

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. IME LIJEKA

▲ **Palexia 50 mg,**
film tableta
INN: tapentadol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Palexia, 50 mg, film tableta

Jedna film tableta sadrži 50 mg tapentadola (u obliku tapentadol-hidrohlorida).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Palexia 50 mg sadrži 24,7 mg laktoze.

Za kompletan spisak pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Palexia, 50 mg, film tableta: bijele, okrugle, bikonveksne film tablete, prečnika 7 mm, sa utisnutim Grünenthal logom na jednoj strani i oznakom „H6“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek Palexia je indikovano za terapiju umjerenog do jakog akutnog bola kod odraslih, kada se on može adekvatno kupirati samo opioidnim analgeticima.

4.2. Doziranje i način primjene

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

Pacijent treba da započne terapiju pojedinačnim dozama od 50 mg tapentadola u obliku film tableta koje se daju u intervalima od 4 do 6 sati. Možda mogu biti potrebne i veće početne doze, što zavisi od intenziteta bola i prethodne anamneze potrebe pacijenta za analgezijom.

Prvog dana doziranja može se uzeti dodatna doza već jedan sat poslije inicijalne, ako se ne postigne kontrola bola. Dozu potom treba, pod strogim nadzorom ordinirajućeg ljekara, individualno titrirati do nivoa koji objezbeđuje adekvatnu analgeziju i rizik od pojave neželjenih dejstava svodi na najmanju mjeru.

Nisu ispitivane dnevne doze preko 700 mg tapentadola prvog dana terapije i doze održavanja veće od 600 mg tapentadola, pa se stoga takve doze ne preporučuju.

Trajanje terapije

Film tablete su namijenjene za stanja akutnog bola. Ukoliko se očekuje ili postane neophodno dugoročno liječenje i lijekom Palexia je postignuto efektivno ublažavanje bola uz odsustvo neželjenih događaja koji se ne mogu tolerisati, treba uzeti u obzir mogućnost prebacivanja pacijenta na terapiju tabletama sa produženim oslobađanjem lijeka Palexia SR. Kao u slučaju svake simptomatske terapije, kontinuirana upotreba tapentadola mora se redovno preispitivati.

Obustava terapije

Nagla obustava terapije tapentadolom može da dovede do pojave apstinencijalnih simptoma (vidjeti odjeljak 4.8). Kada pacijentu terapija tapentadolom više nije neophodna, savjetuje se postepeno smanjenje doze kako bi se izbjegla pojava apstinencijalnih simptoma.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno podešavanje doze (vidjeti odjeljak 5.2).

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

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno podešavanje doze (vidjeti odjeljak 5.2).

Lijek Palexia treba oprezno primjenjivati kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Terapiju kod ovih pacijenata treba započeti najnižom raspoloživom jačinom lijeka, tj. 50 mg tapentadola u obliku film tablete, i primjenom ne češćom od jednom na svakih 8 sati. Na početku terapije ne preporučuje se dnevna doza veća od 150 mg tapentadola u obliku film tablete. Dalja terapija treba da omogući održavanje analgezije uz prihvatljivu podnošljivost, što se postiže bilo skraćivanjem ili produžavanjem intervala doziranja (vidjeti odjeljke 4.4 i 5.2).

Lijek Palexia nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, pa se stoga upotreba u ovoj populaciji ne preporučuje (vidjeti odjeljke 4.4 i 5.2).

Stariji pacijenti (osobe starosti 65 godina i stariji)

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

Pedijatrijski pacijenti

Bezbednost i efikasnost lijeka Palexia kod djece i adolescenata uzrasta ispod 18 godina još uvijek nije utvrđena. Shodno tome, upotreba lijeka Palexia se ne preporučuje u ovoj populaciji.

Način primjene

Lijek Palexia, film tablete je namijenjen za oralnu upotrebu.

Film tablete treba progutati sa dovoljno tečnosti. Lijek Palexia može da se uzima sa hranom ili bez nje.

