa má Palexia používať s opatrnosťou. Liečba týchto pacientov sa má začať 25 mg tapentadolu vo forme perorálneho roztoku a nemá sa podávať častejšie ako jedenkrát každých 8 hodín. Na začiatku liečby sa neodporúča denná dávka vyššia ako jedna 150 mg tapentadolu. Pri ďalšej liečbe sa udržanie analgetického účinku pri prijateľnej znášanlivosti dosahuje skrátením alebo predĺžením dávkovacieho intervalu (pozri časti 4.4 a 5.2). U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa Palexia neskúmala, a preto sa v tejto skupine pacientov neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Starší pacienti (osoby vo veku 65 rokov a staršie)

U starších pacientov sa vo všeobecnosti úprava dávkovania nevyžaduje. Keďže u starších pacientov je vyššia pravdepodobnosť zníženia renálnej a hepatálnej funkcie, odporúča sa venovať pozornosť výberu dávky (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pediatrická populácia

Odporúčaná dávka pre deti závisí od veku a telesnej hmotnosti:

Pre deti a dospievajúcich od 2 rokov až po mladších ako 18 rokov je odporúčaná jednorazová dávka 1,25 mg na kg telesnej hmotnosti každé 4 hodiny.

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2018/07957-ZME

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2021/00254-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/06062-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/07190-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/06060-Z1B

Maximálna dávka na deň je 7,5 mg na kg telesnej hmotnosti ($\cong$ 6 x jednorazová dávka).

Maximálna dávka pre deti a dospievajúcich s vysokým BMI (index telesnej hmotnosti) nesmie presiahnuť vypočítanú maximálnu dávku pre telesnú hmotnosť s percentilom 97,5 pre daný vek.

Po zmiernení akútnej bolesti možno postupom času zvážiť zníženie dávky.

Odporúčenie dávkovania pre deti s telesnou hmotnosťou 16 kg alebo nižšou (Palexia 4 mg/ml perorálny roztok):

2 roky až do menej ako 18 rokov.			
Telesná hmotnosť 16 kg alebo nižšia			
1,25 mg/kg každé 4 hodiny.			
Palexia 4 mg/ml perorálny roztok (dávkovanie s priloženou 2,5 ml pipetou)			
kg (telesná hmotnosť)	ml (objem dávky)	kg (telesná hmotnosť)	ml (objem dávky)
9,0 - 9,2	2,8	12,8 - 13,1	4,0
9,3 - 9,5	2,9	13,2 - 13,4	4,1
9,6 - 9,9	3,0	13,5 - 13,7	4,2
10,0 - 10,2	3,1	13,8 - 14,0	4,3
10,3 - 10,5	3,2	14,1 - 14,3	4,4
10,6 - 10,8	3,3	14,4 - 14,7	4,5
10,9 - 11,1	3,4	14,8 - 15,0	4,6
11,2 - 11,5	3,5	15,1 - 15,3	4,7
11,6 - 11,8	3,6	15,4 - 15,6	4,8
11,9 - 12,1	3,7	15,7 - 15,9	4,9
12,2 - 12,4	3,8	16	5,0
12,5 - 12,7	3,9		

Pri dávkovaniach 20 mg alebo vyšších (pacienti s telesnou hmotnosťou vyššou ako 16 kg) sa odporúčajú iné sily, napr. Palexia 20 mg/ml.

Bezpečnosť a účinnosť Palexie u detí mladších ako 2 roky nie je stanovená. Súčasne dostupné údaje sú opísané v časti 5.1 a 5.2, ale pre deti mladšie ako 2 roky nemožno poskytnúť žiadne odporúčenie dávkovania.

Dĺžka liečby

Perorálny roztok je určený na stavy akútnej bolesti. Trvalé podávanie tapentadolu sa musí pravidelne vyhodnocovať, rovnako ako pri každej symptomatickej liečbe. U detí nemá trvanie liečby presiahnuť 3 dni, pretože bezpečnosť a účinnosť dlhšej liečby nie sú dostupné.

Ukončenie liečby

Po náhlom ukončení liečby tapentadolom sa môžu objaviť abstinenčné príznaky (pozri časť 4.8). U pacienta, u ktorého sa nevyžaduje ďalšia liečba tapentadolom, sa odporúča postupné znižovanie dávky, aby sa predišlo vzniku abstinenčných príznakov.

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2018/07957-ZME

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2021/00254-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/06062-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/07190-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/06060-Z1B

Porucha funkcie obličiek

U detí a dospelých s poruchou funkcie obličiek sa Palexia neštudovala, preto sa použitie v tejto populácii neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U detí a dospelých s poruchou funkcie pečene sa Palexia neštudovala, preto sa použitie v tejto populácii neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Spôsob podávania

Palexia je na perorálne užívanie.

