

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Bramsia 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Bramsia 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Bramsia 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Bramsia 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Bramsia 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Bramsia 250 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Bramsia 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži tapentadolfosfat u količini koja odgovara 25 mg tapentadola.

Bramsia 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži tapentadolfosfat u količini koja odgovara 50 mg tapentadola.

Bramsia 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži tapentadolfosfat u količini koja odgovara 100 mg tapentadola.

Bramsia 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži tapentadolfosfat u količini koja odgovara 150 mg tapentadola.

Bramsia 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži tapentadolfosfat u količini koja odgovara 200 mg tapentadola.

Bramsia 250 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži tapentadolfosfat u količini koja odgovara 250 mg tapentadola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete s produljenim oslobađanjem.

Bramsia 25 mg

Smečkasta, duguljasta, bikonveksna tableta s produljenim oslobađanjem (6 mm x 12 mm), s urezom na obje strane.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Bramsia 50 mg

Bijela, duguljasta, bikonveksna tableta s produljenim oslobađanjem (6 mm x 13 mm), s urezom na obje strane.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Bramsia 100 mg

Žućkasta, duguljasta, bikonveksna tableta s produljenim oslobađanjem (7 mm x 14 mm), s urezom na obje strane.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Bramsia 150 mg

Jarko crvenkasta, duguljasta, bikonveksna tableta s produljenim oslobađanjem (7 mm x 15 mm), s urezom na obje strane.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Bramsia 200 mg

Žuta, duguljasta, bikonveksna tableta s produljenim oslobađanjem (8 mm x 16 mm), s urezom na obje strane.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Bramsia 250 mg

Crvenkasto-smeđa, bikonveksna tableta s produljenim oslobađanjem (9 mm x 18 mm), s urezom na obje strane.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Bramsia je indiciran za ublažavanje jake kronične boli u odraslih, koja se može odgovarajuće ublažiti samo opioidnim analgeticima.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Režim doziranja treba individualno prilagoditi prema intenzitetu boli koja se liječi, prethodnom iskustvu s liječenjem te prema mogućnosti praćenja bolesnika.

Lijek Bramsia trebao bi se uzimati dva puta na dan, otprilike svakih 12 sati.

Početak liječenja

Početak liječenja kod bolesnika koji trenutačno ne uzimaju opioidne analgetike

Bolesnici bi trebali započeti liječenje jednokratnim dozama od 50 mg lijeka Bramsia koje se primjenjuju dva puta na dan.

Početak liječenja kod bolesnika koji trenutačno uzimaju opioidne analgetike

Kod prelaska s opioida na lijek Bramsia i odabira početne doze, u obzir treba uzeti prirodu, način primjene i prosječnu dnevnu dozu prethodnog lijeka. Kod bolesnika koji trenutačno uzimaju opioide to bi moglo zahtijevati veće početne doze lijeka Bramsia, u usporedbi s onima koji nisu uzimali opioide prije početka liječenja lijekom Bramsia.

Titiranje i održavanje

Nakon početka liječenja dozu bi trebalo pojedinačno titrirati do koncentracije koja, pod pažljivim praćenjem liječnika koji propisuje lijek, osigurava adekvatnu analgeziju, a nuspojave svodi na najmanju moguću mjeru.

Iskustvo iz kliničkih ispitivanja pokazalo je da je režim titracije s povećanjima doze tapentadola u vidu tableta s produljenim oslobađanjem za po 50 mg dva puta na dan na svaka 3 dana bio prikladan za postizanje adekvatne kontrole boli kod većine bolesnika. Za prilagodbu doze može se koristiti i jačina od 25 mg, kako bi liječenje što bolje odgovaralo potrebama pojedinačnih bolesnika.

Ukupne dnevne doze koje prelaze 500 mg tapentadola s produljenim oslobađanjem još nisu ispitane, pa se zbog toga ne preporučuju.

