

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

PALEXIA 20 mg/ml peroralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml peroralne raztopine vsebuje 20 mg tapentadola (v obliki klorida).

Pomožne snovi z znanim učinkom

PALEXIA 20 mg/ml peroralna raztopina vsebuje propilenglikol, natrijev benzoat in natrij.

Glejte poglavje 4.4.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina

bistra, brezbarvna raztopina

pH 3,5 do 4,5

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo PALEXIA je namenjeno odraslim bolnikom in otrokom in mladostnikom od 2. leta starosti dalje s telesno maso več kot 16 kg za zdravljenje srednje hude do hude akutne bolečine, ki jo je mogoče ustrezno obvladati samo z opioidnimi analgetiki.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Uporaba zdravila PALEXIA pri otrocih je omejena na bolnišnice, kjer je na voljo primerna oprema za vzpostavitev podpore pri dihanju.

Cilji in prekinitev zdravljenja

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom PALEXIA je treba skupaj z bolnikom oblikovati strategijo zdravljenja, vključno s trajanjem in cilji zdravljenja ter načrtom za zaključek zdravljenja, v skladu s smernicami za obvladovanje bolečine. Med zdravljenjem mora potekati redna komunikacija med zdravnikom in bolnikom, da se oceni potreba po nadaljnjem zdravljenju, razmisli o zaključku zdravljenja in po potrebi prilagaja odmerke. Ko bolnik ne potrebuje več zdravljenja z zdravilom PALEXIA, je priporočljivo postopno zmanjševanje odmerka, da se prepreči pojav odtegnitvenih simptomov. V primeru nezadostnega nadzora bolečine je treba upoštevati možnost hiperalgezije, tolerance in napredovanja osnovne bolezni (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje je treba prilagoditi posamezniku glede na resnost zdravljene bolečine, predhodne izkušnje z njenim zdravljenjem in glede na možnost spremljanja bolnika.

Odrasli:

Zdravljenje je treba začeti z jemanjem enkratnega odmerka 50 mg tapentadola v obliki peroralne raztopine vsakih 4 do 6 ur. Nekateri bolniki potrebujejo večje začetne odmerke, kar je odvisno od jakosti bolečine in podatka v anamnezi o potrebi po analgetiku.

Bolnik sme prvega dne vzeti še dodatni odmerek že eno uro po začetnem odmerku, če bolečina ni bila obvladana. Odmerek je nato treba pod skrbnim nadzorom lečečega zdravnika individualno prilagoditi do ravni, ki bolniku zagotavlja ustrezno analgezijo in omeji neželene učinke na najmanjšo mero. Skupni dnevni odmerki, večji od 700 mg tapentadola prvi dan zdravljenja, in vzdrževalni dnevni odmerki, večji od 600 mg tapentadola, niso raziskani in zato niso priporočljivi.

Tabela za izračun količine zdravila PALEXIA **20 mg/ml** peroralna raztopina:

Enkratni odmerek predpisanega tapentadola	Volumen (ml) za aplikacijo
25 mg	1,25 ml
50 mg	2,5 ml
75 mg	3,75 ml
100 mg	5 ml

Trajanje zdravljenja

Peroralna raztopina je namenjena akutnim bolečinskim stanjem. Če je predvideno ali potrebno dolgotrajno zdravljenje pri odraslih in je bilo z zdravilom PALEXIA doseženo uspešno olajšanje bolečine brez nevzdržnih neželenih učinkov, je treba razmisliti o prehodu na obliko s podaljšanim sproščanjem. Nadaljnjo uporabo tapentadola je treba redno ocenjevati, tako kot velja za vsa simptomatska zdravljenja.

Zdravila PALEXIA se ne sme uporabljati dlje, kot je potrebno.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic zdravilo PALEXIA ni raziskano v kontroliranih preskušanjih učinkovitosti, zato ga pri tej populaciji ni priporočljivo uporabljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Bolnikom z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je treba zdravilo PALEXIA uporabljati previdno. Zdravljenje teh bolnikov je treba začeti s 25 mg tapentadola v obliki peroralne raztopine, zdravila pa ne smejo jemati pogostejše kot enkrat vsakih 8 ur. Ob uvedbi zdravljenja se priporoča, da dnevni odmerek ni večji od 150 mg tapentadola. Nadaljnje zdravljenje mora zagotoviti vzdrževanje analgezije ob sprejemljivem prenašanju. To je treba doseči bodisi s skrajšanjem bodisi s podaljšanjem odmernega intervala (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Zdravilo PALEXIA ni raziskano pri bolnikih s hudo okvaro jeter, zato ga pri tej populaciji ni priporočljivo uporabljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Starejši bolniki (stari 65 let in več)

Starejšim bolnikom odmerka na splošno ni treba prilagajati. Ker pri njih obstaja večja verjetnost zmanjšane delovanja ledvic in jeter, jim je treba odmerek določiti previdno, tako kot je priporočeno (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pediatrična populacija

Priporočeni odmerki za otroke so odvisni od starosti in telesne mase:

Za otroke in mladostnike, starejše od 2 let in mlajše od 18 let, je priporočeni enkratni odmerek 1,25 mg na kg telesne mase vsake 4 ure.

Maksimalni dnevni odmerek je 7,5 mg na kg telesne mase ($\cong$ 6-krat enkratni odmerek).

Maksimalni odmerek pri otrocih in mladostnikih z visokim indeksom telesne mase (BMI – *body mass index*) ne sme preseči 97,5 odstotka izračunanega maksimalnega odmerka glede na telesno maso za določeno starost.

Z zmanjšanjem jakosti akutne bolečine se lahko zmanjšajo odmerki.