Palexia sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Palexia sa môže užívať neriedená alebo riedená vo vode alebo v akomkoľvek nealkoholickom nápoji. V balení je dostupná pipeta na dávkovanie s priloženým adaptérom, ktorá sa odporúča používať na natiehnutie presného potrebného objemu z fľašky, ktorý bude zodpovedať predpísanej jednorazovej dávke tapentadolu.

Palexia sa môže podávať pomocou nazogastrickej hadičky vyrobenej z polyuretánu, silikónu alebo polyvinylchloridu (tieto materiály sa testovali a nepreukázali žiadne interakcie alebo rozpad tapentadolu).

4.3 Kontraindikácie

Palexia je kontraindikovaná

- u pacientov s precitlivosťou na tapentadol alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- v situáciách, keď sú kontraindikované liečivá s agonistickou aktivitou na μ -opioidných receptoroch, t.j. u pacientov so signifikantnou respiračnou depresiou (pri nemonitorovaných lôžkach alebo pri absencii resuscitačného vybavenia) a u pacientov s akútnou alebo ťažkou bronchiálnou astmou alebo hyperkapniou
- u každého pacienta, ktorý má alebo je podozrenie, že má paralytický ileus
- u pacientov s akútnou intoxikáciou alkoholom, hypnotikami, centrálnymi pôsobiacimi analgetikami alebo psychotropnými liekmi (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 a porucha používania opioidov (*opioid use disorder*, OUD). Zneužitie alebo úmyselné nesprávne používanie opioidov môže viesť k predávkovaniu a/alebo úmrtiu. Riziko vzniku OUD je zvýšené u pacientov s osobnou alebo rodinnou anamnézou (rodičia alebo súrodenci) porúch súvisiacich s používaním návykových látok (vrátane poruchy užívania alkoholu), u súčasných používateľov tabaku alebo u pacientov s inými poruchami duševného zdravia (napr. s veľkou depresiou, úzkosťou a poruchami osobnosti) v osobnej anamnéze. U pacientov je potrebné sledovať prejavy správania, pri vyhľadaní lieku (napr. príliš skoré žiadosti o doplnenie). To zahŕňa prehľad súbežného užívania opioidov a psychoaktívnych liekov (ako sú benzodiazepíny). U pacientov s prejavmi a príznakmi OUD je potrebné zvážiť konzultáciu s odborníkom na závislosti.

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

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2018/07957-ZME

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2021/00254-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/06062-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/07190-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/06060-Z1B

Súbežné používanie Palexie 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 so sedatívnymi liekmi vyhradené pre pacientov, u ktorých nie je možné použiť iné možnosti liečby. V prípade, že sa prijme rozhodnutie predpísať Palexiu súbežne so sedatívnymi liekmi, je potrebné zvážiť zníženie dávky jedného alebo oboch liekov a dĺžka súbežnej liečby by mala 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 μ -opioidných receptorov môže Palexia vyvolať od dávky závislú respiračnú depresiu. Preto sa má Palexia podávať s obozretnosťou u pacientov s poškodenými respiračnými funkciami. U týchto pacientov sa má zvážiť použitie alternatívnych analgetík nepôsobiacich agonisticky na μ -opioidné receptory a Palexia sa má použiť len pod starostlivým lekárskeym dohľadom a v najnižšej účinnej dávke. Ak sa vyskytne respiračná depresia, má sa liečiť sa ako každá iná agonistami μ -opioidných receptorov indukovaná respiračná depresia (pozri časť 4.9).

Poranenie hlavy a zvýšený intrakraniálny tlak

Palexia sa nemá používať u pacientov, ktorí môžu byť osobitne 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 μ -opioidné receptory môžu u pacientov maskovať klinický priebeh úrazu hlavy. Palexia sa má používať s opatrnosťou u pacientov s poranením hlavy a nádormi mozgu.

Záchvaty

Palexia sa nehodnotila systematicky u pacientov so záchvatovým ochorením, pretože títo pacienti boli z klinických štúdií vylúčení. Rovnako ako ostatné agonisty μ -opioidných receptorov, aj Palexia sa má predpisovať s opatrnosťou 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 funkcia obličiek

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa účinnosť Palexie v kontrolovaných klinických skúšaniach neskúmala, preto sa použitie v tejto skupine pacientov neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcia pečene

Jedinci s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene vykazovali 2-násobne respektíve 4,5-násobne zvýšenú systémovú expozíciu v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene. Palexia sa má obozretné používať u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 5.2), najmä na začiatku liečby.

