

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Към Рег. № 20120307/20110165/66/67/68/69

Разрешение № 23861-73, 25-10-2013

Добро №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД 25 mg таблетки с удължено освобождаване

ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД 50 mg таблетки с удължено освобождаване

ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД 100 mg таблетки с удължено освобождаване

ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД 150 mg таблетки с удължено освобождаване

ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД 200 mg таблетки с удължено освобождаване

ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД 250 mg таблетки с удължено освобождаване

PALEXIA RETARD 25 mg prolonged-release tablets

PALEXIA RETARD 50 mg prolonged-release tablets

PALEXIA RETARD 100 mg prolonged-release tablets

PALEXIA RETARD 150 mg prolonged-release tablets

PALEXIA RETARD 200 mg prolonged-release tablets

PALEXIA RETARD 250 mg prolonged-release tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 25 mg тапентадол (като хидрохлорид) / *tapentadol (as hydrochloride)*.

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 50 mg тапентадол (като хидрохлорид) / *tapentadol (as hydrochloride)*.

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 100 mg тапентадол (като хидрохлорид) / *tapentadol (as hydrochloride)*.

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 150 mg тапентадол (като хидрохлорид) / *tapentadol (as hydrochloride)*.

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 200 mg тапентадол (като хидрохлорид) / *tapentadol (as hydrochloride)*.

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 250 mg тапентадол (като хидрохлорид) / *tapentadol (as hydrochloride)*.

Помощно/и вещество/а с известно действие:

ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД 25 mg съдържа 1,330 mg лактоза.

ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД 50 mg съдържа 3,026 mg лактоза.

ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД 100 mg съдържа 3,026 mg лактоза.

ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД 150 mg съдържа 3,026 mg лактоза.

ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД 200 mg съдържа 3,026 mg лактоза.

ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД 250 mg съдържа 3,026 mg лактоза.

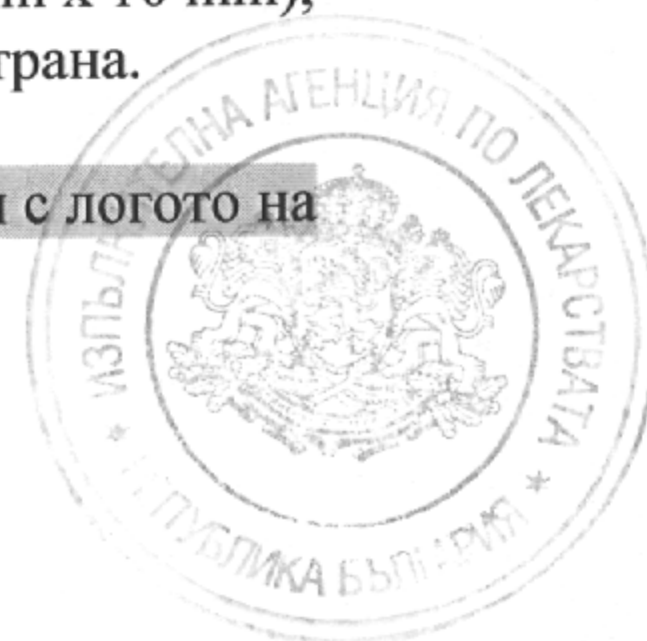
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

[25 mg]: Оранжеви до светлокафяви продълговати филмирани таблетки (5,5 mm x 10 mm), гравирани с логото на Grünenthal от едната страна и надпис „Н9” от другата страна.

[50 mg]: Бели продълговати филмирани таблетки (6,5 mm x 15 mm), гравирани с логото на Grünenthal от едната страна и надпис „Н1” от другата страна.



[100 mg]: Бледожълти продълговати филмирани таблетки (6,5 mm x 15 mm), гравирани с логото на Grünenthal от едната страна и надпис „Н2” от другата страна.

[150 mg]: Бледорозови продълговати филмирани таблетки (6,5 mm x 15 mm), гравирани с логото на Grünenthal от едната страна и надпис „Н3” от другата страна.

[200 mg]: Бledoоранжеви продълговати филмирани таблетки (7 mm x 17 mm), гравирани с логото на Grünenthal от едната страна и надпис „Н4” от другата страна.

[250 mg]: Кафяво-червени продълговати филмирани таблетки (7 mm x 17 mm), гравирани с логото на Grünenthal от едната страна и надпис „Н5” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД е показан за лечение на силна хронична болка при възрастни, която може да бъде адекватно повлияна само с опиоидни аналгетици.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозовият режим трябва да се определя индивидуално, в зависимост от степента на лекуваната болка, опитът от предходните лечения и възможността за наблюдаване на пациента.

ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД трябва да се приема два пъти дневно, приблизително на всеки 12 часа.

Започване на терапия

Започване на терапия при пациенти, които в момента не приемат опиоидни аналгетици

Пациентите трябва да започнат лечение с еднократни дози от по 50 mg тапентадол под формата на таблетки с удължено освобождаване, които се приемат два пъти дневно.

