SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Apeneta 50 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Apeneta 100 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Apeneta 150 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Apeneta 200 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Apeneta 250 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Apeneta 50 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje tapentadólium-maleát, hemihydrát, čo zodpovedá 50 mg tapentadolu.
Apeneta 100 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje tapentadólium-maleát, hemihydrát, zodpovedajúci 100 mg tapentadolu.
Apeneta 150 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje tapentadólium-maleát, hemihydrát, čo zodpovedá 150 mg tapentadolu.
Apeneta 200 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje tapentadólium-maleát, hemihydrát, čo zodpovedá 200 mg tapentadolu.
Apeneta 250 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje tapentadólium-maleát, hemihydrát, čo zodpovedá 250 mg tapentadolu.

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy
Apeneta 50 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 3,3 mg laktózy.
Apeneta 100 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 3,3 mg laktózy.
Apeneta 150 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 3,3 mg laktózy.
Apeneta 200 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 5,1 mg laktózy.
Apeneta 250 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 5,1 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním (tableta)

Apeneta 50 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Biele až takmer biele, oválne, bikonvexné, filmom obalené tablety so značkou T1 na jednej strane tablety. Rozmery tablety: približne 16 mm x 8,5 mm.
Apeneta 100 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Svetlé hnedasto-žlté, oválne, bikonvexné, filmom obalené tablety so značkou T2 na jednej strane tablety. Rozmery tablety: približne 16 mm x 8,5 mm.
Apeneta 150 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Svetlo ružové, oválne, bikonvexné, filmom obalené tablety so značkou T3 na jednej strane tablety. Rozmery tablety: približne 16 mm x 8,5 mm.
Apeneta 200 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Svetlé hnedasto-oranžové, oválne, bikonvexné, filmom obalené tablety so značkou T4 na jednej strane tablety. Rozmery tablety: približne 18 mm x 8 mm.
Apeneta 250 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Ružovkasté, oválne, bikonvexné, filmom obalené tablety so značkou T5 na jednej strane tablety. Rozmery tablety: približne 18 mm x 8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Apeneta je indikovaná na liečbu:
- silnej chronickej bolesti u dospelých, ktorú možno primerane tlmiť len opioidnými analgetikami.
- silnej chronickej bolesti u detí od 6 rokov a dospievajúcich, ktorú možno primerane tlmiť len opioidnými analgetikami.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie
Dávkovací režim sa má určiť individuálne podľa závažnosti liečenej bolesti, predošlej skúsenosti s liečbou a možnosti sledovať pacienta.

Apeneta sa má užívať dvakrát denne, približne každých 12 hodín.

Dospelí

Začiatok liečby
Začiatok liečby u pacientov, ktorí v súčasnosti neužívajú opioidné analgetiká
Pacienti majú začať liečbu jednorazovou dávkou 50 mg tapentadolu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním, ktoré sa podávajú dvakrát denne.

Začiatok liečby u pacientov, ktorí v súčasnosti užívajú opioidné analgetiká
Pri prechode z opioidov na Apenetu a výbere začiatočnej dávky sa má vziať do úvahy typ predošlého lieku, jeho podávanie a jeho priemerná denná dávka. Vyššie úvodné dávky Apenety môžu byť potrebné u pacientov, ktorí v súčasnosti užívajú opioidy, v porovnaní s pacientmi, ktorí neužívali opioidy pred začatím liečby Apenetou.

Titrácia a udržiavacia liečba
Po začatí liečby sa má dávka individuálne titrovať pod starostlivým dohľadom ošetrujúceho lekára až na úroveň, ktorá poskytuje adekvátnu analgéziu pri minimálnych nežiaducich účinkoch.

Skúsenosti z klinických skúšaní preukázali, že na dosiahnutie adekvátnej kontroly bolesti je u väčšiny pacientov vhodný titračný režim, pri ktorom sa zvyšuje dávka tapentadolu každé 3 dni o 50 mg tapentadolu vo forme tablety s predĺženým uvoľňovaním dvakrát denne.

Celkové denné dávky tapentadolu tabliet s predĺženým uvoľňovaním vyššie ako 500 mg tapentadolu sa neštudovali, a preto sa neodporúčajú.

Porucha funkcie obličiek
U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa účinnosť tapentadolu tabliet s predĺženým uvoľňovaním v kontrolovaných klinických skúšaniach neskúmala, preto sa použitie v tejto populácii neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene
U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene sa úprava dávkovania nevyžaduje (pozri časť 5.2).

Apeneta sa má používať s opatrnosťou u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Liečba týchto pacientov sa má začať najnižšou dostupnou dávkou, t.j. 50 mg tapentadolu vo forme tablety s predĺženým uvoľňovaním a nemá sa podávať častejšie ako jedenkrát za 24 hodín. Na začiatku liečby sa neodporúča denná dávka vyššia ako 50 mg tapentadolu vo forme tablety s predĺženým uvoľňovaním. Pri ďalšej liečbe sa má prihliadať na udržanie analgetického účinku pri prijateľnej znášanlivosti (pozri časti 4.4 a 5.2).

Tapentadol tablety s predĺženým uvoľňovaním sa neštudovali u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, a preto sa použitie v tejto populácii neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Starší pacienti
Vo všeobecnosti sa u starších pacientov nevyžaduje úprava dávky. U starších pacientov je však vyššia pravdepodobnosť zníženia renálnych a hepatálnych funkcií, a preto sa odporúča venovať pozornosť výberu dávky (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pediatrická populácia

Odporúčaná dávka pre deti závisí od veku a telesnej hmotnosti.

Začiatok liečby
Začiatok liečby u pacientov, ktorí v súčasnosti neužívajú opioidné analgetiká
Pre deti a dospievajúcich vo veku od 6 rokov do menej ako 18 rokov je odporúčaná začiatočná dávka 1,5 mg na kg telesnej hmotnosti podávaná každých 12 hodín. Napriek tomu sa nemá prekročiť začiatočná dávka 50 mg. Z dostupných síl tabliet sa má za začiatočnú dávku považovať buď 25 mg alebo 50 mg.