Palexia sa neskúmala u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, preto sa použitie v tejto skupine pacientov neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

Použitie pri ochoreniach pankreasu/biliárneho traktu

Liečivá s agonistickou aktivitou na μ -opioidné receptory môžu vyvolať spazmus Oddiho sfinktera. U pacientov s ochorením biliárneho traktu vrátane akútnej pankreatitídy sa má Palexia používať s opatrnosťou.

Poruchy dýchania súvisiace so spánkom

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2018/07957-ZME

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2021/00254-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/06062-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/07190-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/06060-Z1B

Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom vrátane centrálného spánkového apnoe (CSA) a hypoxémie spojené so spánkom. Užívanie opioidov zvyšuje riziko CSA v závislosti od dávky. U pacientov s CSA zväžte zníženie celkovej dávky opioidov.

Zmiešané agonisty/antagonisty opioidných receptorov

Pri kombinovanom podávaní Palexie so zmiešanými agonistami/antagonistami opioidných receptorov (ako je pentazocín, nalbupín) alebo parciálnymi agonistami opioidných μ –receptorov (ako je buprenorfin) je potrebné postupovať opatrne. Pacienti, ktorým sa dlhodobo podáva buprenorfin na liečbu závislosti od opioidov, majú byť v prípade, ak je u nich nutné z dôvodu liečby akútnej bolesti začať podávanie úplných agonistov μ –receptorov (ako je tapentadol), prestavení na alternatívnu liečbu (napr. s dočasným vysadením buprenorfinu). Hlásilo sa, že pri súčasnom podávaní s buprenorfinom je potrebné podávať vyššie dávky úplných agonistov μ –receptorov, a za týchto okolností je potrebné starostlivé sledovanie výskytu nežiaducich príhod, ako je útlm dýchania.

Palexia 4 mg/ml obsahuje benzoát sodný, propylénglykol a sodík

Tento liek obsahuje 59 mg benzoátu sodného v 25 ml roztoku (maximálna jednorazová dávka), čo zodpovedá 2,36 mg/ml.

Tento liek obsahuje 48 mg propylénglykolu v 25 ml roztoku (maximálna jednorazová dávka), čo zodpovedá 2,0 mg/ml.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v maximálnej jednorazovej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Pediatrická populácia

Pre deti sa vzťahujú rovnaké upozornenia a opatrenia pri používaní Palexie s nasledovnými dodatočnými uvažovaniami:

Palexia sa neskúmala u detí a dospievajúcich s poruchou funkcie obličiek alebo pečene, preto sa použitie v tejto populácii neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

Palexia sa neodporúča u detí vo veku do 2 rokov (pozri časť 4.1).

Palexia sa systematicky nehodnotila u detí a dospievajúcich s obezitou, preto sa majú pediatrickí pacienti s obezitou značne sledovať a odporúčaná maximálna dávka pre vek sa nesmie presiahnuť.

Palexia je určená na používanie pri akútnej bolesti, a preto sa skúmala na krátkodobú liečbu. Z tohto dôvodu nie sú u detí dostupné dlhodobé údaje o bezpečnosti (napr. na rast alebo vývoj).

4.5 Liekové a iné interakcie

Centrálne pôsobiace lieky/lieky s tlmivým účinkom na centrálny nervový systém (CNS) vrátane alkoholu a omamných látok s tlmivým účinkom na CNS

Súbežné používanie Palexie so sedatívnymi liekmi, ako sú benzodiazepíny alebo iné liečivá s tlmivým účinkom na dýchanie alebo CNS (iné opioidy, antitusiká alebo substitučné liečby, barbituráty, antipsychotiká, H1-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 Palexie s liečivom s tlmivým účinkom na dýchanie alebo CNS, je potrebné zvážiť zníženie dávky jedného alebo oboch liekov a dĺžka súbežného používania by mala byť obmedzená (pozri časť 4.4). Súbežné užívanie opioidov a gabapentínoidov (gabapentínu a pregabalínu) zvyšuje riziko predávkovania opioidmi, respiračnej depresie a úmrtia.

Zmiešané agonisty/antagonisty opioidných receptorov

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2018/07957-ZME

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2021/00254-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/06062-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/07190-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/06060-Z1B

Pri kombinovanom podávaní Palexie so zmiešanými agonistami/antagonistami opioidných μ – receptorov (ako je pentazocín, nalbufrín) alebo parciálnymi agonistami opioidných μ –receptorov (ako je buprenorfrín) je potrebné postupovať opatrne (pozri tiež časť 4.4).

Palexia 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 sérotonínernými 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 $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ a indukovateľný očný klonický kŕč.