Започване на терапия при пациенти, които в момента приемат опиоидни аналгетици

При преминаване от лечение с опиоиди към ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД и избор на първоначална доза трябва да се отчетат характерът на предходния лекарствен продукт, приложението и средната дневна доза. Това може да наложи прием на по-високи дози ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД при пациенти, които в момента са на лечение с опиоиди, в сравнение с тези, които не са приемали опиоиди преди началото на терапията с ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД.

Титриране на дозите и поддържаща терапия

След започване на терапията дозата трябва да се титрира индивидуално до постигане на ниво, което осигурява адекватна аналгезия и намалява нежеланите реакции, под стриктен контрол на лекуващия лекар.

Опитът от клиничните проучвания е показал, че режимът на титриране с 50 mg тапентадол под формата на таблетки с удължено освобождаване, които се приемат два пъти дневно на всеки 3 дни, е подходящ за постигането на адекватен контрол на болката при болшинството от пациентите. 25 mg тапентадол таблетки с удължено освобождаване също могат да се използват за адаптиране на дозата според индивидуалните нужди на пациента.

Все още не са проучени общи дневни дози ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД над 500 mg тапентадол и затова не се препоръчват.

Прекратяване на лечението

При рязко прекратяване на лечението с тапентадол може да се появят симптоми на отнемане (вж. точка 4.8). Когато пациентът вече не се нуждае от терапия с тапентадол, се препоръчва постепенно намаляване на дозата, за да се избегне появата на симптоми на отнемане.



Бъбречни увреждания

При пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД не е изследван в контролирани проучвания за ефикасност при пациенти с тежки бъбречни увреждания, затова неговата употреба в тази популация не се препоръчва (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробни увреждания

При пациенти с леко чернодробно увреждане не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД трябва да се прилага предпазливо при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Лечението на тези пациенти трябва да започне с възможно най-ниската доза, т.е. 50 mg тапентадол под формата на таблетка с удължено освобождаване и да не се прилага по-често от веднъж на всеки 24 часа. При започване на терапия е препоръчително дневната доза да не надвишава 50 mg тапентадол под формата на таблетка с удължено освобождаване. По-нататъшното лечение трябва да е съобразено с контрол на аналгезията с приемлива поносимост (вж. точки 4.4 и 5.2).

ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД не е проучен при пациенти с тежки чернодробни увреждания и затова неговата употреба в тази популация не се препоръчва (вж. точки 4.4 и 5.2).

Пациенти в напреднала възраст (лица на 65 години и повече)

По принцип не се налага коригиране на дозата при пациенти в напреднала възраст. И въпреки това, тъй като при тях съществува вероятност от намалена бъбречна и чернодробна функция, дозата трябва да се определи внимателно съгласно препоръките (вж. точки 4.2 и 5.2).

Деца

Безопасността и ефикасността на ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД при деца и юноши под 18 години все още не са установени. Ето защо, не се препоръчва употребата на ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД при тази възрастова група.

Начин на приложение

Таблетките ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД трябва да се приемат цели без да се чупят или дъвчат, за да се осигури действието на механизма за удължено освобождаване. ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД трябва да се приемат с достатъчно течност, с или без храна.

4.3 Противопоказания

ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД е противопоказан:

- при пациенти със свръхчувствителност към тапентадол или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- в случай, при които са противопоказани активни съставки, действащи като агонисти на μ -опиоидни рецептори, т.е. пациенти със значителна респираторна депресия (в обстановка без наблюдение или липса на оборудване за реанимация) и такива с остра или тежка бронхиална астма или хиперкапния
- при всеки пациент, който има или се предполага, че има паралитичен илеус
- при пациенти с остра интоксикация с алкохол, хипнотици, централно действащи аналгетици или психотропни активни вещества (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Възможност за злоупотреба и привикване/Синдром на зависимост



ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД потенциално предразполага към злоупотреба и привикване. Това трябва да се отчете, когато ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД се предписва или отпуска в случаи на повишен риск от неправилна употреба, злоупотреба, привикване или отклонение.

Всички пациенти, които се лекуват с активни съставки, действащи като агонисти на μ -опиоидни рецептори, трябва да се следят внимателно за признаци на злоупотреба и привикване.

Респираторна депресия

При високи дози или при пациенти с чувствителност към агонисти на μ -опиоидни рецептори ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД може да предизвика дозозависима респираторна депресия. Затова ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД трябва да се прилага предпазливо при пациенти с нарушени респираторни функции. Трябва да се обмисли приложението на алтернативни аналгетици, които не действат като агонисти на μ -опиоидни рецептори, а ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД трябва да се използва само под внимателен лекарски контрол при най-ниската ефективна доза за пациента. В случай че се появи респираторна депресия, тя трябва да се лекува като всяка друга респираторна депресия, предизвикана от агонисти на μ -опиоидни рецептори (вж. точка 4.9).