Priporočeno odmerjanje za otroke s telesno maso več kot 16 kg (PALEXIA 20 mg/ml peroralna raztopina):

Starost 2 do 18 let. Telesna masa več kot 16 kg.			
1,25 mg/kg vsake 4 ure.			
PALEXIA 20 mg/ml peroralna raztopina (odmerjanje s priloženo 5-mililitrsko pipeto)			
kg (telesna masa)	ml (volumen odmerka)	kg (telesna masa)	ml (volumen odmerka)
16,1 - 17,5	1,0	49,6 - 51,1	3,1
17,6 - 19,1	1,1	51,2 - 52,7	3,2
19,2 - 20,7	1,2	52,8 - 54,3	3,3
20,8 - 22,3	1,3	54,4 - 55,9	3,4
22,4 - 23,9	1,4	56,0 - 57,5	3,5
24,0 - 25,5	1,5	57,6 - 59,1	3,6
25,6 - 27,1	1,6	59,2 - 60,7	3,7
27,2 - 28,7	1,7	60,8 - 62,3	3,8
28,8 - 30,3	1,8	62,4 - 63,9	3,9
30,4 - 31,9	1,9	64,0 - 65,5	4,0
32,0 - 33,5	2,0	65,6 - 67,1	4,1
33,6 - 35,1	2,1	67,2 - 68,7	4,2
35,2 - 36,7	2,2	68,8 - 70,3	4,3
36,8 - 38,3	2,3	70,4 - 71,9	4,4
38,4 - 39,9	2,4	72,0 - 73,5	4,5
40,0 - 41,5	2,5	73,6 - 75,1	4,6
41,6 - 43,1	2,6	75,2 - 76,7	4,7
43,2 - 44,7	2,7	76,8 - 78,3	4,8
44,8 - 46,3	2,8	78,4 - 79,9	4,9
46,4 - 47,9	2,9	≥ 80,0	5,0
48,0 - 49,5	3,0		

Zdravilo PALEXIA 20 mg/ml ni priporočljivo za otroke s telesno maso 16 kg ali manj zaradi visoke vsebnosti tapentadola.

Varnost in učinkovitost zdravila PALEXIA še nista ugotovljeni pri otrocih, mlajših od 2 let. Podatki, ki so trenutno na voljo, so predstavljeni v poglavjih 5.1 in 5.2, vendar za otroke, mlajše od 2 let, ni mogoče pripraviti priporočila za odmerjanje.

Trajanje zdravljenja

Peroralna raztopina je namenjena za stanja akutne bolečine. Tako kot pri vseh simptomatskih zdravljenjih je treba nadaljnjo uporabo tapentadola, ki je daljša od 3 dni, redno ocenjevati. Zdravila PALEXIA se ne sme uporabljati dlje, kot je potrebno.

Okvara ledvic

Zdravilo PALEXIA pri otrocih in mladostnikih z okvaro ledvic ni raziskano, zato se uporaba pri tej populaciji ne priporoča (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Zdravilo PALEXIA pri otrocih in mladostnikih z okvaro jeter ni raziskano, zato se uporaba pri tej populaciji ne priporoča (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Način uporabe

Zdravilo PALEXIA se uporablja peroralno.

Zdravilo PALEXIA se lahko vzame s hrano ali brez nje.

Zdravilo PALEXIA se lahko vzame nerazredčeno ali razredčeno v vodi ali brezalkoholni pijači. V pakiranju je priložena odmerni pipeta z nameščenim nastavkom. To pipeto je priporočljivo uporabiti, da se iz plastenke vzame točno tolikšen volumen zdravila, kot ustreza predpisanemu enkratnemu odmerku tapentadola.

Zdravilo PALEXIA je možno dajati preko nazogastričnih sond iz poliuretana, silikona ali polivinilklorida (ti materiali so bili preizkušeni in ni prišlo do nobenih interakcij ali razgradnje tapentadola).

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo PALEXIA je kontraindicirano

- pri bolnikih, preobčutljivih na tapentadol ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- kadar so kontraindicirane učinkovine z agonističnim delovanjem na mi-opioidne receptorje, to je pri bolnikih z izraženo depresijo dihanja (v okolju, ki ne omogoča skrbnega spremljanja bolnika, ali če ni opreme za oživljanje), z akutno ali hudo bronhialno astmo ali hiperkapnijo,
- pri bolnikih s paralitičnim ileusom ali sumom nanj,
- pri bolnikih z akutno zastrupitvijo z alkoholom, hipnotiki, osrednje delujočimi analgetiki ali psihotropnimi učinkovinami (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Toleranca in motnje uporabe opioidov (zloraba in odvisnost)

Pri ponavljajočem se dajanju opioidov, kot je zdravilo PALEXIA, se lahko razvijejo toleranca, fizična in psihična odvisnost ter motnje uporabe opioidov (OUD – opioid use disorder). Večji odmerek in daljše trajanje zdravljenja z opiodi lahko povečata tveganje za pojav motnje uporabe opioidov.

Zloraba ali namerna nepravilna uporaba opioidov lahko povzroči preveliko odmerjanje in/ali smrt.

Tveganje za razvoj OUD je večje pri bolnikih z osebno ali družinsko (starši ali sorojenci) anamnezo motenj uporabe substanc (vključno z motnjo uporabe alkohola), pri trenutnih uporabnikih tobaka ali pri bolnikih z osebno anamnezo drugih motenj duševnega zdravja (npr. klinična depresija, anksioznost in osebnostnihe motnje).

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom PALEXIA in med zdravljenjem se je treba z bolnikom dogovoriti o ciljih zdravljenja in načrtu zaključka zdravljenja (glejte poglavje 4.2). Pred zdravljenjem in med njim je treba bolnika seznaniti tudi s tveganji in znaki motnje uporabe opioidov. Če se ti znaki pojavijo, je treba bolnikom svetovati, naj se obrnejo na svojega zdravnika.

Bolnike bo treba spremljati glede znakov vedenja, ki kažejo na zlorabo zdravila (npr. prezgodnje zahteve za ponovno izdajo zdravila). To vključuje pregled sočasno uporabljenih opioidov in psihotropnih zdravil (kot so benzodiazepini). Pri bolnikih z znaki in simptomi OUD je treba razmisliti o posvetu s specialistom za zasvojenost.