Prestanak liječenja

Nakon naglog prestanka liječenja tapentadolom mogu nastupiti simptomi ustezanja (vidjeti dio 4.8). Kada bolesnik više ne treba terapiju tapentadolom, savjetuje se dozu postupno snižavati kako bi se spriječila pojava simptoma ustezanja.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

Tapentadol s produljenim oslobađanjem nije ispitan u kontroliranim ispitivanjima djelotvornosti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, pa se stoga ne preporučuje uporaba u toj populaciji (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2). Lijek Bramsia treba oprezno upotrebljavati u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. U tih bolesnika liječenje je potrebno započeti najnižom postojećom jačinom, tj. 25 mg ili 50 mg lijeka Bramsia, a lijek se ne smije davati češće od jedanput svaka 24 sata. Na početku terapije ne preporučuje se dnevna doza veća od 50 mg tapentadola s produljenim oslobađanjem. Daljnje liječenje treba omogućiti održavanje analgezije uz prihvatljivu podnošljivost (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Tapentadol s produljenim oslobađanjem nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, pa se stoga ne preporučuje uporaba u toj populaciji (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Stariji bolesnici (osobe u dobi od 65 godina i stariji)

Općenito, u starijih bolesnika nije potrebno prilagođavati dozu. Međutim, s obzirom na to da je u starijih bolesnika veća vjerojatnost da imaju smanjenu funkciju bubrega i jetre, potrebno je pripaziti da se doza odabere u skladu s preporukama (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Pedijatrijski bolesnici

Sigurnost i djelotvornost lijeka Bramsia u djece i adolescenata mlađih od 18 godina još nisu ustanovljene. Stoga se lijek Bramsia ne preporučuje za uporabu u toj populaciji.

Način primjene

Lijek Bramsia je namijenjen za oralnu primjenu.

Kako bi se osigurao mehanizam produljenog oslobađanja, tableta lijeka Bramsia ne smije se drobiti niti žvakati. Lijek Bramsia trebao bi se uzimati s dovoljnom količinom tekućine.

Lijek Bramsia može se uzimati s hranom ili bez nje.

Ovojnica (matrica) tablete ne mora se potpuno probaviti te se zbog toga može vidjeti u bolesnikovoj stolici. Međutim, ovaj nalaz nema kliničku važnost jer se djelatna tvar tablete već apsorbirala.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- u situacijama kada su kontraindicirane djelatne tvari s aktivnošću agonista μ -opioidnih receptora, odnosno u bolesnika sa značajnom respiratornom depresijom (u nekontroliranim uvjetima, ili u odsutnosti opreme za oživljavanje) te u bolesnika s akutnom ili teškom bronhalnom astmom ili hiperkapnijom
- u svakog bolesnika koji ima, ili za kojeg se sumnja da ima paralitički ileus
- u bolesnika s akutnom intoksikacijom alkoholom, hipnoticima, analgeticima centralnog djelovanja, ili psihotropnim djelatnim tvarima (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tolerancija i poremećaj primjene opioida (zlouporaba i ovisnost)

Opetovana primjena opioida može dovesti do razvoja tolerancije, fizičke i psihičke ovisnosti te poremećaja primjene opioida. Zlouporaba ili namjerna pogrešna primjena opioida mogu dovesti do predoziranja i/ili smrti. Rizik od razvoja poremećaja primjene opioida povećan je u bolesnika koji imaju poremećaj uzimanja psihoaktivnih sredstava (uključujući poremećaj uzimanja alkohola) u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi (roditelji ili braća i sestre), trenutnih korisnika duhana ili bolesnika s drugim psihičkim poremećajima (npr. velikom depresijom, anksioznošću ili poremećajima ličnosti) u osobnoj anamnezi.

Bolesnike je potrebno pratiti kako bi se pravovremeno uočili znakovi koji ukazuju na zlouporabu ili ovisnost (npr. prijevremeno traženje novih doza lijeka). To uključuje provjeru istodobne primjene opioida i psihoaktivnih lijekova (kao što su benzodiazepini). Kod bolesnika koji pokazuju znakove poremećaja primjene opioida, trebalo bi razmotriti i savjetovanje sa stručnjakom za ovisnosti.

Rizici od istodobne primjene sedativnih lijekova poput benzodiazepina ili srodnih lijekova

Istodobna primjena lijeka Bramsia i sedativnih lijekova poput benzodiazepina ili srodnih lijekova može rezultirati sedacijom, respiratornom depresijom, komom i smrću. Zbog tih rizika, istodobno propisivanje s takvim sedativnim lijekovima treba biti rezervirano za bolesnike kod kojih nisu moguće alternativne mogućnosti liječenja. Ako je donesena odluka o istodobnom propisivanju lijeka Bramsia sa sedativnim lijekovima, treba razmotriti smanjenje doze jednog ili obaju lijekova, a trajanje istodobnog liječenja treba biti što je kraće moguće.

Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom pogledu strogo se preporučuje informirati bolesnike i njihove njegovatelje kako bi bili svjesni tih simptoma (vidjeti dio 4.5).