Травма на главата и повишено вътречерепно налягане

ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД не трябва да се използва при пациенти с особена чувствителност към вътречерепните ефекти от задържането на въглероден диоксид, каквито са пациентите с доказано повишено вътречерепно налягане, нарушено съзнание или кома. Аналгетиците, действащи като агонисти на μ -опиоидни рецептори, може да замъглят клиничната картина при пациенти с травма на главата. ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД трябва да се използва предпазливо при пациенти с травма на главата или мозъчен тумор.

Припадъци

ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД не е системно проучен при пациенти с припадъци и такива пациенти са изключени от клиничните проучвания. Подобно на останалите аналгетици, действащи като агонисти на μ -опиоидни рецептори, ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД не се препоръчва при пациенти с анамнеза за припадъци или друго състояние, което може да изложи пациентите на риск от пристъпи.

Бъбречни нарушения

ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД не е изследван в контролирани проучвания за ефикасност при пациенти с тежки бъбречни увреждания, затова неговата употреба в тази популация не се препоръчва (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробни нарушения

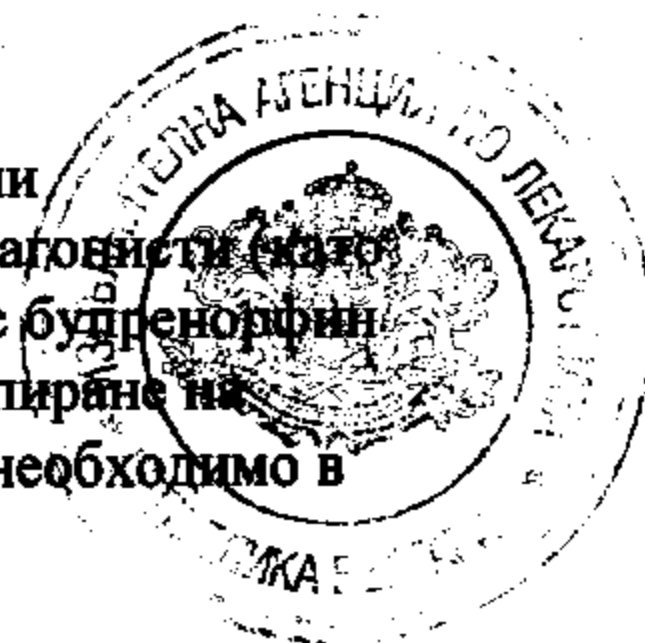
При пациенти с леки и умерени чернодробни увреждания се наблюдава увеличение на системната експозиция съответно 2 пъти и 4,5 пъти, в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция. ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД трябва да се прилага предпазливо при пациенти с умерени чернодробни увреждания (вж. точки 4.2 и 5.2), особено в началото на лечението. ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД не е проучен при пациенти с тежки чернодробни увреждания и затова неговата употреба в тази популация не се препоръчва (вж. точки 4.2 и 5.2).

Употреба при заболяване на панкреаса/жлъчните пътища

Активните съставки, действащи като агонисти на μ -опиоидни рецептори, може да предизвикат спазъм на сфинктера на Оди. ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД трябва да се прилага предпазливо при пациенти със заболяване на жлъчните пътища, включително и остър панкреатит.

Смесени опиоиди агонист/антагонист

Трябва да се внимава, когато се комбинира ПАЛЕКСИЯ със смесени μ -опиоидни агонисти/антагонисти (като пентазоцин, налбуфин) или парциални μ -опиоидни агонисти (като бупренорфин). При пациенти на поддържащо лечение за опиоидна зависимост с бупренорфин трябва да се обмислят алтернативни възможности за лечение (напр. временно спиране на бупренорфин), ако приложението на чисти μ -агонисти (като тапентадол) стане необходимо в



случаи на остра болка. При комбинирано приложение на бупренорфин се съобщава за необходимост от по-висока доза на чист μ -рецепторен агонист, като в тези случаи се изисква внимателно следене на нежелани реакции като респираторна депресия.

Таблетките с удължено освобождаване ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарствени продукти като бензодиазепини, барбитурати и опиоиди (аналгетици, противокашлични средства или заместителни лечения) може да повишат риска от респираторна депресия, ако се приемат в комбинация с ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД. ЦНС депресантите (напр. бензодиазепини, антипсихотици, H1-антихистамини, опиоиди, алкохол) може да засилят седативния ефект на тапентадола и да намалят бдителността. Затова когато се прилага комбинирана терапия с ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД и респираторен или ЦНС депресант, трябва да се обмисли намаляване на дозата на единия или и на двата агента.