Tveganje zaradi sočasne uporabe sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali sorodne učinkovine

Sočasna uporaba zdravila PALEXIA in sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali sorodne učinkovine, lahko povzroči sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Zaradi teh tveganj je sočasno predpisovanje tega zdravila s sedativnimi zdravili dovoljeno le za bolnike, pri katerih alternativne možnosti zdravljenja niso možne. Če se odločite, da boste zdravilo PALEXIA predpisali sočasno s sedativnimi zdravili, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka enega ali obeh zdravil, trajanje sočasnega zdravljenja pa mora biti čim krajše.

Pri bolnikih je treba pozorno spremljati znake in simptome respiratorne depresije in sedacije. Zelo priporočljivo je, da bolnike in njihove negovalce obveščate v zvezi s tem, da se zavedajo teh simptomov (glejte poglavje 4.5).

Depresija dihanja

Pri visokih odmerkih ali pri bolnikih, občutljivih na agoniste mi-opioidnih receptorjev, lahko zdravilo PALEXIA povzroči z odmerkom povezano depresijo dihanja. Zato je treba zdravilo PALEXIA pri bolnikih z okvarjeno dihalno funkcijo uporabljati previdno. Razmisliti je treba o drugih analgetikih, ki niso agonisti mi-opioidnih receptorjev, zdravilo PALEXIA pa je treba pri takšnih bolnikih uporabljati le pod natančnim zdravniškim nadzorom in v najmanjšem učinkovitem odmerku. Če se pojavi depresija dihanja, jo je treba zdraviti kot vsako depresijo dihanja, ki jo povzročijo agonisti mi-opioidnih receptorjev (glejte poglavje 4.9).

Poškodba glave in zvišan intrakranialni tlak

Zdravila PALEXIA se ne sme uporabljati pri bolnikih, ki so lahko posebej dovzetni za intrakranialne učinke povišanega ogljikovega dioksida, npr. pri tistih z zvišanim intrakranialnim tlakom, zmanjšano stopnjo zavesti ali komo. Analgetiki, ki delujejo kot agonisti mi-opioidnih receptorjev, lahko pri bolnikih s poškodbo glave prikrijejo klinični potek. Pri bolnikih s poškodbo glave ali tumorji možganov je treba zdravilo PALEXIA uporabljati previdno.

Konvulzije

Zdravila PALEXIA niso sistematično ovrednotili pri bolnikih s konvulzivno motnjo; takšni bolniki niso bili vključeni v klinična preskušanja. Toda tako kot druge analgetike z mi-opioidnim agonističnim delovanjem, tudi zdravila PALEXIA ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih, ki imajo v anamnezi konvulzivne motnje ali kakšno drugo stanje, ki bi povečevalo tveganje za pojav konvulzij. Poleg tega lahko tapentadol poveča tveganje za nastanek konvulzij pri bolnikih, ki jemljejo druga zdravila, ki znižajo prag za nastanek konvulzij (glejte poglavje 4.5).

Okvara ledvic

Zdravilo PALEXIA še ni raziskano v kontroliranih preskušanjih učinkovitosti pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, zato ga v tej populaciji ni priporočljivo uporabljati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara jeter

Pri preiskovancih z blago okvaro jeter je bila sistemska izpostavljenost 2-krat večja, pri tistih z zmerno okvaro jeter pa 4,5-krat večja kot pri preiskovancih z normalnim delovanjem jeter. Zdravilo PALEXIA je treba pri bolnikih z zmerno okvaro jeter uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 5.2), zlasti pri uvedbi zdravljenja.

Zdravilo PALEXIA ni raziskano pri bolnikih s hudo okvaro jeter, zato ga v tej populaciji ni priporočljivo uporabljati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Uporaba v primeru bolezni trebušne slinavke/žolčnika in žolčevodov

Učinkovine, ki delujejo kot agonisti mi-opioidnih receptorjev, lahko povzročijo spazem Oddijevega sfinktra. Zdravilo PALEXIA je treba pri bolnikih z boleznijo žolčnika ali žolčevodov in tudi z akutnim pankreatitisom uporabljati previdno.

S spanjem povezane motnje dihanja

Opioidi lahko povzročajo s spanjem povezane motnje dihanja, vključno s centralno apnejo v spanju (CSA - central sleep apnea) in s spanjem povezano hipoksemijo. Uporaba opioidov lahko poveča

tveganje za CSA v odvisnosti od odmerka. Pri bolnikih, pri katerih so prisotni znaki CSA, razmislite o zmanjšanju skupnega odmerka opioidov.

Mešani agonisti/antagonisti opioidnih receptorjev

V primeru kombinirane uporabe zdravila PALEXIA z mešanimi agonisti/antagonisti mi-opioidnih receptorjev (npr. s pentazocinom, nalbufinom) ali delnimi agonisti mi-opioidnih receptorjev (npr. z buprenorfinom) je potrebna previdnost. Pri bolnikih, ki se zdravijo od odvisnosti od opioidov z buprenorfinom, je treba razmisliti o alternativnih možnostih zdravljenja (npr. o začasni ukinitvi zdravljenja z buprenorfinom), v primeru če je za zdravljenje akutnega bolečinskega stanja potrebna uporaba čistega mi-opioidnega agonista (npr. tapentadola). V primeru kombinirane uporabe z buprenorfinom, so poročali o potrebnih višjih odmerkih čistega agonista mi-opioidnih receptorjev, zato je v takih primerih potrebno skrbno spremljanje neželenih učinkov, npr. depresije dihanja.

Zdravilo PALEXIA 20 mg/ml vsebuje natrijev benzoat, propilenglikol in natrij.

To zdravilo vsebuje 5,9 mg natrijevega benzoata v 5 ml raztopine (maksimalni enkratni odmerek), kar je enako 1,18 mg/ml. Benzoatna sol lahko povzroči zlatenico (porumenelost kože in oči) pri novorojenčkih (starih do 4 tedne).

To zdravilo vsebuje 10 mg propilenglikola v 5 ml raztopine (maksimalni enkratni odmerek), kar je enako 2 mg/ml.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija v maksimalnem enkratnem odmerku, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Pediatrična populacija

Ista opozorila in previdnostni ukrepi za zdravilo PALEXIA veljajo tudi za pediatrično populacijo, z naslednjimi dodatnimi pomisleki:

Zdravilo PALEXIA ni raziskano pri otrocih in mladostnikih z okvaro ledvic ali jeter, zato se uporaba pri tej populaciji ne priporoča (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Uporaba zdravila PALEXIA ni priporočljiva pri otrocih, mlajših od 2 let (glejte poglavje 4.1).

