

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tapentadol Pliva 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Tapentadol Pliva 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Tapentadol Pliva 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Tapentadol Pliva 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Tapentadol Pliva 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Tapentadol Pliva 250 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tapentadol Pliva 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži tapentadolfosfat što odgovara 25 mg tapentadola.

Tapentadol Pliva 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži tapentadolfosfat što odgovara 50 mg tapentadola.

Tapentadol Pliva 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži tapentadolfosfat što odgovara 100 mg tapentadola.

Tapentadol Pliva 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži tapentadolfosfat što odgovara 150 mg tapentadola.

Tapentadol Pliva 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži tapentadolfosfat što odgovara 200 mg tapentadola.

Tapentadol Pliva 250 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži tapentadolfosfat što odgovara 250 mg tapentadola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

Tapentadol Pliva 25 mg

Smečkaste, duguljaste, bikonveksne tablete s produljenim oslobađanjem (6 mm x 12 mm) s razdjelnim crtama s obje strane.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Tapentadol Pliva 50 mg

Bijele, duguljaste, bikonveksne tablete s produljenim oslobađanjem (6 mm x 13 mm) s razdjelnim crtama s obje strane.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Tapentadol Pliva 100 mg

Žućkaste, duguljaste, bikonveksne tablete s produljenim oslobađanjem (7 mm x 14 mm) s razdjelnim crtama s obje strane.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Tapentadol Pliva 150 mg

Svijetlocrvenkaste, duguljaste, bikonveksne tablete s produljenim oslobađanjem (7 mm x 15 mm) s razdjelnim crtama s obje strane.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Tapentadol Pliva 200 mg

Žute, duguljaste, bikonveksne tablete s produljenim oslobađanjem (8 mm x 16 mm) s razdjelnim crtama s obje strane.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Tapentadol Pliva 250 mg

Crvenkastosmeđe, duguljaste, bikonveksne tablete s produljenim oslobađanjem (9 mm x 18 mm) s razdjelnim crtama s obje strane.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Tapentadol Pliva je indiciran za zbrinjavanje jake kronične boli u odraslih koja se samo opioidnim analgeticima može odgovarajuće liječiti.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Tapentadol Pliva se mora uzeti dva puta na dan, otprilike svakih 12 sati.

Početak terapije

Početak terapije u bolesnika koji još ne uzimaju opioidne analgetike

Bolesnici moraju započeti liječenje jednokratnim dozama od 50 mg Tapentadol Pliva koje se primjenjuje dva puta na dan.

Početak terapije u bolesnika koji već uzimaju opioidne analgetike

Kada se prelazi s opioida na Tapentadol Pliva i odabire početna doza, potrebno je uzeti u obzir svojstva prethodnog lijeka, primjenu i srednju vrijednost dnevne doze. To bi moglo iziskivati više početne doze Tapentadol Pliva za bolesnike koji već uzimaju opioide u usporedbi s bolesnicima koji prije započinjanja terapije s lijekom Tapentadol Pliva nisu uzimali opioide.

Titriranje i doza održavanja

Nakon započinjanja terapije dozu se mora individualno titrirati do razine 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 u većine bolesnika za postizanje odgovarajuće kontrole boli bio prikladan režim titriranja s povećanjima od po 50 mg tapentadola u obliku tablete s produljenim oslobađanjem dva puta na dan svaka 3 dana. Jačina od 25 mg može se također koristiti za prilagodbu doziranja u skladu s potrebama bolesnika.