Смесени опиоиди агонист/антагонист

Трябва да се внимава, когато се комбинира ПАЛЕКСИЯ със смесени μ -опиоидни агонисти/антагонисти (като пентазоцин, налбуфин) или парциални μ -опиоидни агонисти (като бупренорфин) (вж. точка 4.4).

В изолирани случаи се съобщава за появата на серотонинов синдром във временна връзка с терапевтичната употреба на тапентадол в комбинация със серотонинергични лекарствени продукти, например селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (SSRI). Признаци на серотонинов синдром може да са например объркване, възбуда, треска, потене, атаксия, хиперрефлексия, миоклонус и диария. Спирането на серотонинергичните лекарства обикновено води до бързо подобрене. Лечението зависи от характера и тежестта на симптомите.

Основният път за елиминиране на тапентадол е конюгиране с глюкуронова киселина медирано чрез уридиндифосфат трансфераза (UGT) главно UGT1A6, UGT1A9 и UGT2B7 изоформи. Така едновременното приложение със силни инхибитори на тези изоензими (напр. кетоназол, флуконазол, меклофенаминова киселина) може да доведе до повишаване на системната експозиция на тапентадол (вж. точка 5.2).

При пациенти на лечение с тапентадол трябва да се обърне особено внимание в случай на започване или спиране на едновременното приложение на силни ензимни индуктори (напр. рифампицин, фенобарбитал, жълт кантарион), тъй като това може съответно да намали ефикасността или да създаде риск от поява на нежелани лекарствени реакции.

Лечението с ПАЛЕКСИЯ трябва да се избягва при пациенти, които са на лечение с моноаминооксидазни (MAO) инхибитори или са приемали такова през последните 14 дни, поради потенциалните адитивни ефекти върху синаптичните концентрации на норадреналина, което може да доведе до нежелани сърдечносъдови събития като хипертонична криза.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата при бременни жени.

Проучванията при животни не показват тератогенни ефекти, но при дози, предизвикващи засилен фармакологичен ефект, се наблюдават забавено развитие и ембриотоксичност (μ -опиоидни ЦНС ефекти, свързани с дозиране над терапевтичния обхват).. Ефекти върху постнаталното развитие се наблюдават при доза, при която не се наблюдава вредно въздействие за майката (NOAEL) (вж. точка 5.3).



ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД трябва да се използва при бременност, само ако възможните ползи оправдават потенциалния риск за фетуса.

Раждане

Ефектът на тапентадол върху раждането при хора не е известно. ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД не се препоръчва за употреба при жени по време на и непосредствено преди раждане. Поради действието на тапентадол като агонист на μ -опиоидни рецептори новородените, чиито майки са приемали тапентадол, трябва да се наблюдават за поява на респираторна депресия.

Кърмене

Няма данни за екскретиране на тапентадол в майчиното мляко. От проучване, проведено върху новородени пълхове, кърмени от майки, на които е приложен тапентадол, е направено заключение, че тапентадол се екскретира с млякото (вж. точка 5.3). Затова не може да се изключи риск за кърмачето. ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД не трябва да се използва при кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини, тъй като има неблагоприятно въздействие върху функциите на централната нервна система (вж. точка 4.8). Това трябва най-вече да се очаква в началото на лечението, при промяна на дозата и в комбинация с употреба на алкохол или транквилизатори (вж. точка 4.4). Пациентите трябва да бъдат предупредени дали шофирането и работата с машини са позволени.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при пациентите в проведените плацебо-контролирани проучвания с ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД, са предимно леки и умерени. Най-често срещаните нежелани реакции са в стомашно-чревния тракт и централната нервна система (гадене, световъртеж, запек, главоболие и сомнолентност).

В таблицата по-долу са изложени нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани в проведените клинични проучвания с ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД и от постмаркетинговия опит. Те са изброени по клас и честота. Честотите са определени като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

| Системо- органен клас | Честота | | | |
|--|--------------|--|--|---|
| | Много чести | Чести | Нечести | Редки |
| Нарушения на имунната система | | | Лекарствена свръхчувствителност* | |
| Нарушения на метаболизма и храненето | | Намален апетит | Намалено тегло | |
| Психични нарушения | | Тревожност, потиснато настроение, нарушение на съня, нервност, безпокойство | Дезориентация, състояние на обърканост, възбуда, нарушения във възприятието, необичайни сънища, еуфорично настроение | Лекарствена зависимост, необичайни мисли |
| Нарушения на | Световъртеж, | Нарушение на | Потиснато ниво на | Конвулсии, |