4.3. Kontraindikacije

Lijek Palexia je kontraindikovao:

- kod pacijenata preosjetljivih na tapentadol ili bilo koju pomoćnu supstancu lijeka (vidjeti odjeljak 6.1)
- u situacijama u kojima je kontraindikovana primjena aktivnih supstanci koje su agonisti μ -opioidnih receptora, tj. kod pacijenata sa značajnom respiratornom depresijom (u uslovima gdje 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 djelovanjem ili psihotropnim aktivnim supstancama (vidjeti odjeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka Palexia

Tolerancija i poremećaj povezan sa primjenom opioida (zloupotreba i zavisnost)

Ponavljana primjena opioida može dovesti do razvoja tolerancije, fizičke i psihičke zavisnosti te poremećaja povezanog sa primjenom opioida (engl. Opioid Use Disorder, OUD). Zloupotreba ili namjerna pogrešna upotreba opioida može za posljedicu imati predoziranje i/ili smrt. Rizik od razvoja OUD-a povećan je kod bolesnika sa ličnom ili porodičnom anamnezom (roditelji ili braća i sestre) poremećaja povezanih sa uzimanjem psihoaktivnih supstanci (uključujući poremećaj povezan sa uzimanjem alkohola), kod trenutnih pušača duvana ili kod bolesnika sa ličnom anamnezom drugih

poremećaja mentalnog zdravlja (npr. velika depresija, anksioznost i poremećaji ličnosti). Bolesnike je potrebno pratiti radi mogućih znakova ponašanja povezanog sa traženjem lijeka (npr. preuranjeni zahtjevi za novim izdavanjem lijeka). To uključuje provjeru istovremeno primjenjivanih opioda i psihoaktivnih lijekova (kao što su benzodiazepini). Za bolesnike sa znacima i simptomima OUD-a, potrebno je razmotriti savjetovanje sa specijalistom za zavisnosti.

Rizik od istovremene upotrebe sedativnih lijekova kao benzodiazepini ili srodne supstance

Istovremena upotreba lijeka Palexia sa sedativnim lijekovima kao što su benzodiazepini ili srodne supstance, može da dovede do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog ovih rizika istovremeno propisivanje lijeka Palexia sa ovim sedativnim lijekovima bi trebalo da bude rezervisano za pacijente za koje alternativni način liječenja nije moguć. Ako se donese odluka da se lijek Palexia propiše istovremeno sa sedativnim lijekovima, podešavanje doze jednog ili oba lijeka treba uzeti u obzir, a trajanje istovremene terapije treba da bude što je kraće moguće.

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

Respiratorna depresija

U velikim dozama ili kod pacijenata osjetljivih na agoniste μ -opiodnih receptora, Palexia može izazvati dozno-zavisnu respiratornu depresiju. Iz tog razloga, lijek Palexia treba sa oprezom primjenjivati kod pacijenata sa oslabljenom disajnom funkcijom.

Treba uzeti u obzir alternativne analgetike koji nisu agonisti μ -opiodnih receptora, a lijek Palexia kod takvih pacijenata treba koristiti samo pod pažljivim medicinskim nadzorom u najnižoj efektivnoj dozi. Ako se javi respiratorna depresija, treba je liječiti kao i svaku drugu respiratornu depresiju izazvanu agonistima μ -opiodnih receptora (vidjeti odjeljak 4.9).

Povreda glave i povišeni intrakranijalni pritisak

Lijek Palexia ne treba da se koristi kod pacijenata koji mogu da budu posebno osjetljivi na intrakranijalna dejstva retencije ugljen dioksida, kao što su oni sa dokazanim povišenim intrakranijalnim pritiskom, pacijenti sa poremećajem svijesti, ili u komi. Analgetici sa aktivnošću agonista μ -opiodnih receptora mogu da maskiraju klinički tok kod pacijenta sa povredom glave. Lijek Palexia treba oprezno koristiti kod pacijenata sa povredom glave i tumorima mozga.

Epileptički napadi

Lijek Palexia nije sistematski ispitivan kod pacijenata sa epileptičkim napadima i ti pacijenti su bili isključeni iz kliničkih ispitivanja. Međutim, kao i drugi analgetici koji imaju aktivnost agonista μ -opiodnih receptora, i lijek Palexia se ne preporučuje kod pacijenata koji u anamnezi imaju konvulzije ili bilo koje stanje koje bi pacijenta izložilo riziku od pojave konvulzija. Dodatno, tapentadol može povećati rizik od pojave konvulzija kod pacijenata koji uzimaju lijekove koji snižavaju prag za pojavu konvulzija (vidjeti odjeljak 4.5).