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

Najvýznamnejšou cestou eliminácie tapentadolu je konjugácia s kyselinou glukurónovou sprostredkovaná pomocou uridíndifosfáttransferázy (UGT), najmä jej izoforiem UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7. Súbežné podávanie so silným inhibítormi týchto izoenzýmov (napr. ketokonazol, flukonazol, kyselina meklofenamová) môže preto viesť k zvýšenej systémovej expozícii tapentadolu (pozri časť 5.2).

Z dôvodu najvýznamnejšej cesty eliminácie, ktorou je glukuronidová konjugácia, je možnosť interakcií u dospelých malá.

Navyše sa zistilo, že *in vitro* tapentadol neindukuje ani neinhibuje žiadne hlavné enzýmy CYP vrátane CYP3A4.

U pacientov liečených tapentadolom je potrebná zvýšená opatrnosť pri začatí alebo vysadení 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.

Liečba Palexiou sa neodporúča 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.

Pediatrická populácia

Z dôvodu najvýznamnejšej cesty eliminácie, ktorou je glukuronidová konjugácia, je možnosť interakcií u detí vo veku vyššom ako 5 mesiacov malá (pozri časť 4.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

O použití u gravidných žien je dostupné len veľmi obmedzené množstvo údajov.

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2018/07957-ZME

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2021/00254-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/06062-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/07190-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/06060-Z1B

Štúdie na zvieratách nepreukázali teratogénne účinky. Pri dávkach vedúcich k nadmernej farmakologickej aktivite sa však pozoroval oneskorený vývoj a embryotoxicita (účinky na opioidné μ -receptory v CNS v dôsledku podania vyšších než terapeutických dávok). Pri dávkach, pri ktorých sa nepozoroval žiaden nežiaduci účinok (NOAEL) u matky sa však už pozorovali účinky na postnatálny vývoj (pozri časť 5.3).

Palexia sa má používať počas gravidity len ak potenciálny prínos zdôvodňuje možné riziko pre plod. Dlhodobé používanie opioidov u matky počas gravidity súbežne vystavuje účinku aj plod. U novorodenca sa môže neskôršie objaviť syndróm z vysadenia (neonatal withdrawal syndrome, NOWS). Novorodenecký syndróm z vysadenia opioidov môže byť život ohrozujúci, ak sa nerozpozna a nelieči. Pre novorodenca má byť ľahko dostupné antidotum.

Prvá doba pôrodná a pôrod

Účinok tapentadolu na prvú dobu pôrodu a priebeh pôrodu u ľudí nie je známy. Použitie Palexie u žien v čase pôrodu alebo tesne pred prvou dobou pôrodnou a pôrodom sa neodporúča. U novorodencov, ktorých matky užívali tapentadol, sa má sledovať útlm dýchania spôsobený agonistickou aktivitou tapentadolu na μ -opioidných receptoroch.

Dojčenie

Nie sú dostupné žiadne informácie o tom, či sa tapentadol vylučuje do materského mlieka u ľudí. Závery štúdie s potkanami mláďatami kŕmenými samicami po podaní tapentadolu poukazujú na vylučovanie tapentadolu do mlieka (pozri časť 5.3). Nie je preto možné vylúčiť riziko pre dojčatá. Palexia sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch PALEXIE na fertilitu u ľudí. V štúdiu fertility a skorého embryonálneho vývoja 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

Palexia môže nepriaznivo ovplyvniť funkcie centrálného nervového systému (pozri časť 4.8), a preto môže mať významný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Toto sa má očakávať najmä na začiatku liečby, pri akejkolvek zmene dávkovania, a aj v kombinácii s alkoholom alebo trankvilizérmi (pozri časť 4.4). Pacienti majú byť upozornení, či majú povolené viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V placebom kontrolovaných klinických skúšaniach vykonaných s Palexiou sa u dospelých pacientov vyskytovali nežiaduce účinky prevažne miernej až strednej závažnosti. Najčastejšie nežiaduce účinky postihovali gastrointestinálny a centrálny nervový systém (nauzea, vracanie, somnolencia, závrat a bolesť hlavy).

Najzávažnejšie nežiaduce reakcie sú sedácia, útlm dýchania a alergické reakcie.

V tabuľke nižšie sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré sa zistili v klinických skúšaniach vykonaných s dospelými s inými liekovými formami s okamžitým uvoľňovaním tapentadolu (Palexia filmom obalené tablety) a z údajov u dospelých po uvedení lieku na trh. Uvádzajú sa podľa triedy 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).