Začiatok liečby u pacientov, ktorí v súčasnosti užívajú opioidné analgetiká
Pri prechode z opioidov na Apenetu a výbere začiatočnej dávky sa má vziať do úvahy povaha predošlého lieku, jeho podávanie a jeho priemerná denná dávka. Vyššie úvodné dávky Apenety môžu byť potrebné u pacientov, ktorí v súčasnosti užívajú opioidy, v porovnaní s pacientmi, ktorí neužívali opioidy pred začatím liečby Apenetou.

Titrácia a udržiavacia liečba
Po začatí liečby sa má dávka individuálne titrovať pod starostlivým dohľadom ošetrujúceho lekára až na úroveň, ktorá poskytuje adekvátnu analgéziu pri minimálnych nežiaducich účinkoch so zvýšením dávky o 25 mg u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg alebo so zvýšením dávky o 25 mg alebo 50 mg u pacientov s telesnou hmotnosťou > 40 kg minimálne po 2 dňoch od posledného zvýšenia dávky.

Maximálna odporúčaná dávka je 3,5 mg na kg telesnej hmotnosti, ktorá sa podáva každých 12 hodín. Podľa uváženia predpisujúceho lekára sa na dosiahnutie optimálnej dávky v rámci všeobecne odporúčaného rozsahu dávok (1,5 mg/kg až 3,5 mg/kg) majú zohľadniť dostupné sily tabliet. Celková dávka 500 mg denne, t. j. 250 mg podávaná každých 12 hodín, sa nesmie prekročiť. U jednotlivých pacientov sa preukázal prínos po podaní dávok až do 1,0 mg/kg.

Porucha funkcie obličiek
Apeneta sa neskúmala u detí a dospievajúcich s poruchou funkcie obličiek, preto sa použitie u tejto populácie neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene
Apeneta sa neskúmala u detí a dospievajúcich s poruchou funkcie pečene, preto sa použitie u tejto populácie neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Bezpečnosť a účinnosť Apenety u detí mladších ako 6 rokov nie je stanovená. Použitie Apenety sa preto u tejto populácie neodporúča.

Spôsob podávania
Apeneta je na perorálne použitie.
Tableta sa má kvôli zabezpečeniu predĺženého uvoľňovania užívať vcelku, nemá sa deliť ani žuvať. Apeneta sa má zapiť dostatočným množstvom tekutiny. Apeneta sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Obal (matrix) tablety s obsahom tapentadolu sa nedá úplne stráviť, a preto sa môže vylučovať a byť viditeľný v stolici pacienta. Tento nález však nemá žiadny klinický význam, pretože liečivo sa už z tablety absorbovalo.

Ciele liečby a ukončenie liečby
Pred začatím liečby Apenetou sa má spolu s pacientom dohodnúť stratégia liečby vrátane trvania liečby, cieľov liečby a plán ukončenia liečby, v súlade s usmerneniami pre liečbu bolesti. Počas liečby má byť častý kontakt medzi lekárom a pacientom na zhodnotenie potreby pokračovania liečby, zváženie ukončenia liečby a v prípade potreby úpravy dávkovania. Keď pacient už liečbu Apenetou nepotrebuje, môže byť vhodné znižovať dávku postupne, aby sa predišlo abstinenčným príznakom. Ak chýba dostatočná kontrola bolesti, má sa zvážiť možnosť hyperalgézie, tolerancie a progresie primárneho ochorenia (pozri časť 4.4).

Trvanie liečby
Apeneta sa nemá používať dlhšie, ako je potrebné.

4.3 Kontraindikácie

Apeneta je kontraindikovaná
- pacientom s precitlivenosťou na tapentadol alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- v situáciách, keď sú kontraindikované liečivá s agonistickou aktivitou na μ-opioidných receptoroch, t.j. pacientom so signifikantnou respiračnou depresiou (pri nemonitorovaných lôžkach alebo pri absencii resuscitačného vybavenia) a pacientom s akútnou alebo ťažkou bronchiálnou astmou alebo hyperkapniou
- každému pacientovi s manifestným alebo suspektným paralytickým ileom
- pacientom s akútnou intoxikáciou alkoholom, hypnotikami, centrálne pôsobiacimi analgetikami alebo psychotropnými liečivami (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Tolerancia a porucha z užívania opioidov (zneužívanie a závislosť)
Pri opakovanom podávaní opioidov, ako je Apeneta, sa môže vyvinúť tolerancia, fyzická a psychická závislosť a porucha z používania opioidov (*opioid use disorder*, OUD). Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opioidmi môžu zvýšiť riziko vzniku OUD. Zneužitie alebo úmyselné nesprávne používanie opioidov môže viesť k predávkovaniu a/alebo úmrtiu. Riziko vzniku OUD je zvýšené u pacientov s osobnou alebo rodinnou anamnézou (rodičia alebo súrodenci) porúch súvisiacich s používaním návykových látok (vrátane poruchy užívania alkoholu), u súčasných používateľov tabaku alebo u pacientov s osobnou anamnézou porúch duševného zdravia (napr. veľká depresia, úzkosť a poruchy osobnosti).
Pred začatím liečby Apenetou a počas liečby sa majú dohodnúť s pacientom ciele liečby a plán ukončenia liečby (pozri časť 4.2). Pred liečbou a počas nej má byť pacient informovaný tiež o rizikách a prejavoch OUD. Ak sa tieto prejavy vyskytnú, pacientov je potrebné poučiť, aby kontaktovali svojho lekára.