Bubrežna insuficijencija

Lijek Palexia nije ispitivan u kliničkim studijama efikasnosti kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom. Zato se upotreba lijeka u ovoj populaciji ne preporučuje (vidjeti odjeljke 4.2 i 5.2).

Insuficijencija jetre

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

Lijek Palexia nije ispitivan kod ljudi sa teškom insuficijencijom jetre, pa se zato upotreba lijeka u ovoj populaciji ne preporučuje (vidjeti odjeljke 4.4 i 5.2).

Upotreba kod oboljenja pankreasa/bilijarnog trakta

Aktivne supstance koje imaju agonističko dejstvo na μ -opiodnim receptorima mogu da izazovu spazam Odijeovog sfinktera. Lijek Palexia treba sa oprezom koristiti kod pacijenata sa oboljenjem bilijarnog trakta, uključujući i akutni pankreatitis.

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

Opioidi mogu izazvati poremećaje disanja povezane sa spavanjem, uključujući centralnu apneu tokom spavanja (CSA) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Upotreba opioda povećava rizik od CSA u

zavisnosti od doze. Kod pacijenata kod kojih je prisutna CSA, potrebno je razmotriti smanjenje ukupne doze opioida.

Mješoviti opioidni agonisti/antagonisti

Potreban je oprez kada se lijek Palexia uzima sa mješovitim μ -opioidnim agonistima/antagonistima (kao što su pentazocin, nalbupin) ili parcijalnim μ -opioidnim agonistima (kao što je buprenorfin). Kod pacijenata koji su na terapiji održavanja buprenorfinom za liječenje zavisnosti od opioida, treba razmotriti druge terapijske opcije (kao što je npr. privremeni prekid liječenja buprenorfinom), ako primjena punog μ -agonista (kao što je tapentadol) postane neophodna za kupiranje akutnih bolnih stanja. Tokom zajedničke primjene 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.

Lijek Palexia, film tablete sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim oboljenjima intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smiju koristiti ovaj lijek.

Lijek PALEXIA, film tablete sadrže manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po doznoj jedinici, tj. zanemarljive količine natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Lijekovi sa središnjim djelovanjem/depresori središnjeg nervnog sistema (SŽS), uključujući alkohol i narkotike sa depresornim efektom na CNS

Istovremena primjena lijeka Palexia sa sedativnim lijekovima 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 lijekom Palexia i lijekovima koji imaju depresorno dejstvo na respiratorni sistem ili CNS, treba uzeti u obzir smanjenje doze jednog ili oba lijeka, a trajanje konkomitantne terapije treba da bude ograničeno (vidjeti odjeljak 4.4). Istodobna primjena opioida i gabapentinoida (gabapentina i pregabalina) povećava rizik od predoziranja opioidima, respiratorne depresije i smrti.

Mješoviti opioidni agonisti/antagonisti

Potreban je oprez kada se lijek Palexia uzima sa mješovitim μ -opioidnim agonistima/antagonistima (kao što su pentazocin, nalbupin) ili parcijalnim μ -opioidnim agonistima, kao što je buprenorfin (vidjeti takođe odjeljak 4.4).

Lijek Palexia može uzrokovati konvulzije i povećati potencijal selektivnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI), inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI), tricikličnih antidepresiva, antipsihotika i drugih lijekova 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 lijekovima, kao što su selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI), inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI) i tricikličnih antidepresiva. Serotoniniski sindrom je vjerovatan, kada se javi nešto od navedenog:

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

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

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

Kod pacijenata na terapiji tapentadolom neophodan je oprez ukoliko se istovremeno započinje ili prekida primjena lijeka 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 lijekom Palexia treba izbjegavati kod pacijenata koji koriste inhibitore monoamino oksidaze (MAO) ili koji su ih koristili u poslednjih 14 dana zbog potencijalnog aditivnog dejstva na koncentracije sinaptičkog noradrenalina, što može da dovede do neželjenih kardiovaskularnih događaja, kao što je hipertenzivna kriza.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o upotrebi kod trudnica su veoma ograničeni.