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2018/07957-ZME

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2021/00254-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/06062-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/07190-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/06060-Z1B

NEŽIADUCE REAKCIE					
Trieda orgánového systému	Frekvencia				
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy imunitného systému				precitlivenosť na liek	
Poruchy metabolizmu a výživy		znížená chuť do jedla			
Psychické poruchy		úzkosť, stav zmätenosti, halucinácie, poruchy spánku, abnormálne sny	depresívna nálada, dezorientácia, vzrušenie, nervozita, nepokoj, euforická nálada	abnormálne myslenie	Delírium**
Poruchy nervového systému	závrat, somnia, hľadieť bolesť hlavy	tremor	poruchy pozornosti, zhoršenie pamäti, presynkopa, sedácia, ataxia, dyzartria, hypoestézia, parestézia, mimovoľné svalové záškľby	kŕče, znížený stupeň vedomia, abnormálna koordinácia	
Poruchy oka			poruchy zraku		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			zvýšenie srdcovej frekvencie, palpitácie	zníženie srdcovej frekvencie	
Poruchy ciev		sčervenenie	zníženie krvného tlaku		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			útlm dýchania, znížená saturácia kyslíkom, dyspnoe		
Poruchy gastrointestinálne ho traktu	nauzea, vracanie	zápcha, hnačka, dyspepsia, sucho v ústach	abdominálny dyskomfort	Porucha vyprázdňovania žalúdka	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		pruritus, hyperhidróza, vyrážka	urtikária		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		spazmy svalov	pocit ťažoby		
Poruchy obličiek a močových ciest			problémy s močením, polakizúria		
Celkové poruchy a reakcie v mieste		asténia, únava, pocit zmeny	Syndróm vysadenia lieku, edém, pocity		

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2018/07957-ZME

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2021/00254-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/06062-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/07190-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/06060-Z1B

podania		telesnej teploty	abnormálnosti, pocity opitosti, podráždenosť, pocit uvoľnenia		
<i>* Po uvedení lieku na trh sa hlásili zriedkavé prípady angioedému, anafylaxia a anafylaktický šok. ** Hlásenia delíria po uvedení lieku na trh sa pozorovali u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi, ako je nádorové ochorenie a pokročilý vek.</i>					

V klinických skúšaní vykonaných s dospelými s použitím iných liekových foriem s okamžitým uvoľňovaním tapentadolu (Palexia filmom obalené tablety) s expozíciou pacienta až do 90 dní sa po náhlom ukončení liečby preukázal malý výskyt syndrómu vysadenia, ak sa objavili, a vo všeobecnosti sa klasifikovali ako mierne. Napriek tomu majú byť lekári pozorní voči prejavom syndrómu vysadenia (pozri časť 4.2) a pri ich výskyte pacienta primerane liečiť.

Je známe, že riziko samovražedných myšlienok a spáchaných samovrážd je vyššie u pacientov, ktorí majú chronickú bolesť. Okrem toho sa liečivá s výrazným vplyvom na monoaminergný systém spájali so zvýšeným rizikom samovrážd u pacientov s depresiami, najmä na začiatku liečby. Údaje o tapentadole z hlásení z klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh neposkytujú dôkazy zvýšeného rizika.

Pediatrická populácia

Očakáva sa, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí a dospievajúcich liečených Palexiou budú rovnaké ako u dospelých liečených Palexiou. V ukončených pediatrických skúšaní sa neidentifikovali žiadne nové bezpečnostné problémy pre žiadne skúmané vekové podskupiny.

Nie sú dostupné žiadne údaje z klinického skúšania o abstinenčných príznakoch u detí, ktoré užívali liekové formy s okamžitým uvoľňovaním tapentadolu. Po opakovanom podávaní tapentadolu a jeho náhlom vysadení však majú byť lekári ostražití ohľadom abstinenčných príznakov (pozri časť 4.2).

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 sa očakávajú príznaky podobné tým, ktoré vyvolávajú ostatné centrálne pôsobiace analgetiká s agonistickým pôsobením na μ -opioidných receptoroch. V podstate tieto symptómy podľa klinického stavu zahŕňajú najmä miózu, vracanie, kardiovaskulárny kolaps, poruchy vedomia až kómu, kŕče a útlm až po zastavenie dýchania.

Manažment

Manažment predávkovania sa má koncentrovať na liečbu symptómov μ -opioidného agonizmu. Pri podozrení na predávkovanie tapentadolom sa má primárna pozornosť venovať udržaniu priechodnosti dýchacích ciest a zavedeniu asistovanej alebo kontrolovanej ventilácie.