Respiratorna depresija

Lijek Bramsia može u visokim dozama ili u bolesnika koji su osjetljivi na agoniste μ -opioidnih receptora, izazvati respiratornu depresiju koja je povezana s dozom. Zbog toga bolesnicima s oštećenim respiratornim funkcijama treba oprezno davati lijek Bramsia. Potrebno je razmisliti o drugim analgeticima koji nisu agonisti μ -opioidnih receptora, a lijek Bramsia koristiti u tih bolesnika samo pod pažljivim nadzorom liječnika, te u najnižoj učinkovitoj dozi. Ako nastupi respiratorna depresija, treba ju liječiti kao bilo koji oblik respiratorne depresije koja je inducirana nekim agonistom μ -opioidnih receptora (vidjeti dio 4.9).

Ozljeda glave i povišeni intrakranijalni tlak

Lijek Bramsia se ne treba koristiti u bolesnika koji mogu biti osobito osjetljivi na intrakranijalne učinke retencije ugljičnog dioksida, kao što su oni u kojih je dokazan povišeni intrakranijalni tlak, oštećena svijest ili koma. Analgetici s agonističkim djelovanjem na μ -opioidne receptore mogu prikriti klinički tijek u bolesnika s ozljedom glave. Lijek Bramsia treba oprezno upotrebljavati u bolesnika s ozljedom glave i tumorima mozga.

Epileptički napadaji

Tapentadol u obliku tableta s produljenim oslobađanjem nije sistematski ocijenjen u bolesnika s poremećajem obilježenim epileptičkim napadajima, pa su takvi bolesnici isključeni iz kliničkih ispitivanja. Međutim, kao i drugi analgetici s aktivnošću agonista μ -opioidnih receptora, lijek Bramsia ne preporučuje se bolesnicima s anamnezom poremećaja obilježenog epileptičkim napadajima ili bilo kojeg stanja zbog kojeg bi bolesnik bio izložen riziku od epileptičkih napadaja. Dodatno, tapentadol može povećati rizik od epileptičkih napadaja u bolesnika koji uzimaju druge lijekove koji snižavaju prag napadaja (vidjeti dio 4.5).

Oštećenje funkcije bubrega

Tapentadol s produljenim oslobađanjem nije ispitan u kontroliranim ispitivanjima djelotvornosti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, pa se stoga ne preporučuje uporaba u toj populaciji (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

U usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre, ispitanici s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre pokazali su 2-struki odnosno 4,5-erostruki porast sistemske izloženosti. Lijek Bramsia treba oprezno primjenjivati u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2), osobito nakon započinjanja liječenja.

Tapentadol s produljenim oslobađanjem nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, pa se stoga ne preporučuje uporaba u toj populaciji (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Uporaba kod bolesti gušterače/žučnoga trakta

Djelatne tvari s aktivnošću agonista μ -opioidnih receptora mogu izazvati spazam Oddijeva sfinktera. Lijek Bramsia treba oprezno upotrebljavati u bolesnika s bolešću žučnoga trakta, uključujući akutni pankreatitis.

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

Opioidi mogu izazvati poremećaje disanja povezane sa spavanjem uključujući centralnu apneju u snu (*engl. central sleep apnea, CSA*) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Opioidi mogu povećati rizik od pojave CSA-a ovisno o dozi. U bolesnika s postojećim CSA-om treba razmotriti smanjenje ukupne doze opioida.

Miješani opioidni agonisti/antagonisti

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni lijeka Bramsia s miješanim μ -opioidnim agonistima/antagonistima (npr. pentazocin, nalbufin) ili parcijalnim μ -opioidnim agonistima (npr. buprenorfin). Kod bolesnika koji uzimaju buprenorfin za liječenje ovisnosti o opioidima, treba razmotriti druge opcije liječenja (kao npr. privremeni prekid buprenorfina), ukoliko pri stanjima akutne boli postane potrebna primjena punih μ -agonista (poput tapentadola). Postoje izvještaji o potrebama uzimanja viših doza punih agonista μ -receptora pri kombiniranom uzimanju s buprenorfinom, te je u tim okolnostima potrebno pažljivo praćenje nuspojava kao što je respiratorna depresija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi s centralnim djelovanjem/depresori središnjeg živčanog sustava (SŽS), uključujući alkohol i opojne droge s učinkom na središnji živčani sustav

Istodobna primjena lijeka Bramsia i sedativnih lijekova poput benzodiazepina ili drugih depresora respiratornog ili središnjeg živčanog sustava (SŽS) (drugi opioidi, antitusici ili nadomjesno liječenje, barbiturati, antipsihotici, H1-antihistaminici, alkohol) povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresornog učinka na SŽS. Zbog toga, kada se razmišlja o kombiniranoj terapiji lijeka Bramsia s respiratornim depresorom ili depresorom SŽS-a, treba imati na umu da je potrebno razmotriti snižavanje doze jednoga ili obaju lijekova, a trajanje istodobnog liječenja treba biti što je kraće moguće (vidjeti dio 4.4). Istodobna primjena opioida i gabapentinoide (gabapentina i pregabalina) povećava rizik od predoziranja opioidima, respiratorne depresije i smrti.