U pacientov je potrebné sledovať prejavy správania, pri ktorom vyhľadávajú lieky (napr. príliš skoré žiadosti o predpísanie nových). To zahŕňa kontrolu súbežného používania opioidov a psychoaktívnych liekov (ako sú benzodiazepíny). U pacientov s prejavmi a príznakmi OUD je potrebné zvážiť konzultáciu s odborníkom na závislosti.

Po opakovanom podaní tapentadolu majú byť lekári ostražití z dôvodu abstinenčných príznakov a majú sa vyhnúť náhlemu ukončeniu liečby (pozri časť 4.2 a časť 4.8).

Riziko súbežného užívania sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné liečivá
Súbežné užívanie Apenety a sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné liečivá, môže viesť k sedácii, respiračnej depresii, kóme a smrti. Vzhľadom na tieto riziká má byť predpisovanie súbežne so sedatívnymi liekmi vyhradené pre pacientov, u ktorých nie je možné použiť iné možnosti liečby. V prípade, že sa prijme rozhodnutie predpísať Apenetu súbežne so sedatívnymi liekmi, je potrebné zvážiť zníženie dávky jedného alebo obidvoch liekov a dĺžka súbežnej liečby by mala byť čo najkratšia.

U pacientov je potrebné dôsledne sledovať výskyt prejavov a príznakov respiračnej depresie a sedácie. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o tom, aby na tieto príznaky pamätali (pozri časť 4.5).

Respiračná depresia
Pri vysokých dávkach alebo u pacientov citlivých na agonisty μ-opioidných receptorov môže Apeneta vyvolať od dávky závislú respiračnú depresiu. Preto sa má Apeneta podávať s obozretnosťou u pacientov s poruchou respiračných funkcií. U týchto pacientov sa má zvážiť použitie alternatívnych analgetík nepôsobiacich ako agonisty μ-opioidných receptorov a Apeneta sa u týchto pacientov má použiť len pod starostlivým lekárskym dohľadom a v najnižšej účinnej dávke. Ak dôjde k respiračnej depresii, lieči sa ako každá iná agonistami μ-opioidných receptorov indukovaná respiračná depresia (pozri časť 4.9).

Poranenie hlavy a zvýšený intrakraniálny tlak
Apeneta sa nemá používať u pacientov, ktorí môžu byť obzvlášť citliví na intrakraniálne účinky zadržiavania oxidu uhličitého, ako sú pacienti s potvrdeným zvýšeným intrakraniálnym tlakom, poruchami vedomia alebo v kóme. Analgetiká s agonistickým pôsobením na μ-opioidné receptory môžu maskovať klinický priebeh úrazu hlavy. Apeneta sa má používať s opatrnosťou u pacientov s poraneniami hlavy a nádormi mozgu.

Záchvaty
Tapentadol sa nehodnotil systematicky u pacientov so záchvatovým ochorením, pretože títo pacienti boli z klinických skúšaní vylúčení. Rovnako ako ostatné agonisty μ-opioidných receptorov, aj Apeneta sa má predpisovať s opatrnosťou u pacientov so záchvatovým ochorením v anamnéze alebo pri akomkoľvek stave, ktorý zvyšuje riziko vzniku záchvatov u pacienta. Okrem toho, tapentadol môže zvýšiť riziko záchvatu u pacientov užívajúcich iné lieky, ktoré znižujú prahovú hodnotu vzniku záchvatov (pozri časť 4.5).

Porucha funkcie obličiek
U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa účinnosť tapentadolu klinicky nehodnotila, preto sa použitie v tejto populácii neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie pečene
Pacienti s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene vykazovali 2-krát, resp. 4,5-krát vyššiu systémovú expozíciu v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene. Apeneta sa má obozretne používať u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 5.2), najmä na začiatku liečby.
Tapentadol sa neštudoval u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, preto sa použitie v tejto populácii neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

Použitie pri ochoreniach pankreasu/biliárneho traktu
Liečivá pôsobiace ako agonisty μ-opioidných receptorov môžu vyvolať spazmus Oddiho sfinkteru. U pacientov s ochorením biliárneho traktu vrátane akútnej pankreatitídy sa má Apeneta používať s opatrnosťou.

Poruchy dýchania súvisiace so spánkom
Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom, vrátane centrálneho spánkového apnoe (CSA) a hypoxémie súvisiacej so spánkom. Užívanie opioidov zvyšuje riziko CSA v závislosti od dávky. U pacientov, ktorí majú CSA, sa má zvážiť zníženie celkovej dávky opioidov.

Zmiešané agonisty/antagonisty opioidných receptorov
Pri kombinovanom podávaní Apenety so zmiešanými agonistami/antagonistami opioidných receptorov (ako je pentazocín, nalbufín) alebo parciálnymi agonistami opioidných μ –receptorov (ako je buprenorfín) je potrebné postupovať opatrne. Pacienti, ktorým sa dlhodobo podáva buprenorfín na liečbu závislosti od opioidov, majú byť v prípade, ak je u nich nutné z dôvodu liečby akútnej bolesti začať podávanie úplných agonistov μ – receptorov (ako je tapentadol), prestavení na alternatívnu liečbu (napr. s dočasným vysadením buprenorfínu). Hlásilo sa, že pri súbežnom podávaní s buprenorfínom je potrebné podávať vyššie dávky úplných agonistov μ –receptorov, a za týchto okolností je potrebné starostlivé sledovanie výskytu nežiaducich príhod, ako je útlm dýchania.

Apeneta obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

Pediatrická populácia
Pre deti platia rovnaké upozornenia a opatrenia pri používaní Apenety s nasledovnými dodatočnými pokynmi:

Apeneta sa neskúmala u detí vo veku do 6 rokov (pozri časť 4.1 a 4.2), preto sa použitie u tejto populácie neodporúča.

Apeneta sa systematicky nehodnotila u detí a dospievajúcich s obezitou, preto majú byť pediatrickí pacienti s obezitou dôkladne sledovaní a odporúčaná maximálna dávka sa nesmie prekročiť.