Još nisu ispitane ukupne dnevne doze 500 mg tapentadola u obliku tablete s produljenim oslobađanjem 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 u obliku tablete s produljenim oslobađanjem nije ispitan u kontroliranim ispitivanjima djelotvornosti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, stoga se ne preporučuje uporaba u toj populaciji (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

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

Tapentadol Pliva se mora oprezno upotrebljavati u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. U tih bolesnika liječenje se mora započeti najnižom postojećom jačinom, tj. Tapentadol Pliva 25 mg, a lijek se ne smije primjenjivati češće od jedanput svaka 24 sata. Na početku terapije ne preporučuje se dnevna doza veća od 50 mg tapentadola u obliku tablete s produljenim oslobađanjem. Daljnje liječenje mora omogućiti održavanje analgezije uz prihvatljivu podnošljivost (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Tapentadol u obliku tablete s produljenim oslobađanjem nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, stoga se 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. No, s obzirom da je u starijih bolesnika veća vjerojatnost da imaju smanjenu funkciju bubrega i jetre, potrebno je paziti da se doza odabere prema preporukama (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Pedijatrijski bolesnici

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

Način primjene

Tapentadol Pliva je namijenjen za primjenu kroz usta.

Kako bi se osigurao mehanizam produljenog oslobađanja, tableta se mora cijela progutati, ne smije se lomiti niti žvakati. Tapentadol Pliva se mora uzimati s dovoljnom količinom tekućine.

Tapentadol Pliva se može uzimati s hranom ili bez nje.

Ovojnica (matrica) tablete se ne mora 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
- Situacije 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
- Svaki bolesnik koji ima, ili za kojeg se sumnja da ima paralitički ileus
- Bolesnici 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 uzimanja opioida (zlouporaba i sindrom ovisnosti)

Ponavljana primjena opioida može dovesti do razvoja tolerancije, fizičke i psihičke ovisnosti te poremećaja povezanog s primjenom opioida (OUD; engl. *Opioid Use Disorder*). Zlouporaba ili namjerna kriva uporaba opioida može za posljedicu imati predoziranje i/ili smrt. Rizik od razvoja poremećaja povezanog s primjenom opioida povećan je u bolesnika s osobnom ili obiteljskom anamnezom (roditelji ili braća i sestre) poremećaja povezanih s uzimanjem supstanci (uključujući poremećaj povezan s uzimanjem alkohola), u trenutnih korisnika duhana ili u bolesnika s osobnom anamnezom drugih psihičkih poremećaja (npr. velika depresija, anksioznost i poremećaji osobnosti). Bolesnike je potrebno pratiti radi pojave znakova ponašanja povezanog s traženjem lijeka (npr. preuranjeni zahtjevi za novim izdavanjem lijeka). To uključuje provjeru istodobno uzimanih opioida i psihoaktivnih lijekova (kao što su benzodiazepini). Za bolesnike sa znakovima i simptomima OUD-a, mora se razmotriti savjetovanje sa specijalistom za ovisnosti.

Rizici od istodobne primjene sedativnih lijekova poput benzodiazepina ili srodnih lijekova

Istodobna primjena lijeka Tapentadol Pliva 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 mora biti rezervirano za bolesnike kod kojih nisu moguće alternativne mogućnosti liječenja. Ako je donesena odluka o istodobnom propisivanju lijeka Tapentadol Pliva sa sedativnim lijekovima, mora se razmotriti smanjenje doze jednog ili obaju lijekova, a trajanje istodobnog liječenja mora biti što je kraće moguće.

Bolesnike se mora pažljivo nadzirati zbog 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

U visokim dozama ili u bolesnika koji su osjetljivi na agoniste μ -opioidnih receptora, Tapentadol Pliva može izazvati respiratornu depresiju koja je povezana s dozom. Zbog toga bolesnicima s oštećenim respiratornim funkcijama se mora oprezno davati lijek Tapentadol Pliva. Mora se razmisliti o drugim analgeticima koji nisu agonisti μ -opioidnih receptora, a lijek Tapentadol Pliva se smije koristiti u tih bolesnika samo pod pažljivim nadzorom liječnika, te u najnižoj učinkovitoj dozi. Ako nastupi respiratorna depresija, mora ju se 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

Tapentadol Pliva se ne smije 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 Tapentadol Pliva se mora oprezno upotrebljavati u bolesnika s ozljedom glave i tumorima mozga.

