

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Apeneta 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Apeneta 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Apeneta 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Apeneta 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Apeneta 250 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Apeneta 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem

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

Apeneta 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem

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

Apeneta 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem

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

Apeneta 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem

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

Apeneta 250 mg tablete s produljenim oslobađanjem

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

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: laktoza hidrat

Apeneta 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 3,3 mg laktoze.

Apeneta 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 3,3 mg laktoze.

Apeneta 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 3,3 mg laktoze.

Apeneta 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 5,1 mg laktoze.

Apeneta 250 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 5,1 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem (tableta)

Apeneta 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem:

Bijele do gotovo bijele, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete s oznakom T1 na jednoj strani tablete. Dimenzije tablete: oko 16 mm x 8,5 mm.

Apeneta 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem:

Blijedo smečkasto žute, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete s oznakom T2 na jednoj strani tablete. Dimenzije tablete: oko 16 mm x 8,5 mm.

Apeneta 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem:

Blijedo ružičaste, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete s oznakom T3 na jednoj strani tablete. Dimenzije tablete: oko 16 mm x 8,5 mm.

Apeneta 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem:

Blijedo smečkasto narančaste, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete s oznakom T4 na jednoj strani tablete. Dimenzije tablete: oko 18 mm x 8 mm.

Apeneta 250 mg tablete s produljenim oslobađanjem:

Ružičaste, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete s oznakom T5 na jednoj strani tablete. Dimenzije tablete: oko 18 mm x 8 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Apeneta je indicirana za ublažavanje jake kronične boli u odraslih koja se samo opioidnim analgeticima može odgovarajuće ublažiti.

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.

Apeneta se uzima dvaput na dan, otprilike svakih 12 sati.

Početak terapije

Početak terapije u bolesnika koji još ne uzimaju opioidne analgetike

Bolesnici trebaju započeti liječenje jednokratnim dozama od 50 mg tapentadola u obliku tablete s produljenim oslobađanjem koja se primjenjuje dvaput na dan.

Početak terapije u bolesnika koji već uzimaju opioidne analgetike

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

Titriranje i doza održavanja

Nakon započinjanja terapije dozu treba individualno titrirati do koncentracije koja, pod pažljivim praćenjem liječnika koji propisuje lijek, osigurava odgovarajuću 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 dvaput na dan svaka 3 dana.

Još nisu ispitane ukupne dnevne doze Apenete više od 500 mg tapentadola 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.

Oštećenje funkcije bubrega

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

Apeneta nije ispitana u kontroliranim ispitivanjima djelotvornosti u bolesnika s teškim oštećenjem

funkcije bubrega, stoga se ne preporučuje primjena 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).

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

Apeneta nije ispitana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, stoga se ne preporučuje primjena u toj populaciji (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Starije osobe

Općenito, u starijih bolesnika nije potrebno prilagođavati dozu. No, 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 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Apenete u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Stoga se Apeneta ne preporučuje za primjenu u toj populaciji.

Način primjene

Kako bi se osigurao mehanizam produljenog oslobađanja, Apeneta se mora cijela progutati, ne smije se lomiti niti žvakati. Apeneta se mora uzimati s dovoljnom količinom tekućine. Apeneta se može uzimati s hranom ili bez nje.

Ovojnica (matrica) tapentadol 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

Apeneta je kontraindicirana

- u bolesnika s preosjetljivošću na tapentadol 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 respiracijskom 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 povezan s primjenom opioida (zlouporaba i ovisnost)

Ponavljana primjena opioida može dovesti do razvoja tolerancije, fizičke i psihičke ovisnosti te poremećaja povezanog s primjenom opioida (engl. *Opioid Use Disorder*, OUD). Zloupotreba ili namjerna pogrešna uporaba opioida može za posljedicu imati predoziranje i/ili smrt. Rizik od razvoja OUD-a povećan je u bolesnika s osobnom ili obiteljskom anamnezom (roditelji ili braća i sestre) poremećaja povezanih s uzimanjem psihoaktivnih tvari (uključujući poremećaj povezan s uzimanjem alkohola), u trenutnih pušača duhana ili u bolesnika s osobnom anamnezom drugih poremećaja mentalnog zdravlja (npr. velika depresija, anksioznost i poremećaji osobnosti).