Apeneta sa neskúmala u detí a dospievajúcich s poruchou funkcie obličiek alebo pečene, preto sa použitie u tejto populácie neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Centrálne pôsobiace lieky/lieky s tlmivým účinkom na centrálny nervový systém (CNS) vrátane alkoholu a omamných látok s tlmivým účinkom na CNS
Súbežné používanie Apenety so sedatívnymi liekmi, ako sú benzodiazepíny alebo iné liečivá s tlmivým účinkom na dýchanie alebo CNS (iné opioidy, antitusiká alebo substitučné liečby, barbituráty, antipsychotiká, H_1-antihistaminiká, alkohol) zvyšuje riziko sedácie, respiračnej depresie, kómy a smrti z dôvodu aditívneho tlmivého účinku na CNS. Preto v prípade, že sa uvažuje o liečbe kombináciou Apenety s liečivom s tlmivým účinkom na dýchanie alebo CNS, je potrebné zvážiť zníženie dávky jedného alebo obidvoch liekov a dĺžka súbežného používania by mala byť obmedzená (pozri časť 4.4).
Súbežné užívanie opioidov a gabapentinoidov (gabapentínu a pregabalínu) zvyšuje riziko predávkovania opioidmi, respiračnej depresie a úmrtia.

Zmiešané agonisty/antagonisty opioidných receptorov
Pri kombinovanom podávaní Apenety so zmiešanými agonistami/antagonistami opioidných μ –receptorov (ako je pentazocín, nalbufín) alebo parciálnymi agonistami opioidných μ –receptorov (ako je buprenorfín) je potrebná opatrnosť (pozri tiež časť 4.4).

Apeneta môže vyvolať kŕče a zvýšiť riziko vzniku kŕčov vyvolaných selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), inhibítormi

spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (*serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI), tricyklickými antidepresívami, antipsychotikami a inými liekmi, ktoré znižujú prahovú hodnotu vzniku kŕčov.

Bol hlásený výskyt sérotonínového syndrómu v časovej súvislosti s terapeutickým použitím tapentadolu v kombinácii so sérotonínergickými liekmi, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI) a tricyklické antidepresíva.

Výskyt sérotonínového syndrómu je pravdepodobný, ak sa pozoruje jeden z nasledovných príznakov:
- Spontánny myoklonus
- Indukovaný alebo očný myoklonus s agitáciou alebo diaforézou
- Tras a hyperreflexia
- Hypertónia a telesná teplota > 38 °C a indukovaný očný myoklonus.

Vysadenie sérotonínergických liekov zvyčajne prináša rýchle zlepšenie. Liečba závisí od charakteru a závažnosti symptómov.

Tapentadol sa z organizmu vylučuje predovšetkým konjugáciou s kyselinou glukurónovou pomocou uridíndifosfát-transferázy (UGT), najmä jej izoforiem UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7. Súbežné podávanie so silným inhibítormi týchto izoenzýmov (napr. ketokonazol, flukonazol, kyselina meklofenamová) môže preto viesť k zvýšenej systémovej expozícii tapentadolu (pozri časť 5.2).

U pacientov liečených tapentadolom je potrebná zvýšená opatrnosť pri začatí alebo ukončení súbežne podávaných liekov so silným indukčným účinkom na enzýmy (napr. rifampicín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), pretože to môže viesť k zníženiu účinnosti alebo k zvýšenému riziku nežiaducich účinkov.

Liečba Apenetou sa neodporúča u pacientov, ktorí užívajú alebo počas posledných 14 dní užívali inhibítory monoaminooxidázy (IMAO) kvôli potenciálnym aditívnym účinkom na koncentrácie synaptického noradrenalínu, čo môže viesť k nežiaducim kardiovaskulárnym príhodám, ako je hypertenzná kríza.

Súbežné podávanie Apenety s anticholinergikami alebo liekmi s anticholinergickou aktivitou (napr. tricyklické antidepresíva, antihistaminiká, antipsychotiká, svalové relaxanciá, antiparkinsoniká) môže viesť k zosilneniu anticholinergických nežiaducich účinkov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita
O použití u gravidných žien je dostupné len veľmi obmedzené množstvo údajov.

Štúdie na zvieratách nepreukázali teratogénne účinky. Pri dávkach vedúcich k nadmernej farmakologickej aktivite sa však pozoroval oneskorený vývin a embryotoxicita (účinky na opioidné μ –receptory v CNS v dôsledku podania vyšších než terapeutických dávok). Pri koncentráciách bez pozorovaného nepriaznivého účinku u matky (NOAEL) sa však už zistili účinky na postnatálny vývin (pozri časť 5.3).

Apeneta sa má používať počas gravidity len vtedy, ak potenciálny prínos prevýši potenciálne riziko pre plod. Dlhodobé užívanie opioidov matkou počas tehotenstva koexponuje plod. Novorodenec môže mať následne novorodenecký abstinenčný syndróm (neonatal withdrawal syndrome, NOWS). Novorodenecký opioidný abstinenčný syndróm môže byť život ohrozujúci, ak nie je rozpoznaný a liečený. Antidotum pre novorodenca by malo byť ľahko dostupné.

Prvá doba pôrodná a pôrod
Účinok tapentadolu na priebeh pôrodu u ľudí nie je známy. Použitie Apenety u žien v čase pôrodu alebo tesne pred ním sa neodporúča. U novorodencov, ktorých matky užívali tapentadol, sa má

sledovať prípadný útlm dýchania spôsobený agonistickou aktivitou tapentadolu na μ-opioidných receptoroch.