Epileptički napadaji

Tapentadol u obliku tablete s produljenim oslobađanjem nije sistematski procijenjen 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 Tapentadol Pliva 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 u obliku tablete s produljenim oslobađanjem nije ispitan u kontroliranim ispitivanjima djelotvornosti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, stoga se 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 Tapentadol Pliva se mora s oprezom primjenjivati u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2), osobito nakon započinjanja liječenja. Tapentadol u obliku tablete s produljenim oslobađanjem nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, stoga se 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 Tapentadol Pliva se mora 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 (CSA; engl. *Central Sleep Apnea*) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Opioidi mogu povećati rizik od CSA-a ovisno o dozi. Razmotrite smanjenje ukupne doze opioida u bolesnika s postojećim CSA-om.

Miješani opioidni agonisti/antagonisti

Nužan je oprez pri istodobnoj primjeni lijeka Tapentadol Pliva 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, moraju se razmotriti druge opcije liječenja (kao npr. privremeni prekid buprenorfina), ukoliko primjena punih μ -agonista (poput tapentadola) postane potrebna pri stanjima akutne boli. Postoje izvještaji o potrebama uzimanja viših doza punih agonista μ -receptora pri kombiniranom uzimanju s buprenorfinom, te je u tim okolnostima potrebno pažljivo praćenje štetnih događaja 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 koje deprimiraju SŽS

Istodobna primjena lijeka Tapentadol Pliva 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 depresorskog učinka na SŽS. Zbog toga, kada se razmišlja o kombiniranoj terapiji lijeka Tapentadol Pliva sa respiracijskim depresorom ili depresorom SŽS-a, mora se imati na umu da je nužno razmotriti snižavanje doze jednoga ili obaju lijekova, a trajanje istodobnog liječenja mora biti što je kraće moguće (vidjeti dio 4.4). Istodobna primjena opioida i gabapentionida (gabapentina i pregabalina) povećava rizik of predoziranja opioidima, respiratorne depresije i smrti.

Miješani opioidni agonisti/antagonisti

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

Tapentadol Pliva 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 SSRI, SNRI i triciklički antidepresivi.

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

- Spontani klonus.
- Inducibilni ili očni klonus s agitacijom ili dijaforezom.
- Tremor i hiperrefleksija.
- Hipertonija i tjelesna temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ 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 uridin-difosfat-transferaze (UGT), uglavnom preko izoformi UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7. Stoga istodobna primjena s jakim inhibitorima tih izoenzima (npr. ketokonazol, flukonazol, meklufenamatna kiselina) može dovesti do povećane sistemske izloženosti tapentadolu (vidjeti dio 5.2).

U bolesnika koji se liječe tapentadolom, nužan 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 monoaminoooksidaze (MAO-inhibitore) ili koji su ih uzimali tijekom posljednjih 14 dana, mora se izbjegavati liječenje s lijekom Tapentadol Pliva 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 tapentadola u trudnica 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 -opioide 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).

Tapentadol Pliva se smije 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 (NOWS; engl. *Neonatal Withdrawal Syndrome*). NOWS može biti po život opasno stanje ako se ne prepozna i ne liječi. Za novorođenče se mora odmah imati spreman antidot.

Trudovi i porod

Nije poznat učinak tapentadola na trudove i porod u čovjeka. Ne preporuča se uporaba lijeka Tapentadol Pliva u žena tijekom poroda i neposredno prije trudova i poroda. Zbog agonističkih aktivnosti tapentadola na μ -opioide receptore, novorođenčad čije su majke uzimale tapentadol se mora 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. Tapentadol Pliva se ne smije koristiti tijekom dojenja.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku lijeka Tapentadol Pliva na plodnost u 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