Zdravilo PALEXIA ni priporočljivo pri otrocih s telesno maso 16 kg ali manj (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo PALEXIA ni sistematično ovrednoteno pri otrocih in mladostnikih z debelostjo. Pediatrične bolnike z debelostjo je zato potrebno natančno spremljati in največji priporočeni odmerek glede na starost ne sme biti presežen.

Zdravilo PALEXIA je namenjeno za uporabo pri akutni bolečini, zato so bile opravljene raziskave za kratkotrajno uporabo. Podatkov o varnosti za dolgotrajno uporabo zdravila PALEXIA pri otrocih ni na voljo .

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila z delovanjem na osrednje živčevje/zaviralci centralnega živčnega sistema (CŽS), vključno z alkoholom in mamili, ki so zaviralci CŽS

Sočasna uporaba zdravila PALEXIA s sedativnimi zdravili, kot so benzodiazepini ali drugi respiratorni zaviralci ali zaviralci osrednjega živčnega sistema (drugi opioidi, antitusiki ali zdravljenje z nadomestnimi zdravili, barbiturati, antipsihotiki, H1-antihistaminiki, alkohol), povečuje tveganje za sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt zaradi dodatnega zaviralnega učinka na osrednji živčni sistem. Če je predvideno kombinirano zdravljenje z zdravilom PALEXIA in respiratornim zaviralcem ali zaviralcem osrednjega živčnega sistema, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka enega ali obeh zdravil in omejiti čas trajanja sočasne uporabe (glejte poglavje 4.4). Sočasna uporaba opioidov in gabapentinoidov (gabapentina in pregabalina) zvečuje tveganje za preveliko odmerjanje opioidov, respiratorno depresijo in smrt.

Mešani agonisti/antagonisti opioidnih receptorjev

V primeru kombinirane uporabe zdravila PALEXIA z mešanimi agonisti/antagonisti mi-opioidnih receptorjev (npr. s pentazocinom, nalbufinom) ali delnimi agonisti mi-opioidnih receptorjev (npr. z buprenorfinom) je potrebna previdnost (glejte tudi poglavje 4.4).

Zdravilo PALEXIA lahko povzroči nastanek konvulzij in poveča potencial selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralcev ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), tricikličnih antidepresivov, antipsihotikov in drugih zdravil, ki znižajo prag za nastanek konvulzij.

Poročali so o serotoninem sindromu pri časovno povezani terapevtski uporabi tapentadola v kombinaciji s serotoninergičnimi zdravili, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) in triciklični antidepresivi. Serotoninski sindrom je možen ob pojavu enega od naslednjih znakov:

- Spontani mišični krči
- Inducirani ali okularni mišični krči z agitacijo ali diaforezo
- Tremor in hiperrefleksija
- Hipertonija in telesna temperatura višja od 38 °C in inducirani okularni mišični krči

Z ukinitvijo serotoninergičnega zdravila se običajno stanje hitro izboljša. Zdravljenje je odvisno od narave in resnosti simptomov.

Glavna pot izločanja tapentadola je konjugacija z glukuronsko kislino, ki poteka z uridin-difosfattransferazo (UGT), predvsem z izooblikami UGT1A6, UGT1A9 in UGT2B7. Zato lahko sočasna uporaba z močnimi zaviralci teh izoencimov (npr. ketokonazolom, flukonazolom, meklofenaminsko kislino) poveča sistemsko izpostavljenost tapentadolu (glejte poglavje 5.2). Ker je glavna pot izločanja konjugacija z glukuronsko kislino, je možnost interakcij pri odraslih majhna.

Z *in vitro* testi so pokazali, da tapentadol ne inducira ali inhibira nobenega od glavnih CYP encimov, vključno s CYP3A4.

Pri bolnikih, zdravljenih s tapentadolum, je potrebna previdnost v primeru uvedbe ali prenehanja uporabe zdravil, ki so močni induktorji encimov (npr. rifampicina, fenobarbitala, šentjanževke (*Hypericum perforatum*)); to namreč lahko zmanjša učinkovitost tapentadola (po uvedbi) ali poveča tveganje neželenih učinkov (po prenehanju).

Zdravljenju z zdravilom PALEXIA se je treba izogniti pri bolnikih, ki prejemajo ali so v zadnjih 14 dneh prejeli zaviralce monoaminooksidaze (MAO). Obstaja namreč možnost aditivnih učinkov na sinaptično koncentracijo noradrenalina, kar lahko povzroči neželene srčno-žilne učinke, npr. hipertenzivno krizo.

Sočasna uporaba zdravila PALEXIA z antiholinergiki ali zdravili z antiholinergičnim delovanjem (npr. tricikličnimi antidepresivi, antihistaminiki, antipsihotiki, mišičnimi relaksanti, antiparkinsoniki) lahko poveča antiholinergične neželene učinke.

Pediatrična populacija

Ker je glavna pot izločanja konjugacija z glukuronsko kislino, je možnost interakcij pri otrocih, starejših od 5 mesecev, majhna (glejte poglavje 4.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi pri nosečnicah je zelo malo.

Študije na živalih niso pokazale teratogenih učinkov. Pri odmerkih, ki povzročijo čezmerne farmakološke učinke (mi-opioidne učinke na osrednje živčevje pri odmerkih, ki so večji od terapevtskih), so opazili upočasnen razvoj in embriotoksičnost. Učinke na postnatalni razvoj so zabeležili že pri odmerku brez opaženega učinka na mater (NOAEL) (glejte poglavje 5.3). Pri dolgotrajnem jemanju opioidov med nosečnostjo je izpostavljen tudi plod. Posledično se lahko pri novorojenčku pojavi neonatalni odtegnitveni sindrom (NOWS – *neonatal opioid withdrawal syndrome*). Neonatalni opioidni odtegnitveni sindrom je lahko življenje ogrožajoč, če ga ne prepoznamo in zdravimo. Antidot za novorojenčka mora biti na voljo. Zdravilo PALEXIA naj bi med nosečnostjo uporabljali le, če možne koristi upravičujejo možno tveganje za plod.