Čisté antagonizmy 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 súvislé sledovanie priechodnosti dýchacích ciest, dýchania a

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2018/07957-ZME

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2021/00254-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/06062-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/07190-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/06060-Z1B

obeu. Ak je odpoveď na antagonistu opioidných receptorov nedostatočná alebo je krátka, má sa podľa nariadení výrobcu lieku podať ďalšia dávka antagonistu (napr. naloxón). Na elimináciu neabsorbovaného liečiva možno zvážiť gastrointestinálnu dekontamináciu. Gastrointestinálnu dekontamináciu aktívnym uhlím alebo výplachom žalúdka možno zvážiť do 2 hodín od požitia. Pred pokusom gastrointestinálnej dekontaminácie je potrebné venovať pozornosť zabezpečeniu priechodnosti dýchacích ciest.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetiká; opioidy; iné opioidy

ATC kód: N02AX06

Tapentadol je silné analgetikum s agonistickým pôsobením na μ -opioidné receptory a s inhibičnými účinkami na spätné vychytávanie noradrenalínu. 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 skúšaniach s dospelými s inými liekovými formami s okamžitým uvoľňovaním tapentadolu (filmom obalené tablety) pokrytím pacientov so stavmi nociceptívnej bolesti vrátane pooperačnej ortopedickej a abdominálnej bolesti ako aj chronickej bolesti z dôvodu osteoartrózy bedrového kĺbu alebo kolena. Analgetický účinok tapentadolu v klinických skúšaniach s dospelými s nociceptívnou bolesťou bol vo všeobecnosti podobný ako účinok, ktorý sa pozoroval pri silnom opioidnom lieku použitom ako komparátor.

Účinky na kardiovaskulárny systém: Pri podrobnom klinickom skúšaní QT intervalu u dospelých ľudí sa nepozoroval žiadny účinok opakovaných terapeutických a supraterapeutických dávok tapentadolu na QT interval. Podobne tapentadol nemal významný účinok na ďalšie parametre EKG (srdcová frekvencia, PR interval, trvanie QRS, tvar T-vlny alebo U-vlny).

Pediatrická populácia

Účinnosť tapentadolu perorálneho roztoku užívaného až do 72 hodín sa preukázala u detí a dospievajúcich (vo veku medzi 2 rokmi a <18 rokmi) s bolesťou po chirurgickom výkone.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Biologická dostupnosť hodnotená pomocou $C_{\max}$ a AUC a všetky ďalšie farmakokinetické parametre stanovené pre tapentadol po podaní 100 mg tapentadolu vo forme perorálneho roztoku boli podobné v porovnaní so 100 mg filmom obalenými tabletami (iná perorálna lieková forma s okamžitým uvoľňovaním). Preto sa informácie uvedené nižšie vychádzajúce z klinických skúšaní s filmom obalenými tabletami vzťahujú aj pre perorálny roztok.

Absorpcia

Tapentadol sa po perorálnom podaní ľahšie rýchlo a úplne absorbuje. Priemerná absolútna biologická dostupnosť je po podaní jednorazovej dávky (nalačno) kvôli rozsiahlemu metabolizmu prvého priechodu pečeňou približne 32 %. Maximálne koncentrácie tapentadolu v sére sú pozorované typicky približne po 1,25 hodine po podaní filmom obalených tabliet. Od dávky závislé nárasty hodnôt $C_{\max}$ a AUC tapentadolu sa pozorovali po podaní filmom obalených tabliet v dávkach presahujúcich rozmedzie perorálnych terapeutických dávok.

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2018/07957-ZME

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2021/00254-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/06062-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/07190-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/06060-Z1B

Klinické skúšania s opakovaným podávaním (každých 6 hodín) s dávkovacím rozmedzím od 75 do 175 mg tapentadolu podaného vo forme filmom obalených tabliet ukázali mieru akumulácie medzi 1,4 až 1,7 pôvodného liečiva a medzi 1,7 až 2,0 hlavného metabolitu tapentadol-O-glukuronidu, ktorá je daná predovšetkým dávkovacím intervalom a zisteným zdanlivým polčasom rozpadu tapentadolu a jeho metabolitu. Rovnovážne koncentrácie tapentadolu v sére sa dosiahnu na druhý deň liečby.

Vplyv jedla

Po podaní filmom obalených tabliet po vysokokalorických raňajkách s vysokým obsahom tukov sa hodnoty AUC zvýšili o 25 % a C_{max} o 16 %. Za týchto podmienok došlo k oneskoreniu dosiahnutia času maximálnej plazmatickej koncentrácie o 1,5 hodiny.