Miješani opioidni agonisti/antagonisti

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni lijeka Bramsia s miješanim μ -opioidnim agonistima/antagonistima (npr. pentazocin, nalbufin) ili parcijalnim μ -opioidnim agonistima (npr. buprenorfin) (vidjeti također dio 4.4).

Lijek Bramsia može izazvati konvulzije i povećati potencijal selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), tricikličkih antidepresiva, antipsihotika i drugih lijekova koji snižavaju prag epileptičkih napadaja što dovodi do konvulzija.

Postoje prijave serotoninskog sindroma u vremenskoj povezanosti s terapijskom primjenom tapentadola u kombinaciji sa serotoninergičkim lijekovima kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) i triciklički antidepresivi.

Vjerojatno se radi o serotoninском sindromu ako se javi nešto od sljedećeg:

- spontani klonus
- inducibilni ili očni klonus s agitacijom ili dijaforezom
- tremor i hiperrefleksija
- hipertenzija i tjelesna temperatura viša od 38 °C te inducibilni očni klonus.

Prekid primjene serotoninergičkih lijekova obično dovodi do brzog poboljšanja. Liječenje ovisi o naravi i težini simptoma.

Glavni put eliminacije tapentadola je konjugacija s glukuronskom kiselinom posredstvom uridindifosfat-transferaze (UGT), uglavnom preko izoformi UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7. Stoga istovremena primjena s jakim inhibitorima tih izoenzima (npr. ketokonazol, flukonazol, meklofenamatna kiselina) može dovesti do povećane sistemske izloženosti tapentadolu (vidjeti dio 5.2).

U bolesnika koji se liječe tapentadolom, potreban je oprez ukoliko se započinje ili završava s istodobnom primjenom lijekova koji su jaki induktori enzima (npr. rifampicin, fenobarbital, gospina trava (*Hypericum perforatum*)), jer to može dovesti do smanjene djelotvornosti, odnosno do rizika od nuspojava.

U bolesnika koji primaju inhibitore monoaminooksidaze (MAO-inhibitore) ili koji su ih uzimali tijekom posljednjih 14 dana, treba izbjegavati liječenje s lijekom Bramsia zbog potencijalnih aditivnih učinaka na sinaptičke koncentracije noradrenalina, što može rezultirati štetnim kardiovaskularnim događajima, kao što je hipertenzivna kriza.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni lijeka u trudnica vrlo su ograničeni.

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala da postoje teratogeni učinci. Međutim, pri dozama koje rezultiraju pretjeranim farmakološkim učincima (učinci na SŽS vezani uz μ -opioidne receptore kod doziranja iznad terapijskog raspona), zapaženi su odgođeni razvoj i embriotoksičnost. Učinci na postnatalni razvoj primijećeni su već kod materinskog NOAEL-a (najviša doza koja ne uzrokuje oštećenje) (vidjeti dio 5.3).

Lijek Bramsia trebao bi se koristiti tijekom trudnoće samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik po fetus. Dugotrajnoj uporabi opioida u majke tijekom 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 porod

Nije poznat učinak tapentadola na trudove i porod u čovjeka. Ne preporuča se uporaba lijeka Bramsia u žena tijekom poroda i neposredno prije trudova i poroda. Zbog agonističkog djelovanja tapentadola na μ -opioidne receptore, novorođenčad čije su majke uzimale tapentadol treba kontrolirati na pojavu respiratorne depresije.

Dojenje

Nema informacija o izlučivanju tapentadola u majčino mlijeko u ljudi. Iz ispitivanja provedenog na mladunčadi štakora, koju su dojile ženke koje su primale doze tapentadola, zaključeno je da se tapentadol izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Zbog toga se ne može isključiti rizik po dojenče. Lijek Bramsia se ne preporučuje koristiti tijekom dojenja.