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogena dejstva. Međutim, usporeni razvoj i embriotoksičnost zabilježeni su pri dozama koje su imale pojačana farmakološka dejstva (tzv. "exaggareted pharmacology") (μ -opioidnim receptorima posredovani efekti na CNS povezani sa dozama koje su iznad terapijskog opsega). Dejstva na postnatalni razvoj su uočena već pri primjeni doza koje kod majki nisu izazivale neželjena dejstva (tzv. *NOAEL*) (vidjeti odjeljak 5.3).

Lijek Palexia treba koristiti tokom trudnoće samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik po fetus. Dugotrajnoj upotrebi opioida kod majke tokom trudnoće također je izložen i fetus. U novorođenčeta se posljedično može razviti neonatalni sindrom ustezanja (engl. neonatal withdrawal syndrome, NOWS). NOWS može biti po život opasno stanje ako se ne prepozna i ne liječi. Za novorođenče treba odmah imati spreman antidot.

Trudovi i porođaj

Dejstvo tapentadola na trudove i porođaj kod žena nije poznato. Palexia se ne preporučuje kod žena tokom i neposredno prije 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 mlijeko. Iz ispitivanja na novorođenim pacovima koje je dojila ženka koja je primala tapentadol zaključeno je da se tapentadol izlučuje u mlijeku (vidjeti odjeljak 5.3). Iz tog razloga, ne može se isključiti rizik po odojče. Lijek Palexia ne treba koristiti tokom dojenja.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o uticaju lijeka Palexia na plodnost ljudi. U ispitivanju plodnosti i ranog embrionalnog razvoja nisu primijećeni efekti na reproduktivne parametre u mužjaka ili ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

▲ Trigonik, lijek sa snažnim uticajem na psihofizičke sposobnosti i prilikom uzimanja takvog lijeka se zabranjuje upravljanje motornim vozilima i mašinama.

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

4.8. Neželjena dejstva

Neželjene reakcije na lijek koje su se javile kod pacijenata u placebo kontrolisanim ispitivanjima sprovedenim sa lijekom Palexia bile su uglavnom blagog i umjerenog intenziteta. Najčešće neželjene reakcije na lijek javile su se na nivou gastrointestinalnog trakta i centralnog nervnog sistema (mučnina, povraćanje, somnolencija, vrtoglavica i glavobolja).

U tabeli datoj u nastavku navedene su neželjene reakcije na lijek koje su identifikovane u kliničkim ispitivanjima sprovedenim sa lijekom Palexia. Navedene su po klasi i učestalosti. Učestalost se definiše kao veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$, $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); rijetka ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); veoma rijetka ($< 1/10,000$), i nepoznata (ne može se procijeniti na osnovu raspoloživih podataka).

Klasa sistema organa	Učestalost				
	Veoma često	Često	Povremeno	Rijetko	Nepoznata
Imunološki poremećaji				Preosjetljivost na lijek*	
Poremećaji metabolizma i ishrane		Smanjen apetit			
Psihijatrijski poremećaji		Anksioznost, stanje konfuzije, halucinacije, poremećaji spavanja, neuobičajeni snovi	Depresivno raspoloženje, dezorijentisanost, agitiranost, nervoza, nemir, euforično raspoloženje	Poremećaj mišljenja	** Delirijum
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica, Pospanost, glavobolja	Tremor	Poremećaj pažnje, Poremećaj pamćenja, Presinkopa, Sedacija, Ataksija, Dizatrija, Hipoestezija, Parestezija, Nevoljne mišićne kontrakcije	Konvulzije, snižen nivo svijesti, poremećaj koordinacije	
Poremećaj oka			Poremećaj vida		
Kardiološki poremećaji			Ubrzan rad srca, palpitacije	Usporen rad srca	
Vaskularni poremećaji		Naleti crvenila (vrućine)	Snižen krvni pritisak		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			Respiratorna depresija, smanjena saturacija kiseonikom, dispnea		
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina, povraćanje	Konstipacija, dijareja, dispepsija, suva usta	Nelagodnost u abdomenu	Poremećaj pražnjenja želuca	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pruritus, Hiperhidroza, raš	Urtikarija		
Poremećaj		Grčevi u	Osjećaj težine		

mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		mišićima			
Poremećaju bubrega i urinarnog sistema			Otežano započinjanje mokrenja, polakiurija		
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene lijeka		Astenija, zamor, osjećaj promjene tjelesne temperature	Apstinencijalni sindrom, edem, neuobičajeno se osjećati, osjećaj opijenosti, iritabilnost, osjećaj relaksiranosti		
<i>*Postmarketinški su prijavljeni rijetki događaji angioedema, anafilakse i anafilaktičkog šoka</i> <i>** Postmarketinški su prijavljeni slučajevi delirijuma kod pacijenata sa dodatnim faktorima rizika kao što su kancer ili kod starije populacije.</i>					