Na základe údajov účinnosti získaných pri včasných hodnoteniach počas klinických skúšaní fázy II/III sa zdá, že vplyv stravy nie je klinicky významný. Palexia sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Tapentadol sa v organizme rozsiahle distribuuje. Po intravenóznom podaní je distribučný objem (V_z) tapentadolu 540 +/- 98 l.

Väzba na sérové proteíny je nízka, a to v množstve približne 20 %, ktoré sa viaže predovšetkým na albumín.

Metabolizmus

Metabolizuje sa asi 97 % pôvodného liečiva. Hlavnou metabolickou cestou tapentadolu je konjugácia s kyselinou glukurónovou za vzniku glukuronidov. Po perorálnom podaní sa približne 70 % dávky vylučuje močom vo forme konjugátov (55 % glukuronidov a 15 % sulfátu tapentadolu). Najdôležitejší enzým, ktorý sa zúčastňuje glukuronidácie, je uridíndifosfát-glukonyltransferáza (UGT) (najmä jej izoformy UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7). Celkovo sa 3 % liečiva vylučujú močom v nezmenenej podobe. Okrem toho sa tapentadol metabolizuje na N-desmetyltapentadol (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 1530 +/- 177 ml/min.

Osobitné populácie

Starší pacienti

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

Porucha funkcie obličiek

U jedincov s rôznym stupňom poruchy funkcie obličiek (od normálnej funkcie až po závažnú poruchu) bola AUC a C_{max} tapentadolu porovnateľná. So zvyšujúcim sa stupňom poruchy funkcie obličiek sa naopak pozorovala narastajúca expozícia (AUC) tapentadol-O-glukuronidu. U jedincov s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek je AUC tapentadol-O-glukuronidu 1,5- respektíve 2,5- a 5,5-násobne vyššia v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek.

Porucha funkcie pečene

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2018/07957-ZME

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2021/00254-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/06062-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/07190-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/06060-Z1B

U jedincov s poruchou funkcie pečene viedlo podanie tapentadolu k vyšším expozíciám a sérovým hladinám tapentadolu v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene. Pomer farmakokinetických parametrov tapentadolu v skupinách s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene bol 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. Rýchlosť tvorby tapentadol-O-glukuronidu bol nižší u jedincov s vyšším stupňom poruchy funkcie 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 počas ochorenia a keďže terapeutické koncentrácie liečiv sú všeobecne nižšie ako koncentrácie potrebné pre prípadnú inhibíciu glukuronidácie, akékoľvek klinicky významné interakcie vyvolané glukuronidáciou nie sú pravdepodobné. V klinických skúšaniach farmakokinetických interakcií liečiv sa skúmal prípadný vplyv paracetamolu, naproxénu, kyseliny acetylsalicylovej a probenecidu na glukuronidáciu tapentadolu. V klinických skúšaniach 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 % respektive o 57 %. Celkovo sa v týchto skúšaniach nepozorovali žiadne klinicky významné účinky na sérové koncentrácie tapentadolu.

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

Štúdie *in vitro* neodhalili žiadny potenciál tapentadolu inhibovať ani indukovať enzýmy cytochrómu P450. Klinicky významné 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.

Pediatrická populácia

Absorpcia

V pediatrickej populácii sa pozorovali maximálne sérové koncentrácie v podobnom čase ako u dospelých, bez zmien súvisiacich s vekom.

Vplyv jedla

Skúšanie zamerané na vplyv jedla sa s deťmi a dospelými nevykonalo. V III. fáze skúšania vykonanej s deťmi a dospelými sa tapentadol perorálny roztok podával bez ohľadu na príjem potravy.

Na základe údajov účinnosti získaných počas III. fázy skúšania s deťmi a dospelými sa vplyv jedla neprejavil ako klinicky významný. Palexia sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Distribučný objem podľa vekovej skupiny u detí po perorálnom podaní tapentadolu a odvodený z populačného farmakokinetického modelovania (Pop PK) je uvedený v nasledovnej tabuľke:

Veková skupina	Zdanlivý distribučný objem (V/F) po perorálnom podávaní (l) priemer +/- SE
12 rokov až menej ako	923 +/- 36

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2018/07957-ZME

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2021/00254-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/06062-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/07190-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/06060-Z1B

18 rokov	
6 rokov až menej ako 12 rokov	534 +/- 25
2 roky až menej ako 6 rokov	276 +/- 17

Parametre sa zakladajú na novom kombinovanom modeli.

Metabolizmus

U ľudí vo veku 5 mesiacov alebo starších je metabolizmus tapentadolu rozsiahly.

Eliminácia

Klírens tapentadolu v pediatrickej populácii po perorálnom podávaní a odvodený z Pop PK modelovania pre rôzne vekové skupiny je uvedený v tabuľke nižšie.