Bolesnike je potrebno pratiti radi mogućih znakova ponašanja povezanog s traženjem lijeka (npr. preuranjeni zahtjevi za novim izdavanjem lijeka). To uključuje provjeru istodobno primjenjivanih opioida i psihoaktivnih lijekova (kao što su benzodiazepini). Za bolesnike sa znakovima i simptomima OUD-a, potrebno je razmotriti savjetovanje sa specijalistom za ovisnosti.

Rizici od istodobne primjene sedativnih lijekova poput benzodiazepina ili srodnih lijekova

Istodobna primjena Apenete 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 Apenete sa sedativnim lijekovima, treba razmotriti snižavanje doze jednog ili obaju lijekova, a trajanje istodobnog liječenja treba biti što je kraće moguće.

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

Respiracijska depresija

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

Ozljeda glave i povišeni intrakranijalni tlak

Apeneta se ne treba koristiti u bolesnika koji mogu biti osobito osjetljivi na intrakranijalne učinke retencije ugljikovog 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. Apenetu treba oprezno primjenjivati u bolesnika s ozljedom glave i tumorima mozga.

Epileptički napadaji

Tapentadol 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, Apeneta se ne preporučuje 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 nije ispitan u kontroliranim ispitivanjima djelotvornosti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, stoga se ne preporučuje primjena 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. Apenetu treba oprezno primjenjivati u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2), osobito nakon započinjanja liječenja.

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

Primjena kod bolesti gušterače/žučnoga trakta

Djelatne tvari s aktivnošću agonista μ -opioidnih receptora mogu izazvati spazam Oddijeva sfinktera.

Apenetu 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 CSA-a ovisno o dozi. Razmotrite snižavanje ukupne doze opioida u bolesnika s postojećim CSA-om.

Miješani opioidni agonisti/antagonisti

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni Apenete s miješanim μ -opioidnim agonistima/antagonistima (kao pentazocin, nalbufin) ili parcijalnim μ -opioidnim agonistima (kao buprenorfin). U bolesnika koji uzimaju buprenorfin za liječenje ovisnosti o opioidima, treba razmotriti druge opcije liječenja (kao npr. privremeni prekid buprenorfina), ako primjena punih μ -agonista (poput tapentadola) postane neophodna pri stanjima akutne boli. Postoje izvješća 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.

Apeneta sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi sa središnjim djelovanjem/depresori središnjeg živčanog sustava (SŽS), uključujući alkohol i narkotike s depresornim učinkom na SŽS

Istodobna primjena Apenete 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 Apenetom s respiracijskim 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 gabapentinoida (gabapentina i pregabalina) povećava rizik od predoziranja opioidima, respiratorne depresije i smrti.

Miješani opioidni agonisti/antagonisti

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni Apenete s miješanim μ -opioidnim agonistima/antagonistima (kao pentazocin, nalbufin) ili parcijalnim μ -opioidnim agonistima (kao buprenorfin) (vidjeti i dio 4.4).

Apeneta 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), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (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
- hipertenzija 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 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 istovremenom 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 monoamino oksidaze (MAO-inhibitore) ili koji su ih uzimali tijekom posljednjih 14 dana, potrebno je izbjegavati liječenje Apenetom 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 -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).

Apeneta 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 (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 preporučuje se primjena Apenete 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 respiracijske 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. Apeneta se ne preporučuje koristiti tijekom dojenja.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju lijeka Apeneta 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

Zbog činjenice da može štetno djelovati na funkcije središnjeg živčanog sustava (vidjeti dio 4.8), Apeneta može imati veliki 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 treba upozoriti na mogućnost da upravljanje vozilima i rad sa strojevima nisu dopušteni.

4.8 Nuspojave

Nuspojave na lijek koje su imali bolesnici u placebo kontroliranim ispitivanjima tapentadola SR 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 SR i nakon stavljanja lijeka u promet. Navedene su prema klasi organskog sustava i učestalosti.