Dojčenie
Nie sú dostupné žiadne informácie o tom, či sa tapentadol vylučuje do materského mlieka u ľudí. Závery štúdie s potkaními mláďatami kŕmenými samicami po podaní tapentadolu poukazujú na vylučovanie tapentadolu do mlieka (pozri časť 5.3). Nie je preto možné vylúčiť riziko pre dojčatá. Apeneta sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita
Nie sú dostupné žiadne údaje o účinku tapentadolu na fertilitu u ľudí. V štúdii fertility a skorého embryonálneho vývinu sa nepozorovali žiadne účinky na reprodukčné parametre u samcov alebo samíc potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Apeneta môže nepriaznivo ovplyvniť funkcie centrálneho nervového systému (pozri časť 4.8), a preto môže mať významný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. To sa má očakávať najmä na začiatku liečby, pri akejkoľvek zmene dávkovania, a tiež v kombinácii s alkoholom alebo trankvilizérmi (pozri časť 4.4). Pacienti majú byť upozornení, či môžu viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V placebom kontrolovaných skúšaniach s tapentadolom tabletami s predĺženým uvoľňovaním sa u pacientov vyskytovali nežiaduce účinky prevažne miernej až strednej závažnosti. Najčastejšie nežiaduce účinky postihovali gastrointestinálny a centrálny nervový systém (nauzea, závrat, zápcha, bolesť hlavy a somnolencia).

V nižšie uvedenej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré sa zistili v klinických skúšaniach s tapentadolom tabletami s predĺženým uvoľňovaním a zo skúseností po uvedení lieku na trh. Uvádzajú sa podľa triedy a frekvencie.

Frekvencie sú definované ako:
- veľmi časté (≥ 1/10)
- časté (≥ 1/100 až < 1/10)
- menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)
- zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
- veľmi zriedkavé (< 1/10 000)
- neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov	**Frekvencia**				
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy imunitného systému			precitlivenosť na liek*		
Poruchy metabolizmu a výživy		znížená chuť do jedla	úbytok telesnej hmotnosti		
Psychiatrické poruchy		úzkosť, depresívna nálada, poruchy spánku, nervozita, nepokoj	dezorientácia, stav zmätenosti, agitácia, poruchy vnímania, abnormálne	závislosť od lieku, abnormálne myslenie	delírium**

			sny, euforická nálada		
Poruchy nervového systému	závrat, somnolencia, bolesť hlavy	poruchy pozornosti, tras, mimovoľné svalové kontrakcie	znížený stupeň vedomia, poruchy pamäti, mentálne zhoršenie, synkopa, sedácia, porucha rovnováhy, dyzartria, hypestézia, parestézia	kŕče, presynkopa, abnormálna koordinácia	
Poruchy oka			poruchy zraku		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			zvýšenie srdcovej frekvencie, zníženie srdcovej frekvencie, palpitácie		
Poruchy ciev		návaly tepla	zníženie krvného tlaku		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dyspnoe		respiračná depresia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea, zápcha	vracanie, hnačka, dyspepsia	abdominálny diskomfort	porucha vyprázdňova-nia žalúdka	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		pruritus, nadmerné potenie, vyrážka	urtikária		
Poruchy obličiek a močových ciest			problémy s močením, polakizúria		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			sexuálna dysfunkcia		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		asténia, únava, pocit zmeny telesnej teploty, suchosť slizníc, edém	abstinenčný syndróm, pocit abnormálnosti, podráždenosť	pocit opitosti, pocit uvoľnenia	
** Po uvedení lieku na trh sa hlásili zriedkavé prípady angioedému, anafylaxia a anafylaktický šok.*					
*** Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady delíria u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi, ako rakovina a vyšší vek*					

V klinických skúšaniach s tapentadolom tabletami s predĺženým uvoľňovaním s expozíciou pacienta až do 1 roka sa po náhlom ukončení liečby preukázal malý výskyt abstinenčných príznakov a pokiaľ sa objavili, boli vo všeobecnosti klasifikované ako mierne. Napriek tomu majú byť lekári pozorní voči prejavom abstinenčných príznakov (pozri časť 4.2) a pri ich výskyte pacienta primerane liečiť.

Riziko samovražedných myšlienok a dokonaných samovrážd je vyššie u pacientov, ktorí majú chronickú bolesť. Okrem toho sa lieky s výrazným vplyvom na monoaminoergický systém spájali so zvýšeným rizikom samovrážd u pacientov, ktorí mali depresie, najmä na začiatku liečby. Údaje o tapentadole z klinických skúšaní a z hlásení po uvedení lieku na trh neposkytujú dôkaz zvýšenia tohto rizika.

Lieková závislosť
Opakované užívanie Apenety môže viesť k liekovej závislosti dokonca aj pri terapeutických dávkach. Riziko liekovej závislosti sa môže líšiť v závislosti od individuálnych rizikových faktorov pacienta, dávkovania a trvania liečby opioidmi (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia
Očakáva sa, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí a dospievajúcich liečených Apenetou budú rovnaké ako u dospelých liečených Apenetou. Z ukončeného pediatrického skúšania sa nezistili žiadne nové bezpečnostné problémy v žiadnej zo skúmaných vekových podskupín. U detí užívajúcich PR (*prolonged-release*, predĺžené uvoľňovanie) formu tapentadolu sú dostupné obmedzené údaje z klinického skúšania týkajúce sa abstinenčných príznakov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky
Skúsenosti s predávkovaním tapentadolom u ľudí sú obmedzené. Predklinické údaje naznačujú, že pri intoxikácii tapentadolom možno očakávať príznaky podobné tým, ktoré vyvolávajú ostatné centrálne pôsobiace analgetiká s agonistickým pôsobením na μ-opioidných receptoroch. V podstate tieto príznaky podľa klinického stavu zahŕňajú najmä miózu, vracanie, kardiovaskulárny kolaps, poruchy vedomia až kómu, kŕče a útlm až zastavenie dýchania, ktoré môže byť smrteľné.

Liečba
Liečba predávkovania sa má zamerať na liečbu príznakov μ-opioidného agonizmu. Pri podozrení na predávkovanie tapentadolom sa má zásadná pozornosť venovať udržaniu priechodnosti dýchacích ciest a zavedeniu asistovanej alebo kontrolovanej ventilácie.