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lijek Bramsia može imati veći utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, jer može štetno djelovati na funkcije središnjeg živčanog sustava (vidjeti dio 4.8). To se mora očekivati osobito na početku liječenja, u vrijeme svake promjene doze, kao i u vezi s primjenom alkohola ili sredstava za smirenje (vidjeti dio 4.4). Bolesnike treba upozoriti na mogućnost da upravljanje vozilima i rad sa strojevima nisu dozvoljeni.

4.8 Nuspojave

Nuspojave na lijek koje su imali bolesnici u placebom kontroliranim ispitivanjima tapentadola s produljenim oslobađanjem, bile su po intenzitetu pretežno blage i umjerene. Najčešće nuspojave na lijek bile su u probavnom i središnjem živčanom sustavu (mučnina, omaglica, konstipacija, glavobolja i somnolencija).

Donja tablica navodi nuspojave na lijek koje su utvrđene u kliničkim ispitivanjima tapentadola s produljenim oslobađanjem i nakon stavljanja lijeka u promet. Navedene su prema klasi organskog sustava i učestalosti. Učestalost se definira na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

NUSPOJAVE LIJEKA					
Organski sustav	Učestalost				
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivost na lijek*		
Poremećaji metabolizma i prehrane		Smanjeni apetit	Smanjena tjelesna težina		
Psihijatrijski poremećaji		Anksioznost, depresivno raspoloženje, poremećaj spavanja, nervoza, nemir	Dezorijentiranost, konfuzno stanje, agitacija, smetnje percepcije, neuobičajeni snovi, euforično raspoloženje	Ovisnost o lijeku, nenormalno razmišljanje	Delirij**
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica, somnolencija, glavobolja	Smetnje pažnje, tremor, nevoljne kontrakcije mišića	Smanjena razina svijesti, oštećena memorija, oštećena mentalna funkcija, sinkopa, sedacija, poremećaj ravnoteže, dizartrija, hipoestezija, parestezije	Konvulzije, presinkopa, nenormalna koordinacija	
Poremećaji oka			Vizualne smetnje		
Srčani poremećaji			Povećana frekvencija srca, smanjena frekvencija srca,		

			palpitacije		
Krvožilni poremećaji		Naleti crvenila	Sniženi krvni tlak		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta		Dispneja		Respiratorna depresija	
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina, konstipacija	Povraćanje, proljev, dispepsija	Nelagoda u abdomenu	Poremećeno pražnjenje želuca	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pruritus, hiperhidroza, osip	Urtikarija		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Odgoda pri mokrenju, polakizurija		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			Seksualna disfunkcija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Astenija, umor, osjećaj promjene tjelesne temperature, suhoća sluznice, edem	Sindrom ustezanja lijeka, nenormalan osjećaj, razdražljivost	Osjećaj pijanosti, osjećaj opuštenosti	
<i>*Prijavljeni su rijetki postmarketinški slučajevi angioedema, anafilaksije i anafilaktičkog šoka.</i>					
<i>**Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi delirija u bolesnika kod kojih postoje dodatni čimbenici rizika kao što je rak i starija dob.</i>					

Klinička ispitivanja koja su s tapentadolom s produljenim oslobađanjem provedena uz izloženost bolesnika do 1 godine, pružila su malo dokaza o simptomima ustezanja nakon naglih prekida primjene, a kada su se pojavili, bili su općenito klasificirani kao blagi. Ipak, liječnici trebaju pažljivo pratiti bolesnike na pojavu simptoma ustezanja (vidjeti dio 4.2) te, ako se pojave, liječiti bolesnike na odgovarajući način.

Rizik postojanja samoubilačkih misli i izvršenja suicida je povećan u bolesnika koji pate od kronične boli. Uz to su i neki lijekovi s izraženim utjecajem na monoaminergični sustav povezani s povećanim rizikom od suicidalnosti u bolesnika koji pate od depresije, a osobito na početku liječenja. Podaci o tapentadolu iz kliničkih ispitivanja i postmarketinških izvješća ne pružaju dokaze o povećanom riziku.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Iskustvo s predoziranjem tapentadolom u ljudi vrlo je ograničeno. Neklinički podaci navode na zaključak da se, nakon intoksikacije tapentadolom, mogu očekivati simptomi slični simptomima predoziranja drugim analgeticima s centralnim djelovanjem koji imaju agonističku aktivnost na μ -opioidne receptore. S obzirom na kliničko okruženje, ti simptomi u načelu obuhvaćaju posebice miozu, povraćanje, kardiovaskularni kolaps, poremećaje svijesti sve do kome, konvulzije i respiratornu depresiju do respiratornog aresta.