| | | | | |
|---|---------------------------|---|--|---|
| нервната система | сомнолентност, главоболие | вниманието, тремор, неволеви мускулни контракции | съзнание, нарушения на паметта, психическо нарушение, синкоп, седация, нарушено равновесие, дизартрия, хипоестезия, парестезия | пресинкоп, абнормна координация |
| Нарушения на очите | | | Нарушено зрение | |
| Сърдечни нарушения | | | Ускорена сърдечна дейност, намалена сърдечна дейност, палпитации | |
| Съдови нарушения | | Зачервяване | Понижено кръвно налягане | |
| Респираторни, гръдни и меднастинални нарушения | | Диспнея | | Респираторна депресия |
| Стомашно-чревни нарушения | Гадене, запек | Повръщане, диария, диспепсия | Стомашен дискомфорт | Нарушено изпразване на стомаха |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | | Сърбеж, хиперхидроза, обрив | Уртикария | |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | | | Затруднено уриниране, полакиурия | |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | | | Сексуална дисфункция | |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | | Астения, умора, усещане за промяна на телесната температура, сухота на лигавиците, оток | Синдром на лекарствено отнемане, абнормни усещания, раздразнителност | Чувство на опиянение, чувство на релаксация |
| <i>*Постмаркетингово се съобщават редки случаи на ангиоедем, анафилаксия и анафилактичен шок.</i> | | | | |

Малко са данните за симптоми на отнемане при рязко спиране на лечението от клинични проучвания, проведени с ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД, с експозиция на пациентите до 1 година и в случай на поява принципно се класифицират като леки. Въпреки това лекарите трябва да бъдат бдителни за симптоми на отнемане (вж. точка 4.2) и в случай че се появят, да осигурят на пациентите съответното лечение.

Рискът от суицидни идеи и опити за самоубийство е по-висок при пациенти, страдащи от хронична болка. Освен това веществата с ясно изявено въздействие върху моноаминергичната система са свързани с повишен риск от суицидност при пациенти, страдащи от депресия, особено в началото на лечението. За тапентадол данните от клинични проучвания и постмаркетингови доклади не доказват повишен риск.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции



Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Опитът с предозиране с тапентадол при хора е много ограничен. Предклиничните данни сочат, че при интоксикация с тапентадол трябва да се очакват симптоми, подобни на тези на останалите централно действащи аналгетици с ефект на агонисти на μ -опиоидни рецептори. По принцип що се отнася до клиничната обстановка, симптомите по-специално включват миоза, повръщане, сърдечносъдов колапс, нарушено съзнание до кома, конвулсии и респираторна депресия до респираторен арест.

Контрол

Контролът на предозирането трябва да се концентрира върху лечението на симптоми на μ -опиоиден агонизъм. Когато има съмнения за предозиране с тапентадол, първо трябва да се обърне внимание на установяване на проходимост на дихателните пътища и започване на асистирана или контролирана вентилация.

Чистите антагонисти на опиоидни рецептори, като например налоксон, са специфични антидоти срещу респираторна депресия, получена в резултат на опиоидно предозиране.

Респираторната депресия, предизвикана от предозиране, може да продължи повече от времето на действие на антагониста на опиоидни рецептори. Приложението на антагонист на опиоидни рецептори не е заместител на непрекъснатото наблюдение на дихателните пътища, дишането и кръвообращението след предозиране на опиоидни вещества. Ако реакцията на антагонистите на опиоидни рецептори е субоптимална или много кратка по своя характер, трябва да се приложи допълнителна доза антагонист (напр. налоксон) съгласно предписанията на производителя на продукта.

Може да се извърши деконтаминация на стомашно-чревния тракт, за да се отстрани неабсорбираното активно вещество. Може да се обмисли деконтаминация на стомашно-чревния тракт с активен въглен или стомашна промивка, в рамките на два часа след приема.

Преди да се предприеме стомашна промивка трябва да се осигури проходимост на дихателните пътища.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

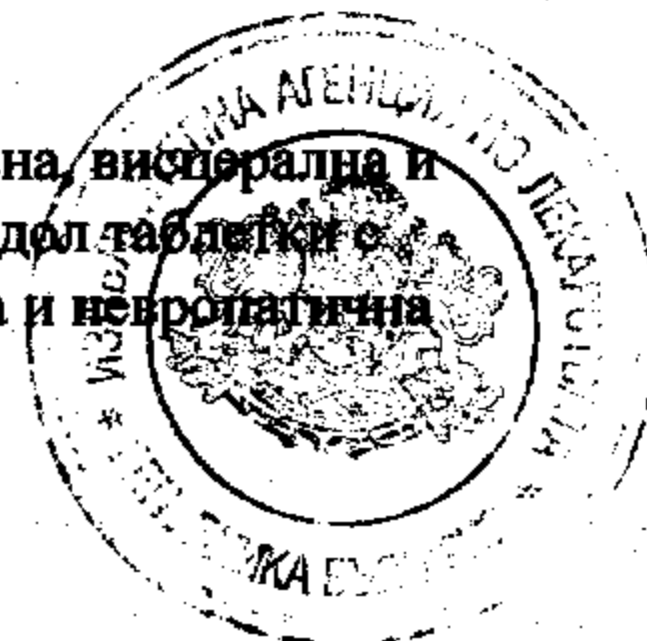
5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: аналгетици; опиоиди; други опиоиди

АТС код: N02AX06

Тапентадол е силен аналгетик със свойствата на μ -опиоиден агонист и допълнителни свойства на инхибитор на обратното захващане на норадреналин. Тапентадол упражнява аналгетичните си ефекти директно без фармакологично активен метаболит.