Čisté antagonisty opioidných receptorov, ako je naloxón, sú špecifickými antidotami pri útlme dýchania vyvolaného predávkovaním opioidmi. Respiračný útlm po predávkovaní môže trvať dlhšie ako účinok antagonistov opioidných receptorov. Podávanie antagonistov opioidných receptorov po predávkovaní opioidmi nenahrádza súvislé sledovanie priechodnosti dýchacích ciest, dýchania a obehu. Ak je odpoveď na antagonistu opioidných receptorov nedostatočná alebo je krátka, má sa podľa pokynov výrobcu lieku podať ďalšia dávka antagonistu (napr. naloxónu).

Na elimináciu neabsorbovaného liečiva možno zvážiť gastrointestinálnu dekontamináciu. O eliminácii neabsorbovaného liečiva z gastrointestinálneho traktu aktívnym uhlím alebo gastrickou lavážou možno uvažovať do 2 hodín od požitia. Pred pokusom o gastrickú lavážu je potrebné venovať pozornosť zaisteniu priechodnosti dýchacích ciest.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetiká, opioidné analgetiká (anodyná), iné opioidy, ATC kód: N02AX06.

Tapentadol je silné analgetikum s agonistickým pôsobením na μ-opioidné receptory a s inhibičnými účinkami na spätné vychytávanie noradrenalínu. Tapentadol pôsobí analgeticky priamo bez farmakologicky aktívneho metabolitu.

Tapentadol preukázal účinnosť v predklinických modeloch nociceptívnej, neuropatickej, viscerálnej a zápalovej bolesti. Účinnosť bola overená v klinických skúšaniach s tapentadolom vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním u pacientov so stavmi nemalígnej nociceptívnej a neuropatickej chronickej bolesti ako aj chronickej bolesti súvisiacej s nádormi. Skúšania v indikácii bolesti spôsobenej osteoartrózou a chronickou bolesťou v dolnej časti chrbta preukázali podobnú analgetickú účinnosť tapentadolu a silného opioidu použitého ako komparátor. V skúšaní s pacientmi s bolestivou diabetickou periférnou neuropatiou sa tapentadol odlišoval od placeba použitého ako komparátor.

Účinky na kardiovaskulárny systém: Pri podrobnom skúšaní intervalu QT u ľudí sa nepreukázal žiadny účinok opakovaných terapeutických a supraterapeutických dávok tapentadolu na interval QT. Podobne tapentadol nemal relevantný účinok na ostatné parametre EKG (srdcová frekvencia, interval PR, dĺžka QRS, tvar T-vlny alebo U-vlny).

Pediatrická populácia
Rozšírenie indikácie pre deti vo veku > 6 rokov je založené na extrapolácii porovnávajúcej expozície, ktorá je podporená simuláciami použitím popPK modelu. Pri odporúčaných dávkach u detí sa dosiahne podobná expozícia tapentadolu ako u dospelých.

Vykonala sa jedna randomizovaná, aktívne kontrolovaná, otvorená štúdia non-inferiority (KF5503/66) so 69 deťmi vo veku 6 až menej ako 18 rokov, ktoré mali silnú bolesť, pri ktorej sa očakávalo, že si bude vyžadovať liečbu opioidmi minimálne 14 dní. 45 z týchto detí bolo randomizovaných na užívanie tapentadolu PR. Deti sa liečili dávkami upravenými podľa telesnej hmotnosti medzi 25 mg a 250 mg tapentadolu PR dvakrát denne alebo dávkami zodpovedajúcimi komparátorovi počas 14- dňového obdobia liečby. U týchto detí bol bezpečnostný profil tapentadolu PR porovnateľný s komparátorom a podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému u dospelých liečených tapentadolom PR. Bezpečnostný profil tapentadolu PR bol zachovaný u 9 detí počas otvoreného predĺženia obdobia štúdie až do jedného roka.

Údaje po uvedení lieku na trh
Vykonali sa dve skúšania po uvedení lieku na trh zamerané na praktické používanie tapentadolu.

Účinnosť tapentadolu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním sa overovala v multicentrickom, randomizovanom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní s paralelnými skupinami s pacientmi s neuropatickým komponentom bolesti chrbtice v lumbálnej (dolnej) časti (KF5503/58). Zmiernenia priemernej intenzity bolesti boli podobné v skupine liečenej tapentadolom a v skupine liečenej komparátorom, t.j. užívanie kombinácie tapentadolu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním a pregabalínu v liekovej forme s okamžitým uvoľňovaním.

V otvorenom, multicentrovom, randomizovanom klinickom skúšaní s pacientmi s neuropatickým komponentom silnej chronickej bolesti chrbtice v lumbálnej (dolnej) časti (KF5503/60) sa tapentadol vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním spájal so signifikantnými zmierneniami priemernej intenzity bolesti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia
Priemerná biologická dostupnosť je po podaní jednorazovej dávky tapentadolu tabliet s predĺženým uvoľňovaním (nalačno) kvôli rozsiahlemu metabolizmu po prvom prechode pečeňou približne 32 %. Maximálne koncentrácie tapentadolu v sére sú pozorované 3 až 6 hodín po podaní tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Od dávky závislé nárasty hodnôt AUC sa pozorovali po podaní tabliet s predĺženým uvoľňovaním v dávkach presahujúcich rozmedzie terapeutických dávok.

Skúšania s opakovanými dávkami s dávkovacím rozmedzím dvakrát denne s použitím 86 mg až 172 mg tapentadolu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním ukázali mieru akumulácie pre pôvodné liečivo približne o 1,5, ktorá je daná predovšetkým dávkovacím intervalom a zisteným polčasom tapentadolu. Rovnovážne koncentrácie tapentadolu v sére sa dosiahnu na druhý deň liečby.