Zbrinjavanje

Zbrinjavanje predoziranog bolesnika treba usmjeriti na liječenje simptoma μ -opioidnog agonizma. Kada se sumnja na predoziranje tapentadolom, pažnju treba primarno usmjeriti na ponovnu uspostavu prohodnosti dišnih puteva bolesnika te potpomognute ili kontrolirane ventilacije.

Čisti antagonisti opioidnih receptora, kao što je nalokson, specifični su antidoti za respiratornu depresiju koja je rezultat predoziranja opioidima. Respiratorna depresija nakon predoziranja može trajati duže od trajanja djelovanja antagonista opioidnih receptora. Primjena nekog antagonista opioidnih receptora nije zamjena za kontinuirano nadziranje dišnoga puta, disanja, te cirkulacije nakon predoziranja opioidom. Ako je odgovor na antagoniste opioidnih receptora suboptimalan ili po prirodi tek kratak, potrebno je primijeniti dodatnu dozu antagonista (npr. naloksona) prema uputi proizvođača lijeka.

Može se razmotriti gastrointestinalna dekontaminacija, kako bi se eliminirala neapsorbirana djelatna tvar. Gastrointestinalna dekontaminacija aktivnim ugljenom ili ispiranjem želuca može se razmotriti unutar 2 sata nakon predoziranja. Prije nego što se pokuša s gastrointestinalnom dekontaminacijom, treba osigurati prohodnost dišnoga puta.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Analgetici; opioidi; ostali opioidi, ATK oznaka: N02AX06.

Tapentadol je jaki analgetik s osobinama μ -agonističkog opioida i dodatnim inhibicijskim svojstvima ponovne pohrane noradrenalina. Tapentadol postiže svoje analgetičke učinke izravno bez farmakološki aktivnog metabolita.

Tapentadol je pokazao djelotvornost na nekliničkim modelima nociceptivne, neuropatske, visceralne i upalne boli. Djelotvornost je potvrđena u kliničkim ispitivanjima formulacija tapentadol tableta s produljenim oslobađanjem kod nemalignih nociceptivnih i neuropatskih kroničnih bolnih stanja, kao i kod kronične boli vezane uz tumore. Ispitivanja kod boli uslijed osteoartritisa i kronične križobolje pokazala su sličnu analgetsku učinkovitost tapentadola u odnosu na jaki opioid koji se koristio kao komparator. U ispitivanju kod bolne dijabetičke periferne neuropatije tapentadol se pokazao djelotvornijim od placeba.

Učinci na kardiovaskularni sustav

U detaljnom ispitivanju QT-intervalu u ljudi nije se pokazao učinak višekratnih terapijskih i supratherapijskih doza tapentadola na QT-interval. Slično tome, tapentadol nije imao značajan učinak na druge EKG-parametre (frekvencija srca, PR-interval, trajanje QRS-kompleksa, morfologija T-vala ili U-vala).

Postmarketinški podaci

Provedena su dva postmarketinška ispitivanja da bi se potvrdila praktična primjena tapentadola.

Učinkovitost tapentadol tableta s produljenim oslobađanjem dokazana je u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom usporednom ispitivanju u bolesnika koji pate od križobolje s neuropatskom komponentom (KF5503/58). Smanjenje prosječne jačine boli je bilo slično u grupi liječenoj tapentadolom i komparatorskoj grupi koja je primala npr. kombinaciju tapentadol tableta s produljenim oslobađanjem i pregabalina u obliku tableta s trenutnim oslobađanjem.

U multicentričnom, randomiziranom, otvorenom ispitivanju u bolesnika s jakim kroničnom boli u donjem dijelu leđa s neuropatskom komponentom (KF5503/60) tapentadol tablete s produljenim oslobađanjem su bile povezane sa značajnim smanjenjem prosječne jačine boli.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži tapentadol u svim podskupinama pedijatrijske populacije s jakom kroničnom boli (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakodinamička svojstva

Apsorpcija

Srednja apsolutna bioraspodjeljivost nakon primjene jedne doze (natašte) tableta tapentadola s produljenim oslobađanjem jest oko 32 % zbog opsežnog metabolizma prvoga prolaza. Maksimalne se serumske koncentracije tapentadola zapažaju u vremenu između 3 i 6 sati nakon primjene tableta s produljenim oslobađanjem.

Povećanja vrijednosti AUC proporcionalna dozi, zapažena su nakon primjene tableta s produljenim oslobađanjem u rasponu terapijskih doza.

