

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mabinovan 25 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
Mabinovan 50 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
Mabinovan 100 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
Mabinovan 150 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
Mabinovan 200 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
Mabinovan 250 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

#### Mabinovan 25 mg

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje tapentadol-fosfát v množství odpovídajícím 25 mg tapentadolu.

#### Mabinovan 50 mg

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje tapentadol-fosfát v množství odpovídajícím 50 mg tapentadolu.

#### Mabinovan 100 mg

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje tapentadol-fosfát v množství odpovídajícím 100 mg tapentadolu.

#### Mabinovan 150 mg

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje tapentadol-fosfát v množství odpovídajícím 150 mg tapentadolu.

#### Mabinovan 200 mg

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje tapentadol-fosfát v množství odpovídajícím 200 mg tapentadolu.

#### Mabinovan 250 mg

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje tapentadol-fosfát v množství odpovídajícím 250 mg tapentadolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

#### Mabinovan 25 mg

Nahnědlé, podlouhlé, bikonvexní tablety s prodlouženým uvolňováním (6 mm x 12 mm) s půlicí rýhou na obou stranách.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky

#### Mabinovan 50 mg

Bílé, podlouhlé, bikonvexní tablety s prodlouženým uvolňováním (6 mm x 13 mm) s půlicí rýhou na obou stranách.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

#### Mabinovan 100 mg

Nažloutlé, podlouhlé, bikonvexní tablety s prodlouženým uvolňováním (7 mm x 14 mm) s půlicí rýhou na obou stranách.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

#### Mabinovan 150 mg

Jasně červenavé, podlouhlé, bikonvexní tablety s prodlouženým uvolňováním (7 mm x 15 mm) s půlicí rýhou na obou stranách.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

#### Mabinovan 200 mg

Žluté, podlouhlé, bikonvexní tablety s prodlouženým uvolňováním (8 mm x 16 mm) s půlicí rýhou na obou stranách.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

#### Mabinovan 250 mg

Červenohnědé, podlouhlé, bikonvexní tablety s prodlouženým uvolňováním (9 mm x 18 mm) s půlicí rýhou na obou stranách.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikace**

Přípravek Mabinovan je určen k léčbě silné chronické bolesti u dospělých, kterou adekvátně tlumí pouze opioidní analgetika.

### **4.2 Dávkování a způsob podání**

#### Dávkování

Dávkovací režim má být stanoven individuálně podle intenzity bolesti, předchozí zkušenosti s podobnými léky a možností sledovat pacienta.

Přípravek Mabinovan se má užívat dvakrát denně přibližně po 12 hodinách.

#### Zahájení léčby

*Zahájení léčby u pacientů, kteří v současnosti neužívají opioidní analgetika:*

Pacienti mají zahájit léčbu jednotlivými 50mg dávkami přípravku Mabinovan dvakrát denně.

*Zahájení léčby u pacientů, kteří v současnosti užívají opioidní analgetika:*

Při volbě zahajovací dávky u pacientů přecházejících na přípravek Mabinovan po předchozí léčbě opioidy se přihlíží k povaze předchozího léčivého přípravku a průměrné denní dávce. U pacientů, kteří v současnosti užívají opioidní analgetika, mohou být zapotřebí vyšší zahajovací dávky přípravku Mabinovan než u pacientů, kteří před přípravkem Mabinovan neužívali opioidy.

#### Titrace a udržovací léčba

Dávka se pod pečlivým dohledem ošetřujícího lékaře individuálně upravuje na úroveň, která zajišťuje adekvátní analgesii při minimálních nežádoucích účincích. Podle zkušeností z klinických studií je k dosažení adekvátního útlumu bolesti u většiny pacientů vhodný titrační režim, při kterém se zvyšuje dávka tapentadolu každé 3 dny o 50 mg tapentadolu podaného dvakrát denně ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním. Síla 25 mg může být také použita k úpravě dávky tak, aby dávka splňovala individuální požadavky pacienta.

Celkové denní dávky vyšší než 500 mg tapentadolu s prodlouženým uvolňováním nebyly dosud hodnoceny, a proto se nedoporučují.