Klinička ispitivanja sprovedena sa lijekom Palexia u kome su pacijenti bili izlagani do 90 dana pokazali su minimalne dokaze o pojavi apstinencijalnih simptoma po nagloj obustavi lijeka, a po pravilu su klasifikovani kao blagi, ukoliko ih je bilo. Ipak, neophodno je pažljivo praćenje pacijenata kako bi se uočili eventualni apstinencijalni simptomi (vidjeti odjeljak 4.2) i u slučaju da se pojave, adekvatno liječenje pacijenta.

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

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno, za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elijektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi

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

Terapija

U slučaju predoziranja, terapiju treba usmjeriti 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 asistiranu ili kontrolisane ventilacije.

Čisti antagonisti opioidnih receptora kao što je nalokson su specifični antidoti za respiratornu depresiju koja je posledica predoziranja. Respiratorna depresija zbog predoziranja može da traje duže od dejstva antagonista opioidnih receptora. Davanje antagonista opioidnih receptora nije zamjena 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 lijeka. 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 lijeka. Prije započinjanja gastrointestinalne dekontaminacije važno je da se obezbijedi 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 prekliničkim modelima nociceptivnog, neuropatskog, visceralnog i zapaljenskog bola. Efikasnost je potvrđena u kliničkim ispitivanjima sa tapentadol film tabletama gde su bila obuhvaćena stanja nociceptivnog bola, uključujući postoperativni ortopedski i abdominalni bol, kao i hronični bol usled osteoartritisa kuka ili kolena. Uopšteno, analgetičko dejstvo tapentadola u ispitivanjima nociceptivnog bola bilo je slično dejstvu snažnog opioida koji je korišćen za poređenje.

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

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lijekove je odložila obavezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Palexia u svim podgrupama pedijatrijske populacije kod umjerenog do teškog akutnog bola.

Vidjeti odjeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Tapentadol se brzo i potpuno resorbuje poslije oralne primjene lijeka Palexia. Srednja apsolutna biološka raspoloživost poslije davanja pojedinačne doze (našte) iznosi približno 32% zbog ekstenzivnog metabolizma tokom prvog prolaza. Maksimalne koncentracije tapentadola u serumu tipično se bilježe otprilike 1,25 sati poslije unošenja film tableta. Dozno proporcionalni porast vrijednosti C_{max} i PIK tapentadola zabilježen je poslije davanja film tableta u cijelom rasponu oralnih terapijskih doza.

Ispitivanje sa ponavljanim (na svakih 6 sati) dozama u rasponu od 75 mg do 175 mg tapentadola primjenjivanog u obliku film tableta, pokazao je odnos akumulacije između 1,4 i 1,7 za osnovnu aktivnu supstancu i između 1,7 i 2,0 za glavni metabolit tapentadol-O-glukuronid, što je primarno određeno intervalom između doza i prividnim poluvremenom eliminacije tapentadola i njegovog metabolita. Stanje ravnoteže koncentracija tapentadola u serumu postignuto je drugog dana terapijskog režima.

Uticaj hrane

PIK se povećava za 25%, a C_{max} za 16%, kada se film tablete uzimaju poslije visokokaloričnog doručka sa visokim sadržajem masti. U ovim uslovima vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi bilo je odloženo za 1,5 sat. Na osnovu podataka o efikasnosti dobijenim u ranim tačkama procjene tokom ispitivanja II/III faze, dejstvo hrane se nije pokazalo klinički relevantnim, pa se lijek Palexia može uzimati uz obrok ili bez njega.

Distribucija

Tapentadol se obimno distribuira u organizmu. Po intravenskoj primjeni, 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. Poslije oralne primjene, 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 neizmjenjenom 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.