Тапентадол демонстрира ефикасност в предклиничните модели на ноцицептивна, висцерална и възпалителна болка: ефикасността е оценена в клинични проучвания с тапентадол таблетки с удължено освобождаване при условия на немалигнена хронична ноцицептивна и невропатична болка, както и при хронична болка, свързана с тумори.



Проучванията на болка, дължаща се на остеоартрит и хронична болка в долната част на гърба сочат сходна аналгетична ефикасност на тапентадол с тази на силния опиоид, използван за сравнение. В проучване при болезнена диабетна периферна невропатия тапентадол се разграничава от плацебо, използвано като сравнение.

Ефекти върху сърдечносъдовата система: В проведеното цялостно QT проучване при хора не се наблюдава ефект на многократните терапевтични и супратерапевтични дози тапентадол върху QT-интервала. Също така тапентадол не е демонстрирал и ефект върху останалите ЕКГ параметри (сърдечен ритъм, PR интервал, QRS продължителност, морфология на Т-вълната и U-вълната).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД във всички подгрупи на педиатричната популация със силна хронична болка. (вж. точка 4.2 за информацията относно педиатричната употреба).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Средната абсолютна бионаличност след приложението на еднократна доза ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД (на гладно) е приблизително 32% поради екстензивен метаболизъм на първо преминаване. Максималните серумни концентрации на тапентадол се наблюдават между 3 и 6 часа след приема на таблетките с удължено освобождаване.

След приложение на таблетките с удължено освобождаване в рамките на терапевтичния дозов диапазон се наблюдават дозо-пропорционални увеличения на площта под кривата (AUC) Резултатите от проучване с многократни дози от 86 mg и 172 mg тапентадол, прилаган два пъти дневно под формата на таблетки с удължено освобождаване, показват норма на натрупване от около 1,5 за изходното активно вещество, която се определя главно от интервала на дозиране и явния период на полу-живот на тапентадол. Равновесните серумни концентрации на тапентадол се достигат на втория ден от лечението.

Ефект на храната

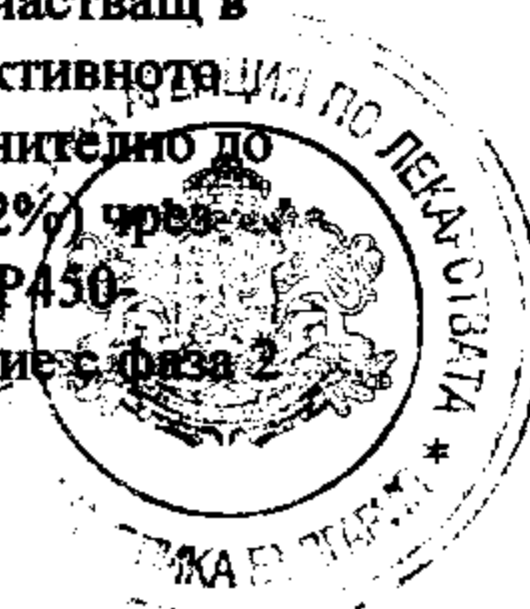
Площта под кривата (AUC) и максималната концентрация (C_{max}) се увеличават съответно с 8% и 18%, когато таблетките с удължено освобождаване се приемат след висококалорична закуска. Беше счетено, че това не е от клинично значение, тъй като спада към обичайната променливост на фармакокинетичните параметри на тапентадол между отделните пациенти. ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД може да се приема с или без храна.

Разпределение

Тапентадол се разпределя широко в целия организъм. След интравенозно приложение обемът на разпределение (V_z) за тапентадол е 540 ± 98 l. Свързването със серумните протеини е слабо и възлиза на около 20%.

Метаболизъм

При хора метаболизмът на тапентадол е екстензивен. Около 97% от изходното съединение се метаболизира. Основният път на метаболизиране на тапентадол е конюгиране с глюкуронова киселина до получаването на глюкурониди. След перорално приложение около 70% от дозата се екскретира в урината като конюгирани форми (55% глюкуронид и 15% сулфат на тапентадол). Уридиндифосфат глюкуронилтрансфераза (UGT) е основният ензим, участващ в глюкуронидацията (главно UGT1A6, UGT1A9 и UGT2B7 изоформи). Общо 3% от активното вещество се екскретира в урината непроменено. Тапентадол се метаболизира допълнително до N-дезметил-тапентадол (13%) чрез CYP2C9 и CYP2C19 и до хидрокси-тапентадол (2%) чрез CYP2D6, които се метаболизират допълнително чрез конюгиране. Затова цитохром P450-медианият метаболизъм на активното вещество е от по-малко значение, в сравнение с фазата на конюгирането.