Vplyv jedla
Po podaní tabliet s predĺženým uvoľňovaním po vysoko kalorických raňajkách s vysokým obsahom tukov sa hodnoty AUC zvýšili o 8 % a C_{max} o 18 %. Toto zvýšenie spadá do normálnej interindividuálnej variability farmakokinetických parametrov tapentadolu, a preto sa nepovažuje za klinicky relevantné. Tapentadol tablety s predĺženým uvoľňovaním sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia
Tapentadol sa v organizme rozsiahlo distribuuje. Po intravenóznom podaní je distribučný objem tapentadolu 540 +/- 98 l. Väzba na sérové proteíny je nízka, a to približne 20 %.

Metabolizmus
Tapentadol sa u ľudí rozsiahle metabolizuje. Metabolizuje sa asi 97 % pôvodného liečiva. Hlavnou metabolickou dráhou tapentadolu je konjugácia s kyselinou glukurónovou s tvorbou glukuronidov. Po perorálnom podaní sa asi 70 % dávky vylučuje močom vo forme konjugátov (55 % glukuronidov a 15 % sulfátov tapentadolu). Najdôležitejší enzým, ktorý sa zúčastňuje glukuronidácie, je uridíndifosfát-glukuronyl-transferáza (UGT), najmä jej izoformy UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7. Celkom 3 % liečiva sa vylučujú močom v nezmenenej podobe. Okrem toho sa tapentadol metabolizuje na N-demetyltapentadol (13 %) prostredníctvom CYP2C9 a CYP2C19 a na hydroxytapentadol (2 %) prostredníctvom CYP2D6 a tie sa potom ďalej metabolizujú konjugáciou. Metabolizmus liečiva prostredníctvom cytochrómu P450 má preto menšiu dôležitosť ako glukuronidácia.

Žiadny z metabolitov neprispieva k analgetickému účinku lieku.

Eliminácia
Tapentadol a jeho metabolity sa vylučujú takmer výhradne obličkami (99 %). Celkový klírens je 1 530 +/- 177 ml/min po intravenóznom podaní. Terminálny polčas je po perorálnom podaní v priemere 5-6 hodín.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti
Priemerná expozícia (AUC) tapentadolu bola v klinických skúšaniach u starších pacientov (vo veku 65 – 78 rokov) v porovnaní s mladými dospelými pacientmi (vo veku 19 – 43 rokov) podobná, v skupine starších pacientov sa v porovnaní s mladými dospelými pacientmi pozorovala o 16 % nižšia priemerná C_{max}.

Porucha funkcie obličiek
U pacientov s rôznym stupňom poruchy renálnej funkcie (od normálnej funkcie až po jej závažnú poruchu) bola AUC a C_{max} porovnateľná. So zvyšujúcim sa stupňom renálneho poškodenia sa naopak pozorovala narastajúca expozícia (AUC) tapentadol-O-glukuronidu. U pacientov s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek je AUC tapentadol-O-glukuronidu 1,5-krát, resp. 2,5- a 5,5-krát vyššia ako u pacientov s normálnou renálnou funkciou.

Porucha funkcie pečene
U pacientov s poruchou funkcie pečene viedlo podanie tapentadolu k vyšším expozíciám a sérovým koncentráciám tapentadolu ako u pacientov s normálnou funkciou pečene. Farmakokinetické parametre tapentadolu v skupine s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene boli AUC 1,7, C_{max} 1,4 a $t_{1/2}$ 1,2 v porovnaní s parametrami AUC 4,2, C_{max} 2,5 a $t_{1/2}$ 1,4 v skupine s normálnou funkciou pečene. Rýchlosť tvorby tapentadol-O-glukuronidu bola nižšia u pacientov s vyšším stupňom poruchy funkcie pečene.

Farmakokinetické interakcie
Tapentadol sa metabolizuje najmä glukuronidáciou a len malé množstvo sa metabolizuje oxidačnými dráhami.

Keďže glukuronidácia je systém s vysokou kapacitou a nízkou afinitou, ktorý sa ľahko nepresýti ani v čase ochorenia a keďže terapeutické koncentrácie liečiva sú všeobecne nižšie ako koncentrácie potrebné na prípadnú inhibíciu glukuronidácie, akékoľvek klinicky relevantné interakcie vyvolané glukuronidáciou nie sú pravdepodobné. V klinických skúšaniach farmakokinetických interakcií liečiv sa skúmal prípadný vplyv paracetamolu, naproxénu, kyseliny acetylsalicylovej a probenecidu na glukuronidáciu tapentadolu. V klinických skúšaniach s naproxénom (500 mg dvakrát denne počas 2 dní) a s probenecidom (500 mg dvakrát denne počas 2 dní) sa preukázalo zvýšenie AUC tapentadolu o 17 %, resp. o 57 %. Celkovo sa v týchto skúšaniach nepozoroval žiadny klinický relevantný účinok na sérové koncentrácie tapentadolu.

Okrem toho sa vykonali interakčné štúdie tapentadolu s metoklopramidom a omeprazolom na zistenie prípadného vplyvu týchto liečiv na absorpciu tapentadolu. Tieto štúdie rovnako nepreukázali žiadne klinicky relevantné účinky na sérové koncentrácie tapentadolu.

Štúdie *in vitro* neodhalili žiadny potenciál tapentadolu inhibovať alebo indukovať enzýmy cytochrómu P450. Klinicky relevantné interakcie sprostredkované systémom cytochrómu P450 sú preto nepravdepodobné.

Väzba tapentadolu na plazmatické bielkoviny je nízka (približne 20 %). Preto je pravdepodobnosť výskytu farmakokinetických liekových interakcií v dôsledku substitúcie na väzbových miestach proteínov nízka.

<u>*Pediatrická populácia*</u>

Absorpcia
Pri použití dávkovania upraveného podľa telesnej hmotnosti boli priemerné sérové koncentrácie tapentadolu pozorované u pediatrickej populácie v rozsahu koncentrácií pozorovaných u dospelých osôb.