Veková skupina	Zdanlivý klírens tapentadolu (CL/F) po perorálnom podávaní (l/h) priemer +/- SD
12 rokov až menej ako 18 rokov	212 +/- 7
6 rokov až menej ako 12 rokov	149 +/- 7
2 rokov až menej ako 6 rokov	80 +/- 5

Parametre sa zakladajú na novom kombinovanom modeli.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek a pečene

Palexia sa neskúmala u detí a dospelých s poruchou funkcie obličiek a pečene.

Farmakokinetické interakcie

S deťmi a dospelými sa nevykonali klinické skúšania zamerané na interakciu liečiv.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Amesov test nepreukázal genotoxicitu tapentadolu na baktériách. Pri teste chromozómových aberácií *in vitro* sa pozorovali nejednoznačné výsledky, no pri opakovaní testu boli výsledky jednoznačne negatívne. Pri testovaní tapentadolu až do maximálne tolerovanej dávky a pomocou použitia dvoch koncových ukazovateľov chromozómových aberácií a neplánovanej syntézy DNA, tapentadol nebol genotoxický *in vivo*. Dlhodobé štúdie na zvieratách nepreukázali možné kancerogénne riziko významné pre ľudí.

Tapentadol nemal žiadny vplyv na fertilitu samcov alebo samíc potkanov, no pri vysokej dávke sa znížilo prežívanie *in utero*. Nie je známe, či k tomu došlo prostredníctvom samca alebo samice. Tapentadol nepreukázal žiadne teratogénne účinky u potkanov a králikov po intravenózne a subkutánnej expozícii, po podaní dávok vedúcich k nadmernej farmakologickej aktivite sa však pozoroval oneskorený vývoj a embryotoxicita. Po intravenózne dávke sa u potkanov pozorovalo znížené prežívanie *in utero*. Tapentadol vyvolal zvýšenie mortality mláďat F₁ u potkanov po priamej expozícii prostredníctvom mlieka medzi 1. až 4. dňom po pôrode už v dávkach, ktoré nevyvolali toxicitu u matky. Nepozorovali sa žiadne účinky na neurologicko-behaviorálne parametre.

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2018/07957-ZME

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2021/00254-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/06062-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/07190-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/06060-Z1B

Vylučovanie do materské 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.

Mláďatá potkanov sa liečili od 6. do 90. dňa po narodení, čo pokrývalo obdobie vývoja zodpovedajúce obdobiu batolaťa, detstva a dospievania u ľudí. Počas prvých 3 dní liečby sa pozoroval číselne vyšší výskyt úmrtnosti pri dávkach ≥ 25 mg/kg/deň s expozíciou tapentadolu v plazme na úrovni LOAEL v porovnaní s predpokladanou klinickou expozíciou v plazme u detí. Tapentadol bol u mláďat starších ako 10 dní dobre tolerovaný. Nezistili sa žiadne klinické prejavy súvisiace s liečbou, účinky na telesnú hmotnosť, konzumáciu potravy, vývoj pred odstavením alebo reprodukčný vývoj, rast dlhých kostí, motorickú aktivitu, správanie alebo učenie sa a pamäť. Hmotnosti orgánov a makroskopické alebo mikroskopické hodnotenia nepreukázali zmeny súvisiace s liečbou. U liečených zvierat tapentadol neovplyvnil sexuálny vývoj, parametre párenia ani gravidity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

benzoát sodný (E 211)

kyselina citrónová, monohydrát

sukralóza (E 955)

malinová aróma, obsahuje propylénglykol (E 1520)

čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

Po prvom otvorení fľašky sa roztok nemá používať dlhšie ako šesť týždňov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uzatvorený: Tento liek si nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Po prvom otvorení: Uchovávajúte vo zvislej (vzpriamenej) polohe.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľašky z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) zatavené vrstvou hliníkovej fólie a uzavreté uzáverom bezpečným pred deťmi z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) / polypropylénu (PP).

Každá fľaška perorálneho roztoku sa dodáva s pipetou na dávkovanie a adaptérom, ktorý je pripojený ku pipete na dávkovanie.

[Palexia 4 mg/ml]

Stupnica 2,5 ml pipety na dávkovanie je rozdelená na 0,05 ml intervaly.

[Palexia 4 mg/ml]

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2018/07957-ZME

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2021/00254-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/06062-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2019/07190-Z1A

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/06060-Z1B

100 ml fľašky

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Ďalšie zaobchádzanie s liekom si pozrite v časti 4.2.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Grünenthal GmbH

Zieglerstr. 6

52078 Aachen

Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

65/0411/12-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. septembra 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. apríla 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2023