Нито един от метаболитите не допринася за аналгетичната активност.

Елиминирание

Тапентадол и неговите метаболити се екскретират почти изключително (99%) чрез бъбреците. Общият клирънс след интравенозно приложение е 1530+/- 177 ml/мин. Терминалният полуживот е средно 5-6 часа след перорално приложение.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Средните експозиции (AUC) на тапентадол са сходни в проучването на пациенти в старческа възраст (65-78 години) и в това на по-млади пациенти (19-43 години), като средната C_{max} наблюдавана в групата на пациентите в старческа възраст, е с 16% по-ниска.

Бъбречни увреждания

AUC и C_{max} на тапентадол са съпоставими при пациенти с различна степен на бъбречната функция (от нормална до тежко увредена). За разлика от това с увеличаването на степента на бъбречното увреждане се наблюдава увеличена експозиция (AUC) на тапентадол-О-глюкуронид. При пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане AUC на тапентадол-О-глюкуронид са съответно 1,5, 2,5 и 5,5 пъти по-високи, в сравнение с нормалната бъбречна функция.

Чернодробни увреждания

Приложението на тапентадол води до по-висока експозиция и серумни нива на тапентадол при пациенти с увредена чернодробна функция, в сравнение с пациенти с нормална такава. Съотношението на фармакокинетичните параметри на тапентадол в групите с леко и умерено чернодробно увреждане, в сравнение с тези в групата с нормална чернодробна функция, е съответно 1,7 и 4,2 за AUC, 1,4 и 2,5 за C_{max} и 1,2 и 1,4 за $t_{1/2}$. Степента на образуване на тапентадол-О-глюкуронид е по-ниска при пациенти с по-голямо чернодробно увреждане.

Фармакокинетични взаимодействия

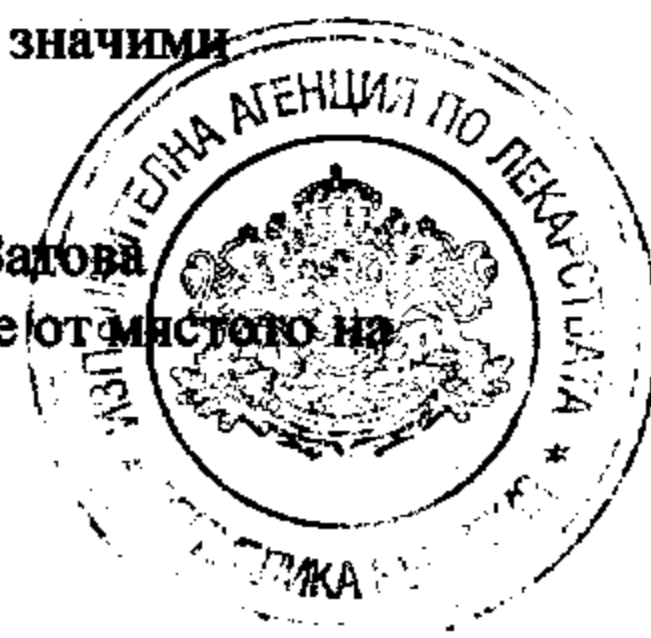
Тапентадол се метаболизира главно чрез фаза II глюкуронидация и само малко количество се метаболизира чрез фаза I окислителни пътища.

Тъй като глюкуронидацията представлява система висок капацитет/нисък афинитет, която не се насища лесно дори и в случай на заболяване и тъй като терапевтичните концентрации на активните вещества са принципно доста под концентрациите, необходими за потенциално инхибиране на глюкуронидацията, няма вероятност да се появят клинично значими взаимодействия, предизвикани от фаза II метаболизъм. В поредица от проучвания на лекарствените взаимодействия, в които са използвани парацетамол, напроксен, ацетилсалицилова киселина и пробенецид, е открито възможно влияние на тези активни вещества върху глюкуронидацията на тапентадол. Проучванията с изследвани активни съставки напроксен (500 mg два пъти дневно за 2 дни) и пробенецид (500 mg два пъти дневно за 2 дни) показаха увеличения в AUC на тапентадол съответно със 17% и 57%. Като цяло в тези проучвания не са наблюдавани клинично значими ефекти върху серумните концентрации на тапентадол.

Освен това са проведени проучвания на лекарствените взаимодействия на тапентадол с метоклопрамид и омепразол, за да се изследва вероятното влияние на тези активни съставки върху абсорбцията на тапентадол. Те също не показват клинично значими ефекти върху серумните концентрации на тапентадол.

Проучванията *in vitro* не разкриват никакъв потенциал на тапентадол да инхибира или да индуцира цитохром P450 ензими. Затова няма вероятност да се появят клинично значими взаимодействия, медиранни от цитохром P450 системата.