## Zvláštní skupiny pacientů

### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebyla účinnost tapentadolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním klinicky hodnocena, proto se použití u této skupiny pacientů nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

### *Porucha funkce jater*

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Přípravek Mabinovan má být u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater podáván s opatrností. Léčba těchto pacientů má být zahájena nejnižší možnou dávkou, tj. Mabinovan 25 mg, a nemá se podávat častěji než jednou za 24 hodin. Na počátku léčby se nedoporučuje vyšší denní dávka než 50 mg tapentadolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním tapentadolu. Při další léčbě se přihlíží k udržení analgetického účinku při přijatelné snášenlivosti (viz body 4.4 a 5.2).

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyl tapentadol ve formě s prodlouženým uvolňováním studován, proto se použití u této skupiny pacientů nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

### *Starší pacienti (≥ 65 let)*

U starších pacientů není obecně úprava dávek nutná. Doporučuje se však věnovat pozornost volbě dávky (viz body 4.2 a 5.2), protože u starších pacientů je vyšší pravděpodobnost snížené funkce ledvin a jater.

### *Pediatrickí pacienti*

Bezpečnost a účinnost přípravku Mabinovan u dětí a dospívajících do 18 let věku nebyla dosud potvrzena. Proto se u této skupiny pacientů použití přípravku Mabinovan nedoporučuje.

## Způsob podání

Přípravek Mabinovan je určen k perorálnímu podání.

Tablety s prodlouženým uvolňováním se nesmí drtit ani žvýkat kvůli zajištění mechanismu prodlouženého účinku. Přípravek Mabinovan se má zapít dostatečným množstvím tekutiny. Přípravek Mabinovan lze užívat nezávisle na jídle.

Skořápka (matrice) tablety nemusí být zcela strávena, v důsledku toho se může vyloučit a může být spatřena ve stolici pacienta. Toto zjištění však nemá klinický význam, jelikož léčivá látka tablety již byla absorbována.

### *Cíle léčby a ukončení léčby*

Před zahájením léčby přípravkem Mabinovan má být s pacientem v souladu s pokyny pro léčbu bolesti dohodnuta strategie léčby, včetně délky léčby a cílů léčby a plánu na ukončení léčby. Během léčby má být lékař v častém kontaktu s pacientem, aby mohl vyhodnotit potřebu další léčby, zvážit její ukončení a v případě potřeby upravit dávkování. Pokud pacient již léčbu přípravkem Mabinovan nepotřebuje, může být prospěšné snižovat dávku postupně, aby se předešlo abstinenčním příznakům. Není-li dosaženo dostatečné kontroly bolesti, má se zvážit možnost hyperalgie, tolerance a progresu základního onemocnění (viz bod 4.4).

### *Délka léčby*

Přípravek Mabinovan se nemá užívat déle, než je nutné.

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- V situacích, kdy jsou kontraindikovány léky s agonistickým působením na  $\mu$ -opioidních receptorech, tj. u pacientů se závažným útlumem dýchání (v podmínkách, kdy není možné

monitorování pacientů nebo chybí resuscitační vybavení) a u pacientů s akutním nebo těžkým bronchiálním astmatem nebo hyperkapnií.

- U pacienta s manifestním nebo suspektním paralytickým ileem.
- U pacientů s akutní intoxikací alkoholem, hypnotiky, centrálně působícími analgetiky nebo psychotropními léky (viz bod 4.5).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### *Tolerance a porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)*

Při opakovaném podávání opioidů, jako je přípravek Mabinovan, se může vyvinout tolerance, fyzická a psychická závislost a porucha z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). Riziko vzniku OUD může zvýšit vyšší dávka a delší doba léčby opioidy. Zneužívání nebo úmyslné nesprávné používání může způsobit předávkování a/nebo úmrtí. U pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) zahrnující poruchy ze zneužívání návykové látky (včetně onemocnění z užívání alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví v osobní anamnéze (např. deprese, úzkost a poruchy osobnosti) je zvýšené riziko vývoje OUD.

Před zahájením léčby přípravkem Mabinovan a během léčby je třeba se s pacientem dohodnout na cílech léčby a plánu ukončení léčby (viz bod 4.2). Před léčbou a v jejím průběhu má být pacient rovněž informován o rizicích a známkách OUD. Pokud se tyto známky objeví, pacienti mají být poučeni, že se musí obrátit na svého lékaře.