Učestalost se definira kao:

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
- Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Učestalost				
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost na lijek*		
Poremećaji metabolizma i prehrane		smanjeni apetit	smanjena tjelesna težina		
Psijatrijski 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	smetnja u pažnji, tremor, nevoljne kontrakcije mišića	smanjena razina svijesti, oštećena memorija, oštećena mentalna funkcija, sinkopa, sedacija, poremećaj ravnoteže, dizartrija, hipoestezija, parestezija	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 sredoprsja		dispneja		respiracijska 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	
* Prijavljeni su rijetki slučajevi angioedema, anafilaksije i anafilaktičkog šoka nakon stavljanja lijeka u promet.					
** Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi delirija u bolesnika u kojih postoje dodatni čimbenici rizika kao što je rak i starija dob.					

Klinička ispitivanja koja su s tapentadolom SR 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 trebaju pažljivo pratiti bolesnika na pojavu simptoma ustezanja (vidjeti dio 4.2) te ako se pojave, liječiti bolesnike na odgovarajući način.

Rizik postojanja suicidalnih misli i izvršenja suicida je povećan u bolesnika koji pate od kronične boli. Uz to, lijekovi s izraženim utjecajem na monoaminergični sustav povezani su s povećanim rizikom od samoubojstva u bolesnika koji pate od depresije, a osobito na početku liječenja. Podaci o tapentadolu iz kliničkih ispitivanja i izvješća nakon stavljanja lijeka u promet 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 se traži 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 respiracijsku depresiju do respiracijskog 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 respiracijsku depresiju koja je rezultat predoziranja opioidima. Respiracijska 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 djelatnog metabolita.

Tapentadol je pokazao djelotvornost na nekliničkim modelima nociceptivne, neuropatske, visceralne i upalne boli. Djelotvornost je potvrđena u kliničkim ispitivanjima tapentadol tableta s produljenim oslobađanjem kod nemalighnih nociceptivnih i neuropatskih kroničnih bolnih stanja kao i kod kronične boli vezane uz tumore. Ispitivanja kod boli uslijed osteoartritisa i kronične križbolje 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 supraterapijskih 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).

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).

Postmarketinški podaci

Provedena su dva ispitivanja nakon stavljanja lijeka u promet 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 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.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Srednja apsolutna bioraspoloživost nakon primjene jedne doze (natašte) tapentadola SR 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 dvaput 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 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. Tapentadol SR 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 urinu u konjugiranim oblicima (55% glukuronida i 15% sulfata tapentadola). Uridindifosfat glukuronil transferaza (UGT) jest primarni enzim uključen u glukuronidaciju (većinom izomeri UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7). Ukupno se 3% djelatne tvari izluči u urin 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 pridonosi 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

Starije osobe

Srednja izloženost (AUC) tapentadolu bila je slična u ispitivanju sa starijim ispitanicima (u dobi od 65 do 78 godina), u usporedbi s mladim odraslim osobama (u dobi od 19 do 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, acetilsalicilatna kiselina i probenecid, istraživao je mogući utjecaj tih djelatnih tvari na glukuronidaciju tapentadola. Ispitivanja s pokusnim djelatnim tvarima naproksenom (500 mg dvaput na dan tijekom 2 dana) i probenecidom (500 mg dvaput 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.

Ispitivanja *in vitro* 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 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 neurobehavioralne 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:

hipromeloza
celuloza, mikrokristalična
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

hipromeloza
laktoza hidrat
titanijev dioksid (E171)
makrogol
triacetin
željezov oksid, žuti (E172) [*samo za 100 mg, 150 mg, 200 mg i 250 mg*]
željezov oksid, crveni (E172) [*samo za 150 mg, 200 mg i 250 mg*]
željezov oksid, crni (E172) [*samo za 250 mg*]

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Polietilenski (HDPE) spremnik s polipropilenskim (PP) zatvaračem sigurnim za djecu s evidencijom otvaranja: 20 (*samo za 50 mg*), 30, 60 (2 x 30), 100 tableta s produljenim oslobađanjem, u kutiji.

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

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10000 Zagreb

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

Apeneta 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-915372093
Apeneta 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-622424685
Apeneta 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-395641134
Apeneta 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-851918415
Apeneta 250 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-442471307

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 03.08.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15.01.2023.