Vplyv jedla
S deťmi a dospievajúcimi sa nevykonala špecializované skúšanie účinku jedla. V skúšaní fázy II/III vykonanom s deťmi a dospievajúcimi sa tapentadol podával bez ohľadu na príjem potravy.
Na základe údajov o účinnosti získaných počas skúšania s deťmi a dospievajúcimi sa účinok jedla nepreukázal ako klinicky významný. Apeneta sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia
Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy bol priemerný (± SD) zdanlivý distribučný objem (V/F) tapentadolu po perorálnom podaní tabliet tapentadolu PR u pediatrických pacientov 528 l (± 227 l) u detí vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov a 795 l (± 220 l) u detí vo veku od 12 rokov do menej ako 18 rokov.

Biotransformácia
U ľudí vo veku 5 mesiacov alebo starších je metabolizmus tapentadolu rozsiahly.

Eliminácia
Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy bol priemerný (± SD) zdanlivý perorálny klírens (CL/F) tapentadolu po perorálnom podaní tabliet tapentadolu PR u pediatrických pacientov 135 l/h (± 51 l/h) u detí vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov a 180 l/h (± 45 l/h) u detí vo veku od 12 rokov do menej ako 18 rokov.
Špeciálne skupiny pacientov
Porucha funkcie obličiek a pečene
Apeneta sa neštudovala u detí a dospievajúcich s poruchou funkcie obličiek a pečene.

Farmakokinetické interakcie
U detí a dospievajúcich sa nevykonali špecializované štúdie liekových interakcií.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Amesov test nepreukázal genotoxicitu tapentadolu u baktérií. V testoch chromozómovej aberácie *in vitro* sa pozorovali nejednoznačné výsledky, avšak pri opakovanom teste boli výsledky jednoznačne negatívne. Pri testovaní tapentadolu až do maximálne tolerovanej dávky a za použitia dvoch cieľových ukazovateľov, chromozómovej aberácie a neplánovanej syntézy DNA, nebol tapentadol genotoxický *in vivo*. Dlhodobé štúdie na zvieratách nepreukázali možné karcinogénne riziko relevantné pre ľudí.

Tapentadol nemal žiadny vplyv na fertilitu samcov alebo samíc potkanov, ale pri vysokých dávkach bola znížená miera prežitia *in utero*. Nie je známe, či k tomu došlo prostredníctvom samca alebo samice. Tapentadol nepreukázal žiadne teratogénne účinky u potkanov a králikov po intravenóznej alebo subkutánnej expozícii, po podaní dávok vedúcich k nadmernej farmakologickej aktivite (účinky na opioidné μ –receptory v CNS v dôsledku podania vyšších než terapeutických dávok) sa však pozoroval oneskorený vývin a embryotoxicita. Po intravenóznej dávke sa u potkanov pozorovalo zníženie miery prežitia *in utero*. Tapentadol vyvolal zvýšenie mortality mláďat F_1 u potkanov po priamej expozícii prostredníctvom mlieka medzi 1. až 4. dňom po vrhu už v dávkach, ktoré nevyvolali toxicitu u matky. Nepozorovali sa žiadne účinky na neurologicko-behaviorálne parametre.

Vylučovanie do materského mlieka sa sledovalo u mláďat potkanov kŕmených samicami, ktorým sa podával tapentadol. Tapentadol a tapentadol-O-glukuronid pôsobil na mláďatá v závislosti od dávky. Z toho vyplýva, že sa tapentadol do mlieka vylučuje.

Juvenilné potkany sa liečili od 6. dňa po pôrode do 90. dňa, čo pokrýva obdobie vývoja zodpovedajúce dojčenskému veku, detstvu a dospievaniu u ľudí. Počas prvých 3 dní liečby sa pozoroval číselne vyšší výskyt mortality pri dávkach ≥ 25 mg/kg/deň s plazmatickou expozíciou tapentadolu na najnižšej hladine s pozorovateľnými nežiaducimi účinkami (LOAEL, *lowest observed adverse effect level*) porovnateľnej s predpokladanou klinickou plazmatickou expozíciou u detí. Tapentadol bol dobre tolerovaný u mláďat starších ako 10 dní. Nezistili sa žiadne klinické prejavy súvisiace s liečbou, účinky na telesnú hmotnosť, konzumáciu potravy, vývoj pred odstavením alebo reprodukčný vývoj, rast dlhých kostí, motorickú aktivitu, správanie alebo učenie a pamäť. Hmotnosti orgánov a makroskopické alebo mikroskopické hodnotenie neukázali žiadne zmeny súvisiace s liečbou. U liečených zvierat tapentadol neovplyvnil pohlavný vývoj, párenie ani parametre gravidity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:
hypromelóza
mikrokryštalická celulóza
koloidný bezvodý oxid kremičitý
stearát horečnatý

Obal tablety:
hypromelóza
monohydrát laktózy
oxid titaničitý (E 171)
makrogol
triacetín
žltý oxid železitý (E 172) *[len pre 100 mg, 150 mg, 200 mg a 250 mg]*
červený oxid železitý (E 172) *[len pre 150 mg, 200 mg a 250 mg]*
čierny oxid železitý (E 172) *[len pre 250 mg]*

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne požiadavky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Polyetylénová (HDPE) fľaša s detským bezpečnostným polypropylénovým (PP) uzáverom zabezpečeným pred manipuláciou: 20 (*len pre 50 mg*), 30, 60 (2 x 30), 100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním, v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Apeneta 50 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 65/0211/21-S
Apeneta 100 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 65/0212/21-S
Apeneta 150 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 65/0213/21-S
Apeneta 200 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 65/0214/21-S
Apeneta 250 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 65/0215/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. júla 2021
Dátum posledného predĺženia registrácie: 06. mája 2026

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2026

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).