Porod

Vpliv tapentadola na porod pri človeku ni znan. Zdravila PALEXIA ni priporočljivo uporabljati pri ženskah tik pred porodom ali med njim. Zaradi agonističnega delovanja tapentadola na mi-opioidne receptorje, je treba novorojenčke mater, ki so jemale tapentadol, spremljati zaradi možnosti pojava depresije dihanja.

Dojenje

Podatkov o izločanju tapentadola v materino mleko pri človeku ni. Na podlagi študij pri podganjih mladičih, dojenih pri samicah, ki so prejemale tapentadol, sklepajo, da se tapentadol izloča v materino mleko (glejte poglavje 5.3). Zato tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Zdravila PALEXIA se ne sme uporabljati med obdobjem dojenja.

Plodnost

Na voljo ni podatkov o vplivu zdravila PALEXIA na plodnost pri ljudeh. V študijah plodnosti in zgodnjega razvoja zarodka pri podganah (samcih in samicah) niso opazili nobenih učinkov na reproduktivne parametre (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

PALEXIA lahko močno vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, ker lahko neugodno vpliva na delovanje osrednjega živčevja (glejte poglavje 4.8). To je treba pričakovati zlasti na začetku zdravljenja, po spremembi odmerka, pa tudi pri sočasnem pitju alkohola ali jemanju pomirjeval (glejte poglavje 4.4). Bolniki naj se posvetujejo z zdravnikom ali smejo voziti in upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki v preskušanjih zdravila PALEXIA, kontroliranih s placebom, so bili pri odraslih bolnikih pretežno blage ali zmerne resnosti. Najpogostejši so bili neželeni učinki na prebavilih in osrednjem živčevju (navzea, bruhanje, somnolenca, omotica in glavobol). Najbolj hudi neželeni učinki so sedacija, depresija dihanja in alergijske reakcije.

Spodnja preglednica navaja neželene učinke, ugotovljene v kliničnih preskušanjih pri odraslih z drugo farmacevtsko obliko tapentadola s takojšnjim sproščanjem (zdravilo PALEXIA filmsko obložene tablete) in iz podatkov za odrasle v obdobju trženja zdravila. Navedeni so po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je opredeljena takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

NEŽELENI UČINKI

	Pogostnost	
--	-------------------	--

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
Bolezni imunskega sistema				preobčutljivost na zdravilo*	
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšan apetit			
Psihiatrične motnje		anksioznost, stanje zmedenosti, halucinacije, motnja spanja, nenormalne sanje	depresivno razpoloženje, dezorientiranost, vznemirjenost, živčnost, nemir, evforično razpoloženje, odvisnost od zdravila	nenormalno razmišljanje	delirij**
Bolezni živčevja	omotica, somnolenca, glavobol	tremor	motena pozornost, okvara spomina, predsinkopa, sedacija, ataksija, dizartrijska, hipostezija, parestezija, nehoteno krčenje mišic	konvulzije, zmanjšana raven zavesti, nenormalna koordinacija	
Očesne bolezni			motnja vida		
Srčne bolezni			povečana srčna frekvenca, palpitacije	zmanjšana srčna frekvenca	
Žilne bolezni		zardevanje	znižanje krvnega tlaka		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			depresija dihanja, zmanjšano nasičenje s kisikom, dispneja		
Bolezni prebavil	navzea, bruhanje	zaprtost, driska, dispepsija, suha usta	nelagodje v trebuhu	okvarjeno praznjenje želodca	
Bolezni kože in podkožja		srbenje, hiperhidroza, izpuščaj	urtikarija		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		spazmi mišic	občutek teže		
Bolezni sečil			zastajanje curka urina, polakisurija		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		astenija, utrujenost, občutek spremenjene telesne temperature	odtegnitveni sindrom, edemi, nenormalno počutje, občutek pijanosti, razdražljivost, občutek sproščenosti		
*V obdobju trženja zdravila so poročali o redkih primerih angioedema, anafilaksije in anafilaktičnega šoka					
** V obdobju trženja zdravila so opazili primere delirija pri bolnikih, pri katerih so bili prisotni dodatni dejavniki tveganja, kot sta rak in visoka starost.					

V kliničnih preskušanjih pri odraslih z drugo farmacevtsko obliko tapentadola s takojšnjim sproščanjem (zdravilo PALEXIA filmsko obložene tablete), v katerih so bolniki zdravilo dobivali do 90 dni, so po nenadnem prenehanju redko ugotovili odtegnitvene simptome; če pa so se pojavili, so bili na splošno blagi. Kljub temu mora biti zdravnik nanje pozoren (glejte poglavje 4.2) in mora bolnika ustrezno zdraviti, če se pojavijo.

Znano je, da bolnike s kronično bolečino spremlja večje tveganje samomorilnega mišljenja in samomorov. Poleg tega so ugotovili, da so učinkovine z izraženim vplivom na monoaminergični sistem povezane s povečanim tveganjem samomorilnosti pri bolnikih z depresijo, posebno na začetku zdravljenja. Podatki iz kliničnih preskušanj in poročil v obdobju trženja ne dokazujejo povečanega tovrstnega tveganja pri tapentadolu.

Odvisnost od zdravila

Ponavljajoča uporaba zdravila PALEXIA lahko vodi v razvoj odvisnosti od zdravila, tudi pri terapevtskih odmerkih. Tveganje za razvoj odvisnosti od zdravila se lahko razlikuje glede na posamezne dejavnike tveganja pri bolniku, odmerjanje in trajanje zdravljenja z opioidi (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Pričakovati je, da so pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri otrocih in mladostnikih, ki se zdravijo z zdravilom PALEXIA, enaki kot pri odraslih, ki se zdravijo s tem zdravilom. V zaključenih pediatričnih preskušanjih pri akutni bolečini niso ugotovili novih varnostnih podatkov pri nobeni od preiskovanih starostnih skupin.