Ispitivanje višekratnih doza s režimom doziranja od dva puta dnevno, sa 86 mg i 172 mg tapentadola primijenjenih u obliku tableta s produljenim oslobađanjem, pokazalo je omjer akumulacije od oko 1,5 za ishodišnu djelatnu tvar, što je prvenstveno određeno intervalom doziranja i prividnim poluvijekom tapentadola. Stanje dinamičke ravnoteže koncentracija tapentadola u serumu postignuto je drugog dana liječenja.

Učinak hrane

Vrijednosti AUC i C_{max} porasle su za 8 %, odnosno 18 %, kada su tablete s produljenim oslobađanjem primijenjene nakon visokokaloričnog doručka s visokim sadržajem masti. Ocijenjeno je da to nema kliničke relevantnosti jer potpada pod normalnu varijabilnost tapentadol PK-parametara među ispitanicima. Lijek Bramsia može se davati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Tapentadol se široko raspodjeljuje po tijelu. Nakon intravenske primjene, volumen raspodjele (V_z) za tapentadol je 540 +/- 98 l. Vežanje na proteine plazme je malo, a iznosi približno 20 %.

Biotransformacija

U ljudi je metabolizam tapentadola opsežan. Metabolizira se oko 97 % ishodišnog spoja. Glavni put metabolizma tapentadola je konjugacija s glukuronskom kiselinom da bi se stvorili glukuronidi. Nakon oralne primjene oko 70 % doze izlučuje se u mokraći u konjugiranim oblicima (55 % glukuronida i 15 % sulfata tapentadola). Uridin-difosfat-glukuronil-transferaza (UGT) jest primarni enzim uključen u glukuronidaciju (većinom izomeri UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7). Ukupno se 3 % djelatne tvari izluči u mokraću u obliku nepromijenjene djelatne tvari. Tapentadol se dodatno metabolizira u N-dezmetil tapentadol (13 %) pomoću CYP2C9 i CYP2C19 te pomoću CYP2D6 u hidroksi-tapentadol (2 %), koji se dalje metaboliziraju konjugacijom. Zbog toga je metabolizam djelatne tvari posredstvom sustava citokroma P450 manje važan nego glukuronidacija. Niti jedan od metabolita ne doprinosi analgetskom djelovanju.

Eliminacija

Tapentadol i njegovi metaboliti izlučuju se gotovo isključivo (99 %) putem bubrega. Ukupni klirens nakon intravenske primjene je 1530 +/- 177 ml/min. Nakon oralne primjene terminalni je poluvijek u prosjeku 5-6 sati.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Srednja izloženost (AUC) tapentadolu bila je slična u ispitivanju sa starijim ispitanicima (u dobi od 65 – 78 godina), u usporedbi s mladim odraslim osobama (u dobi od 19 – 43 godine), kod čega je 16 % niža srednja vrijednost C_{max} zapažena u skupini starijih ispitanika u usporedbi s mladim odraslim ispitanicima.

Oštećenje funkcije bubrega

Vrijednosti AUC i C_{max} tapentadola bile su usporedive u ispitanika s različitim stupnjevima funkcije bubrega (od normalne funkcije do teškog oštećenja). Za razliku od toga, kod sve većeg oštećenja funkcije bubrega zapažena je sve veća izloženost (AUC) tapentadol-O-glukuronidu. U usporedbi s normalnom funkcijom bubrega, u ispitanika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, AUC tapentadol-O-glukuronida je 1,5-struko, 2,5-struko, odnosno 5,5-struko viši.

Oštećenje funkcije jetre

Primjena tapentadola rezultirala je većom izloženosti i serumskim razinama tapentadola u ispitanika s oštećenom funkcijom jetre, u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre. Omjer farmakokinetičkih parametara tapentadola za skupine s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre, u usporedbi sa skupinom ispitanika s normalnom funkcijom jetre, bio je 1,7 odnosno 4,2 za AUC; 1,4 odnosno 2,5 za C_{max} ; te 1,2, odnosno 1,4 za $t_{1/2}$. Brzina tvorbe tapentadol-O-glukuronida bila je manja u ispitanika s povećanim oštećenjem funkcije jetre.

Farmakokinetičke interakcije

Tapentadol se većinom metabolizira glukuronidacijom, a samo se mala količina metabolizira oksidativnim putovima.