Zbog činjenice da može štetno djelovati na funkcije središnjeg živčanog sustava (vidjeti dio 4.8), Tapentadol Pliva može imati veći utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. 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 se mora 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 u obliku tablete 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 u obliku tablete s produljenim oslobađanjem i nakon stavljanja lijeka u promet. Navedene su prema klasi organskog sustava i učestalosti. Učestalost se definira: 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					
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, abnormalni snovi, euforično raspoloženje	Ovisnost o lijeku, abnormalno razmišljanje	Delirij**
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica, somnolencija, glavobolja	Smetnja u pažnji, tremor, nevoljne kontrakcije mišića	Smanjena razina svijesti, oštećena memorija, oštećena mentalna funkcija, sinkopa, sedacija, poremećaj ravnoteže, dizartrija, hipoestezija, parestezija	Konvulzije, presinkopa, abnormalna koordinacija	
Poremećaji oka			Vizualne smetnje		
Srčani poremećaji			Povećana srčana frekvencija, smanjena srčana frekvencija,		

			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, abnormalan osjećaj, razdražljivost	Osjećaj pijanosti, osjećaj opuštenosti	
* Prijavljeni su rijetki postmarketinški slučajevi angioedema, anafilaksije i anafilaktičkog šoka					
** Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi delirija u bolesnika kod kojih postoje dodatni čimbenici rizika kao što je rak i starija dob.					

Klinička ispitivanja koja su s tapentadolom u obliku tablete 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. No, liječnici moraju pažljivo pratiti bolesnika na pojavu simptoma ustezanja (vidjeti dio 4.2) te, ako se pojave, moraju 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 samoubojstva 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 nuspojava: **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 se mora usmjeriti na liječenje simptoma μ -opioidnog agonizma. Kada se sumnja na predoziranje tapentadolom, pažnju se mora 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, mora se 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, mora se 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.

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 (srčana frekvencija, 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.

Djelotvornost 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 brzo djelujućim tabletama.

U multicentričnom, randomiziranom, otvorenom ispitivanju u bolesnika s jakom kroničnom križoboljom 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 tapentadola u svim podskupinama pedijatrijske populacije s jakom kroničnom boli (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Srednja vrijednost apsolutne bioraspodivnosti nakon primjene jedne doze (natašte) tapentadol tableta 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, s 86 mg i 172 mg tapentadola primijenjenih kao tablete 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 režima 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 tapentadola PK-parametara među ispitanicima. Lijek Tapentadol Pliva 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 se primjene oko 70% doze izlučuje 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 pomoću CYP2C9 i CYP2C19 u N-dezmetiltapentadol (13%), 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 analgetskoj aktivnosti.

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 izloženošću 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, istraživana je moguća 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 moguća 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.

Vezanje tapentadola na proteine plazme je malo (oko 20%). Zbog toga je mala vjerojatnost da će doći do farmakokinetičkih interakcija između lijekova istiskivanjem s mjesta vezanja 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; no, nakon primjene doza koje su rezultirale pretjeranim farmakološkim učincima (učinci na SŽS vezani uz μ -opioidne receptore kod doziranja iznad terapijskog raspona), zapažen je zakašnjeli razvoj i embriotoksičnost. Nakon intravenskog doziranja u štakora, uočeno je smanjeno preživljavanje *in utero*. U štakora je tapentadol uzrokovao povećani mortalitet F₁ 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

celuloza, mikrokristalična (E460)

hipromeloza (E464)

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

hipromeloza (E464)
glicerol (E422)
talk (E553b)
celuloza, mikrokristalična (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

Aluminij - PVC/PE/PVDC perforirani blisteri s jediničnom dozom, siguran za djecu („child resistant“)

Tapentadol Pliva 25 mg

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

Tapentadol Pliva 50, 100, 150, 200, 250 mg

20x1, 24x1, 30x1, 50x1, 54x1, 60x1 ili 100x1 tableta 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

Pliva Hrvatska d.o.o
Prilaz baruna Filipovića 25
10 0000 Zagreb

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

Tapentadol Pliva 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-821017553
Tapentadol Pliva 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-591137924
Tapentadol Pliva 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-959763770
Tapentadol Pliva 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-777052502

Tapentadol Pliva 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-440914444
Tapentadol Pliva 250 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-005112001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

27. rujna 2022./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/