Eliminacija

Tapentadol i njegovi metaboliti se skoro isključivo (99%) izlučuju preko bubrega. Ukupni klirens nakon intravenske primjene iznosi 1530 +/- 177 mL/min. Terminalno poluvrijeme eliminacije u prosjeku iznosi 4 sata poslije oralne primjene.

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 zabilježena 16% niža srednja vrijednost C_{max} u poređenju sa mladim odraslim ispitanicima.

Oštećenje funkcije bubrega

PIK i C_{max} tapentadola bili su uporedivi kod ispitanika sa različitim stepenima bubrežne funkcije (od normalne do teško oštećene). Nasuprot tome, povećanje izloženosti (PIK) tapentadol-O-glukuronidu zabilježeno je sa povećavanjem stepena oštećenja funkcije bubrega. Kod ispitanika sa blagim, umjerenim, 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 dovodilo je do veće izloženosti i nivoa tapentadola u serumu kod ispitanika sa oštećenjem funkcije jetre u poređenju sa ispitanicima sa normalnom funkcijom jetre. Odnos farmakokinetičkih parametara tapentadola za grupe sa blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre u

poređenju sa grupom sa normalnom funkcijom jetre iznosio je 1,7 odnosno 4,2 za PIK; 1,4 odnosno 2,5 za C_{max} ; i 1,2 odnosno 1,4 za $t_{1/2}$. Brzina formiranja tapentadol-O-glukuronida bila je manja kod ispitanika sa izraženijim oštećenjem funkcije jetre.

Farmakokinetičke interakcije

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

Budući da je glukuronidacija sistem velikog kapaciteta/malog afiniteta, kod koga ne dolazi lako do zasićenja, čak ni u bolesti, a da su terapijske koncentracije aktivnih supstanci uopšteno daleko ispod koncentracija potrebnih za potencijalnu inhibiciju glukuronidacije, sve klinički relevantne interakcije izazvane glukuronidacijom su malo vjerovatne. U jednom skupu ispitivanja interakcija između lijekova 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 zabilježeni klinički relevantni uticaji na koncentracije tapentadola u serumu.

Štaviše, sprovedena su ispitivanja interakcije tapentadola sa metoklopramidom i omeprazolom, kako bi se ispitaio 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 vjerovatno 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 vjerovatnoća farmakokinetičkih interakcija između lijekova, zasnovanih na istiskivanju sa mjesta vezivanja na proteinu.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

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

Tapentadol nije uticao na fertilitet mužjaka ili ženki pacova, ali je pri višim dozama zabilježeno 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 zabilježeni su poslije davanja doza lijeka koje su rezultirale prekomjernim farmakološkim dejstvom (CNS efekti posredovani μ -opioidnim receptorima, povezani sa primjenom doza većih od terapijskih). Poslije intravenskog doziranja kod pacova, zabilježeno je smanjeno *in utero* preživljavanje. Kod pacova, tapentadol je doveo do povećanog mortaliteta F1 mladunaca koji su bili direktno izloženi preko majčinog mlijeka 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 mlijeko 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 mlijeko.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Palexia, 50 mg, film tablete
Jezgro tablete:

Celuloza, mikrokristalna;
Laktoza, monohidrat;
Kroskarmeloza-natrijum;
Povidon K30;
Magnezijum-stearat.

Obloga (film) tablete:

Polivinilalkohol;
Titatan-dioksid (E 171);
Makrogol 3350;

Talk.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C u originalnom pakovanju.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primjenu ili implantaciju lijeka

Unutrašnje pakovanje lijeka je PVC/PVDC aluminijum blister djeljiv na pojedinačne doze, koji sadrži 10 film tableta. Spoljašnje pakovanje lijeka je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za pacijenta.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

Neupotrebljeni lijek se uništava u skladu sa važećim propisima.

Režim izdavanja lijeka:

Lijek se izdaje uz ljeakarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

Grünenthal GmbH
Zieglerstrasse 6, Aachen, Njemačka

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

Grünenthal GmbH
Zieglerstrasse 6, Aachen, Njemačka

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET
Palexia 50 mg, film tableta (30 film tableta): 04-07.3-2-9561/25 od 18.03.2026.

9.DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA
18.03.2026.