Iz kliničnih preskušanj podatkov o odtegnitvenih simptomih pri otrocih, ki uporabljajo tapentadol v obliki peroralne raztopine, ni na voljo. Zdravniki morajo biti vseeno pozorni na pojav odtegnitvenih simptomov po večkratni uporabi tapentadola in nenadnem prenehanju zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Izkušeni pri ljudeh s prevelikim odmerjanjem tapentadola jemalo. Predklinični podatki kažejo, da je mogoče v primeru zastrupitve s tapentadolom pričakovati podobne simptome, kot se pojavijo pri drugih osrednje delujočih analgetikih, ki delujejo kot agonisti mi-opioidnih receptorjev. Načeloma so med temi simptomi (glede na klinične ugotovitve) predvsem mioza, bruhanje, srčno-žilni kolaps, motnje zavesti vse do kome, konvulzije in depresija dihanja vse do zastoja dihanja, kar lahko povzroči smrt.

Zdravljenje

Zdravljenje prevelikega odmerjanja mora biti osredotočeno na zdravljenje simptomov mi-opioidnega agonističnega delovanja. Kadar obstaja sum na preveliko odmerjanje tapentadola, je treba pozornost najprej nameniti ponovni vzpostavitvi dihalnih poti in uvedbi asistiran ali nadzorovane ventilacije. Čisti antagonisti opioidnih receptorjev, kot je nalokson, so specifični antidoti proti depresiji dihanja, ki je posledica prevelikega odmerjanja opioidov. Depresija dihanja po prevelikem odmerjanju lahko traja dalj časa kot delovanje antagonista opioidnih receptorjev. Dajanje antagonista opioidnih receptorjev ni

nadomestilo za stalno spremljanje dihalnih poti, dihanja in obtoka po prevelikem odmerjanju opioidov. Če je odziv na antagoniste opioidnih receptorjev premajhen ali le kratkotrajen, je treba uporabiti dodaten odmerek antagonista (npr. naloksona) v skladu s priporočili izdelovalca zdravila. Za odstranitev neabsorbirane učinkovine pride v poštev gastrointestinalna dekontaminacija. Gastrointestinalna dekontaminacija z aktivnim ogljem ali izpiranjem želodca pride v poštev v 2 urah po zaužitju. Pred poskusom gastrointestinalne dekontaminacije je treba poskrbeti za zavarovanje dihalnih poti.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analgetiki; opioidi; drugi opioidi
Oznaka ATC: N02AX06

Tapentadol je močan analgetik z mi-agonističnim opioidnim delovanjem, ki poleg tega zavira tudi ponovni privzem noradrenalina. Tapentadol deluje analgetično neposredno, brez farmakološko aktivnega presnovka.

Tapentadol je bil učinkovit v predkliničnih modelih nociceptivnih, nevropatskih, visceralnih in vnetnih bolečin. Učinkovitost je bila potrjena v kliničnih preskušanjih pri odraslih z drugo farmacevtsko obliko tapentadola s takojšnjim sproščanjem (s filmsko obloženimi tabletami) pri bolnikih z nociceptivnimi bolečinskimi stanji, vključno z bolečinami po ortopedskih in trebušnih operacijah ter pri kroničnih bolečinah zaradi osteoartritisa kolka ali kolena. Na splošno je bil analgetični učinek tapentadola v preskušanjih pri odraslih pri nociceptivnih bolečinah podoben kot med uporabo močnega opioida kot primerjalnega zdravila.

Učinki na srce in ožilje: V natančnem preskušanju QT pri odraslih večkratni terapevtski in nadterapevtski odmerki tapentadola niso vplivali na interval QT. Podobno tapentadol ni pomembno vplival na druge parametre EKG (srčna frekvenca, interval PR, trajanje QRS, morfologija valov T in U).

Pediatrična populacija

Učinkovitost peroralne raztopine tapentadola, aplicirane do 72 ur, je bila potrjena pri otrocih in mladostnikih (starih od 2 do manj kot 18 let) pri pooperativni bolečini.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Biološka uporabnost, določena s C_{max} in AUC, in vsi ostali farmakokinetični parametri, ki so bili določeni za tapentadol po aplikaciji 100 mg tapentadola v obliki peroralne raztopine, so bili podobni 100 mg filmsko obloženim tabletam (druga farmacevtska oblika s takojšnjim sproščanjem). Zaradi tega so informacije, ki so navedene spodaj in temeljijo na preskušanjih s filmsko obloženimi tabletami, primerne tudi za peroralno raztopino.

Absorpcija

Tapentadol se po peroralni uporabi zdravila PALEXIA hitro in popolnoma absorbira. Povprečna absolutna biološka uporabnost po enkratnem odmerku (na tešče) je zaradi obsežne presnove prvega prehoda približno 32 %. Največja koncentracija tapentadola v serumu se tipično pojavi približno 1,25 ure po uporabi filmsko obloženih tablet. Po uporabi filmsko obloženih tablet v celotnem razponu peroralnih terapevtskih odmerkov so zabeležili od odmerka odvisno povečanje C_{max} in AUC tapentadola.

Preskušanje z večkratnimi (na 6 ur) odmerki od 75 do 175 mg tapentadola v filmsko obloženih tabletah je za matičnoučinkovino pokazalo razmerje kopičenja med 1,4 in 1,7, za glavni presnovek tapentadol-O-glukuronid pa med 1,7 in 2,0. Razmerji sta v glavnem odvisni od odmernega intervala in

navideznega razpolovnega časa tapentadola in njegovega presnovka. Stanje dinamičnega ravnovesja serumskih koncentracij tapentadola je doseženo drugi dan zdravljenja.

Vpliv hrane

V primeru, ko so bile filmsko obložene tablete uporabljene po mastnem in visokokaloričnem zajtrku, se je AUC povečala za 25 % in $C_{\max}$ za 16 %. Čas do največje koncentracije v plazmi se je v teh pogojih podaljšal za 1,5 ure. Na podlagi podatkov o učinkovitosti, zbranih na zgodnjih časovnih točkah ocenjevanja v II/III fazi, hrana po vsem sodeč nima klinično pomembnega vpliva. Bolnik lahko zdravilo PALEXIA vzame s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Tapentadol se po telesu široko porazdeli. Po intravenski uporabi je volumen porazdelitve (V_z) tapentadola 540 +/- 98 l.