S obzirom na to da je glukuronidacija sustav velikog kapaciteta/malog afiniteta, koji se ne zasićuje lako čak ni u bolesti, te budući da su terapijske koncentracije djelatnih tvari općenito daleko ispod koncentracija koje su potrebne za potencijalnu inhibiciju glukuronidacije, mala je vjerojatnost da će nastupiti neke klinički značajne interakcije uzrokovane glukuronidacijom. U nizu ispitivanja interakcija između lijekova, u kojima su korišteni paracetamol, naproksen, acetilsalicilna kiselina i probenecid, istraživao je mogući utjecaj tih djelatnih tvari na glukuronidaciju tapentadola. Ispitivanja s pokusnim djelatnim tvarima naproksenom (500 mg dva puta na dan tijekom 2 dana) i probenecidom (500 mg dva puta na dan tijekom 2 dana) pokazala su da je došlo do povećanja AUC-vrijednosti tapentadola za 17 %, odnosno 57 %. Sveukupno uzevši, u tim ispitivanjima nisu zapaženi klinički značajni učinci na serumske koncentracije tapentadola.

Nadalje, provedena su ispitivanja interakcija tapentadola s metoklopramidom i omeprazolom, kako bi se istražio mogući utjecaj tih djelatnih tvari na apsorpciju tapentadola. Ta su ispitivanja također pokazala da nema klinički značajnih učinaka na serumske koncentracije tapentadola.

In vitro ispitivanja nisu otkrila nikakav potencijal tapentadola za inhibiciju ili indukciju enzima citokroma P450. Stoga, nije vjerojatno da će posredstvom sustava citokroma P450 nastupiti klinički značajne interakcije.

Vežanje tapentadola na proteine plazme je nisko (oko 20 %). Zbog toga je mala vjerojatnost da će doći do farmakokinetičkih interakcija između lijekova istiskivanjem s mjesta vežanja na proteinima.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Tapentadol nije bio genotoksičan na bakterije u Ames testu. U *in vitro* testu kromosomskih aberacija zapaženi su dvosmisleni nalazi, no kada je test ponovljen, rezultati su bili jasno negativni. Tapentadol nije bio genotoksičan *in vivo*, korištenjem dvije mjere ishoda kromosomskih aberacija i neplanirane sinteze DNK, kada je ispitivan do maksimalno podnošene doze. Dugoročna ispitivanja na životinjama nisu utvrdila da za ljude postoji značajna mogućnost kancerogenog rizika.

Tapentadol nije imao nikakvog utjecaja na plodnost u mužjaka ili ženki štakora, no pri visokoj dozi postojalo je smanjeno preživljavanje *in utero*. Nije poznato prenosi li se to preko mužjaka ili preko ženki. Tapentadol nije pokazao teratogene učinke u štakora i kunića nakon intravenske i supkutane izloženosti. Međutim, nakon primjene doza koje su rezultirale pretjeranim farmakološkim učincima (učinci na SŽS vezani uz μ -opioidne receptore kod doziranja iznad terapijskog raspona), zapažen je zakašnjeni razvoj i embriotoksičnost. Nakon intravenskog doziranja u štakora, uočeno je smanjeno preživljavanje *in utero*. U štakora je tapentadol uzrokovao povećani mortalitet F_1 mladunaca koji su bili direktno izloženi putem mlijeka između 1. i 4. dana od okota, već pri dozama koje nisu izazvale toksičnost u majke. Na neurobihevioralne parametre nije bilo učinka.

Izlučivanje u majčino mlijeko istraživano je u mladunčadi štakora koje su dojile ženke koje su primale doze tapentadola. Mladunci su bili izloženi tapentadolu i tapentadol-O-glukuronidu ovisno o dozi. Zaključeno je da se tapentadol izlučuje u mlijeko.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

mikrokristalična celuloza (E460)
hipromeloza
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

hipromeloza (E464)
glicerol (E422)
talk (E553b)
mikrokristalična celuloza (E460)
titanijev dioksid (E171)

željezov oksid, crveni (E172), (samo jačine 25, 100, 150, 200 i 250 mg)
željezov oksid, žuti (E172), (samo jačine 25, 100 i 200 mg)
željezov oksid, crni (E172), (samo jačine 25, 100, 150, 200 i 250 mg)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Al-PVC/PE/PVDC perforirani blisteri s jediničnom dozom sigurni za djecu.

Bramsia 25 mg

20x1, 30x1, 40x1, 50x1, 54x1, 60x1 ili 100x1 tablete s produljenim oslobađanjem.

Bramsia 50, 100, 150, 200, 250 mg

20x1, 24x1, 30x1, 50x1, 54x1, 60x1 ili 100x1 tablete s produljenim oslobađanjem.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bramsia 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-306513663
Bramsia 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-009967665
Bramsia 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-858112827
Bramsia 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-353070693
Bramsia 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-478659313
Bramsia 250 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-868979638

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

20.10.2022./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-