Свързването на тапентадол с плазмени протеини е слабо (приблизително 20%). Затова вероятността от фармакокинетични лекарствени взаимодействия чрез изместване от мястото на свързване на протеинна е ниска.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Чрез бактериални тестови системи (AMES-тест) не се установяват данни за генотоксичност на тапентадол. От теста *in vitro* за хромозомна аберация са получени неясни резултати, но при повторното му извършване те са били категорично отрицателни. *In vivo* тестовете за изследване на генотоксичността на тапентадол показват отрицателни резултати, използвайки двата крайни цели на хромозомната аберация и непланирания синтез на ДНК, тестван до максимално поносимата доза. Дългосрочните проучвания при животни не показват потенциален канцерогенен риск, който да е от значение за хората.

Тапентадол няма влияние върху мъжката или женската фертилност при плъхове, но при високи дози се наблюдава намалена вътреутробна преживяемост. Не е известно дали това е медирано чрез мъжките или чрез женските индивиди. Тапентадол не проявява тератогенни ефекти при плъхове и зайци след интравенозна и подкожна експозиция. Обаче, след приложение на дози, предизвикващи засилен фармакологичен ефект, се наблюдават забавено развитие и ембриотоксичност (μ -опиоидни ЦНС ефекти, свързани с дозиране над терапевтичния обхват). След интравенозно приложение при плъхове се наблюдава намалена вътреутробна преживяемост. При плъхове тапентадол води до увеличена смъртност на F₁ новородени, които са изложени директно чрез млякото между дни 1 и 4 след раждането в дози, непредизвикали токсичност у майката. Не се наблюдават ефекти върху невроповеденческите параметри. Екскрецията в млякото е изследвана при новородени плъхове, кърмени от майки, на които е приложен тапентадол. Новородените са дозозависимо изложени на тапентадол и тапентадол-О-глюкуронид. Направено е заключение, че тапентадол се екскретира в млякото.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

[25 mg]:

Ядро на таблетката:

Хипромелоза

Целулоза микрокристална

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка:

Хипромелоза

Лактоза монохидрат

Талк

Макрогол 400

Макрогол 6000

Титанов диоксид (E 171)

Железен оксид, жълт (E 172)

Железен оксид, червен (E 172)

[50 mg]:

Ядро на таблетката:

Хипромелоза

Целулоза микрокристална

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка:

Хипромелоза

Лактоза монохидрат

Талк



Макрогол 6000
Пропиленгликол
Титанов диоксид (E 171)

[100 mg]:
Ядро на таблетката:
Хипромелоза
Целулоза, Микрокристална,
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка:
Хипромелоза
Лактоза монохидрат
Талк
Макрогол 6000
Пропиленгликол
Титанов диоксид (E 171)
Железен оксид, жълт (E 172)

[150 mg]:
Ядро на таблетката:
Хипромелоза
Целулоза микрокристална
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка:
Хипромелоза
Лактоза монохидрат
Талк
Макрогол 6000
Пропиленгликол
Титанов диоксид (E 171)
Железен оксид, жълт (E 172)
Железен оксид, червен (E 172)

[200 mg]:
Ядро на таблетката:
Хипромелоза
Целулоза, микрокристална
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка:
Хипромелоза
Лактоза монохидрат
Талк
Макрогол 6000
Пропиленгликол
Титанов диоксид (E 171)
Железен оксид, жълт (E 172)
Железен оксид, червен (E 172)

[250 mg]:
Ядро на таблетката:



Хипромелоза
Целулоза, микрокристална
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка:
Хипромелоза
Лактоза монохидрат
Талк
Макрогол 6000
Пропиленгликол
Титанов диоксид (Е 171)
Железен оксид, жълт (Е 172)
Железен оксид, червен (Е 172)
Железен оксид черен (Е 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

[25 mg]:
2 години

[50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg]:
3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

[25 mg]:
PVC/PVDC-алуминиеви блистери
Опаковки със 7, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 таблетки с удължено освобождаване.
PVC/PVDC алуминиеви перфорирани блистери с единична доза
Опаковки с 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 100x1 таблетки с удължено освобождаване.

[50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg]:
PVC/PVDC-алуминиеви/хартиени/PET блистери
Опаковки със 7, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 таблетки с удължено освобождаване.
PVC/PVDC алуминиеви/хартиени/PET перфорирани блистери с единица доза
Опаковки с 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 100x1 таблетки с удължено освобождаване.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

| | |
|--|----------|
| ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД 50 mg таблетки с удължено освобождаване | 20110165 |
| ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД 100 mg таблетки с удължено освобождаване | 20110166 |
| ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД 150 mg таблетки с удължено освобождаване | 20110167 |
| ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД 200 mg таблетки с удължено освобождаване | 20110168 |
| ПАЛЕКСИЯ РЕТАРД 250 mg таблетки с удължено освобождаване | 20110169 |

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 14 март 2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2013