Vezava na beljakovine v serumu je majhna, približno 20 %. Večina se veže na albumin.

Presnova

Presnovi se približno 97 % matične spojine. Glavna pot presnove tapentadola je konjugacija z glukuronsko kislino, s čimer nastane glukuronid. Po peroralni uporabi se približno 70 % odmerka izloči v urinu v konjugiranih oblikah (55 % tapentadolovega glukuronida in 15 % tapentadolovega sulfata). Glavni encim, udeležen v glukuronidaciji, je uridin-difosfatglukuroniltransferaza (UGT) (predvsem izooblike UGT1A6, UGT1A9 in UGT2B7). Skupaj 3 % učinkovine se izloči z urinom v nespremenjeni obliki. Tapentadol se poleg tega s CYP2C9 in CYP2C19 presnovi v N-demetilapentadol (13 %) ter s CYP2D6 v hidroksitapentadol (2 %); oba se še naprej presnovita s konjugacijo. Zato je presnova učinkovine s sistemom citokroma P450 manj pomembna kot glukuronidacija.

Noben presnovek ne prispeva k analgetičnemu delovanju.

Izločanje

Tapentadol in njegovi presnovki se izločijo skoraj samo (99 %) skozi ledvice. Celotni očistek po intravenski uporabi je 1530 +/- 177 ml/min.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

V preskušanju, v katerem so starejše bolnike (stare od 65 do 78 let) primerjali z mladimi odraslimi (starimi od 19 do 43 let), je bila povprečna izpostavljenost (AUC) tapentadolu pri enih in drugih podobna, povprečna $C_{\max}$ pa je bila v skupini starejših preiskovancev 16 % manjša kot v skupini mladih odraslih.

Okvara ledvic

AUC in $C_{\max}$ tapentadola sta bili pri preiskovancih z različnimi stopnjami delovanja ledvic (od normalnega do hude okvare) primerljivi. Nasprotno pa so z napredujočo stopnjo okvare ledvic opazili naraščajočo izpostavljenost (AUC) tapentadol-O-glukuronidu. AUC tapentadol-O-glukuronida je bila pri osebah z blago okvaro ledvic 1,5-krat večja, z zmerno okvaro 2,5-krat večja in s hudo okvaro 5,5-krat večja kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic.

Okvara jeter

Pri preiskovancih z okvaro jeter je uporaba tapentadola povzročila večjo izpostavljenost in večjo koncentracijo zdravila v serumu kot pri preiskovancih z normalnim delovanjem jeter. Razmerje farmakokinetičnih parametrov tapentadola med skupinama z blago oziroma zmerno okvaro jeter v primerjavi s skupino z normalnim delovanjem jeter je bilo za AUC 1,7 oz. 4,2, za $C_{\max}$ 1,4 oz. 2,5 ter za $t_{1/2}$ 1,2 oz. 1,4. Pri preiskovancih z izrazitejšo okvaro jeter je bila hitrost nastajanja tapentadol-O-glukuronida manjša.

Farmakokinetične interakcije

Tapentadol se v glavnem presnovi z glukuronidacijo in le malo se ga presnovi po oksidativnih poteh. Glukuronidacija je sistem z veliko kapaciteto/majhno afiniteto, ki se niti v primeru bolezni ne zasiti zlahka. Poleg tega so terapevtske koncentracije učinkovin na splošno bistveno manjše od koncentracij, potrebnih za potencialno zavrtje glukuronidacije. Zato so klinično pomembne interakcije zaradi glukuronidacije malo verjetne. V več preskušanjih medsebojnega delovanja zdravil so raziskali možen vpliv paracetamola, naproksena, acetylsalicilne kisline in probenecida na glukuronidacijo tapentadola. Preskušanja z učinkovinama naproksenom (500 mg dvakrat na dan 2 dni) in probenecidom (500 mg dvakrat na dan 2 dni) sta pokazali povečanje AUC tapentadola za 17 % (naproksen) in 57 % (probenecid). V celoti v teh preskušanjih niso ugotovili klinično pomembnih učinkov na koncentracijo tapentadola v serumu.

Poleg tega sta bili izvedeni preskušanja medsebojnega delovanja tapentadola z metoklopramidom in omeprazolom, da bi ugotovili morebiten vpliv teh dveh učinkovin na absorpcijo tapentadola. Tudi ti preskušanja nista pokazala klinično pomembnih učinkov na koncentracijo tapentadola v serumu.

Študije *in vitro* niso pokazale, da bi tapentadol zaviral ali induciral encime citokroma P450. Zato klinično pomembna medsebojna delovanja prek sistema citokroma P450 niso verjetna.

Vezava tapentadola na beljakovine v plazmi je majhna (približno 20 %). Iz tega razloga je verjetnost farmakokinetičnih medsebojnih delovanj zdravil zaradi izpodrinjenja z vezavnega mesta na beljakovinah majhna.

Pediatrična populacija

Absorpcija

Pri pediatrični populaciji so bile opažene največje serumske koncentracije ob podobnem času kot pri odraslih, brez razlik glede na starost.

Študija z večkratnimi odmerki zdravila PALEXIA, ki so ga dajali vsake 4 ure v skladu s priporočenim odmerjanjem (glejte poglavje 4.2), pri otrocih starih od 2 let do 7 let, je pokazala serumske koncentracije tapentadola v območju koncentracij, opaženih pri odraslih osebah. Opažene koncentracije tapentadola so tudi bile znotraj predvidenega območja koncentracij iz modela populacijske farmakokinetike (popPK), ki temelji na podatkih o farmakokinetiki enkratnega odmerka, kar potrjuje linearno in predvidljivo farmakokinetiko tapentadola. Kopičenje pri pediatričnih bolnikih (razmerje kopičenja 1,7 za tapentadol) je bilo v območju, opaženem za odrasle.

Vpliv hrane

Študija o vplivu hrane ni bila narejena pri otrocih in mladostnikih. V fazi III preskušanj pri otrocih in mladostnikih so dajali peroralno raztopino tapentadola ne glede na vnos hrane.

Na podlagi podatkov o učinkovitosti, pridobljenih v fazi III preskušanj pri otrocih in mladostnikih, hrana nima klinično pomembnega vpliva. Zdravilo PALEXIA se lahko daje s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve v posamezni starostni skupini pri otrocih po peroralni aplikaciji tapentadola, izpeljan iz populacijske farmakokinetične analize, je prikazan v spodnji tabeli.

Starostna skupina	Navidezni volumen porazdelitve (V/F) po peroralni aplikaciji (L) povprečje +/- SD
12 do manj kot 18 let	958 +/- 241
6 do manj kot 12 let	545 +/- 148
2 do manj kot 6 let	286 +/- 78

Parametri na osnovi končnega pediatričnega popPK modela tapentadola

Presnova

Pri ljudeh, starih 5 mesecev ali več, je presnova tapentadola obsežna.

Izločanje

Očistek tapentadola v posamezni starostni skupini pri pediatrični populaciji po peroralni aplikaciji, izpeljan iz populacijske farmakokinetične analize, je prikazan v spodnji tabeli.

Starostna skupina	Navidezni očistek tapentadola (CL/F) po peroralni aplikaciji (L/h) povprečje +/- SD
12 do manj kot 18 let	217 +/- 45
6 do manj kot 12 let	148 +/- 42
2 do manj kot 6 let	79 +/- 20

Parametri na osnovi končnega pediatričnega popPK modela modela tapentadola.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic in jeter

Zdravilo PALEXIA ni raziskano pri otrocih in mladostnikih z okvaro ledvic ali jeter.

Farmakokinetične interakcije

Pri otrocih in mladostnikih niso bile opravljene študije o interakcijah z drugimi zdravili.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Tapentadol v Amesovem testu pri bakterijah ni bil genotoksičen. Test kromosomskih aberacij *in vitro* je dal negotove rezultate, toda ob ponovitvi testa so bili rezultati nedvomno negativni. Ko so tapentadol *in vivo* testirali do največjega toleriranega odmerka, se pri preizkusu dveh opazovanih dogodkov kromosomskih aberacij in nenačrtovane sinteze DNA ni izkazal za genotoksičnega. Dolgoročne študije na živalih niso pokazale možnega tveganja kancerogenosti, ki bi bilo pomembno za človeka.

Tapentadol pri podganah ni vplival na plodnost samcev ali samic, so pa pri velikih odmerkih ugotovili manjše preživetje *in utero*. Ni znano, ali je do tega prišlo prek samcev ali prek samic. Tapentadol po intravenski in subkutani uporabi pri podganah in kuncih ni povzročil teratogenih učinkov. So pa po uporabi odmerkov, ki so povzročili čezmerne farmakološke učinke (mi-opioidne učinke na osrednje živčevje pri odmerkih, ki so večji od terapevtskih), opazali upočasnen razvoj in embriotoksičnost. Po intravenski uporabi pri podganah so ugotovili zmanjšano preživetje *in utero*. Pri podganah je tapentadol povečal umrljivost mladičev F₁, ki so mu bili od 1. do 4. dne po skotitvi izpostavljeni neposredno, z mlekom, že v odmerkih, ki niso povzročili toksičnih učinkov pri samicah materah. Vplivov na nevrolško-vedenjske parametre ni bilo.

Izločanje v mleku so raziskali pri podganjih mladičih, dojenih pri samicah, ki so prejemale tapentadol. Mladiči so bili od odmerka odvisno izpostavljeni tapentadolu in tapentadol-O-glukuronidu. Sklepajo, da se tapentadol izloča v mleko.

Mladim podganam so dajali tapentadol od 6. do 90. dneva po skotitvi, kar pokrije razvojno obdobje od dojenčka do mladostnika pri ljudeh. V prvih 3 dneh zdravljenja so opazili povečano število smrti pri odmerkih ≥ 25 mg/kg/dan, pri čemer je bila plazemska izpostavljenost tapentadolu pri LOAEL (*lowest observed adverse effect level* – najnižji odmerek, pri katerem se opazi neželeni učinek) primerljiva pričakovani klinični plazemski izpostavljenosti pri otrocih. Tapentadol so dobro prenašali mladiči, starejši od 10 dni. Ni bilo z zdravljenjem povezanih kliničnih znakov in učinkov na telesno maso, vnos hrane, predhodno odstavitev od materinega mleka, reproduktivni razvoj, rast dolgih kosti, motorično aktivnost, obnašanje ali učenje in spomin. Teža organov ter mikroskopska in makroskopska ocena niso pokazali sprememb, povezanih z zdravljenjem. Tapentadol ni vplival na spolni razvoj, parjenje ali nosečnostne parametre v preiskovanih živalih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev benzoat (E 211)
citronska kislina monohidrat
sukraloza (E 955)
aroma maline, vsebuje propilenglikol (E 1520)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH-ja)
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

Po prvem odprtju plastenke je potrebno raztopino porabiti v šestih tednih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Neodprto zdravilo: Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.
Po prvem odprtju plastenko shranjujte v pokončnem položaju.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE), zapečatenе z aluminijevo folijo in zaprte z za otroke varno zaporko iz polietilena visoke gostote (HDPE)/polipropilena (PP).
Vsaki plastenki peroralne raztopine sta priložena odmerna pipeta in nastavek, pritrjen na odmerno pipeto.

[PALEXIA 20 mg/ml]

Lestvica na 5-mililitrski odmerni pipeti je razdeljena na 0,1-mililitrske intervale. Lestvica na desni prikazuje posamezne odmerke za odrasle.

[PALEXIA 20 mg/ml]

100 ml in 200 ml plastenka

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi. Za ravnanje z zdravilom glejte poglavje 4.2.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Grünenthal GmbH, Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, Nemčija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/10/01208/074-075

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10.12.2010

Datum zadnjega podaljšanja: 27.01.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

3.11.2025