Pacienti budou vyžadovat sledování zaměřené na známky chování vedoucí k vyhledávání léku (např. příliš časté žádosti o doplnění). To se týká i kontroly souběžně podávaných opioidů a psychoaktivních léků (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů se známkami a příznaky OUD se má zvážit konzultace se specialistou na léčbu závislosti.

##### *Riziko plynoucí ze současného užívání se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky*

Současné užívání přípravku Mabinovan a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Mabinovan současně se sedativy je třeba zvážit snížení dávky jednoho nebo obou léčivých přípravků a co možná nejvíce zkrátit dobu souběžné léčby.

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

##### *Respirační útlum*

Při vysokých dávkách nebo u pacientů citlivých na agonisty  $\mu$ -opioidních receptorů může přípravek Mabinovan vyvolat respirační útlum závislý na dávce. Z toho důvodu je třeba opatrnosti při podávání přípravku Mabinovan pacientům s poruchou respiračních funkcí. Jinou možností je u takových pacientů volba neopioidních analgetik a použití přípravku Mabinovan pouze pod pečlivým lékařským dohledem a v co nejnižších účinných dávkách. Jestliže vznikne respirační útlum, musí být léčen stejně jako jakýkoli jiný respirační útlum vyvolaný agonisty  $\mu$ -opioidních receptorů (viz bod 4.9).

##### *Úrazy hlavy a zvýšený nitrolební tlak*

Přípravek Mabinovan nemají užívat pacienti s projevy zvýšení nitrolebního tlaku, poruchou vědomí nebo kómatem, protože mohou být mimořádně citliví na nitrolební účinky retence oxidu uhličitého. Analgetika působící jako agonisté  $\mu$ -opioidních receptorů mohou zakrýt klinický průběh úrazu hlavy. Přípravek Mabinovan má být podáván s opatrností u pacientů s úrazem hlavy a nádory mozku.

##### *Epileptické záchvaty*

Tapentadol ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním nebyl systematicky hodnocen u pacientů se záchvatovitými poruchami, protože tito pacienti byli z klinických hodnocení vyloučeni.

Přípravek Mabinovan, stejně jako ostatní  $\mu$ -opioidní agonisté, se nedoporučuje podávat pacientům se záchvatovitým onemocněním v anamnéze nebo za jakýchkoli podmínek zvyšujících riziko

epileptických záchvatů. Kromě toho může tapentadol zvýšit riziko epileptických záchvatů u pacientů užívajících jiné léčivé přípravky, které snižují práh pro vznik křečí (viz bod 4.5).

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebyla účinnost tapentadolu s prodlouženým uvolňováním klinicky hodnocena, proto se použití u této skupiny pacientů nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

Pacienti s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater vykazovali 2krát, resp. 4,5krát vyšší systémovou expozici ve srovnání s pacienty s normální jaterní funkcí. Přípravek Mabinovan má být u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater podáván s opatrností (viz body 4.2 a 5.2), a to zejména na začátku léčby.

Tapentadol s prodlouženým uvolňováním nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, a proto se použití u této skupiny pacientů nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

#### *Použití při onemocnění pankreatu/biliárního traktu*

Léčivé látky působící jako agonisté  $\mu$ -opioidních receptorů mohou vyvolat spazmus Oddiho sfinkteru. U pacientů s onemocněním biliárního traktu včetně akutní pankreatitidy má být přípravek Mabinovan podáván s opatrností.

#### *Poruchy dýchání ve spánku*

Opioidy mohou způsobovat poruchy dýchání ve spánku včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a spánkové hypoxemie. Použití opioidů zvyšuje riziko CSA úměrně dávce. Pokud se u pacientů vyskytne CSA, je třeba zvážit snížení celkové dávky opioidů.

#### *Směšení agonisté/antagonisté opioidních receptorů*

Při podávání přípravku Mabinovan spolu se smíšenými agonisty/antagonisty  $\mu$ -opioidních receptorů (např. pentazocin, nalbuřin) nebo parciálními agonisty  $\mu$ -opioidních receptorů (např. buprenorřin) je třeba postupovat s opatrností. Pacienti, kterým je dlouhodobě podáván buprenorřin k léčbě závislosti na opioidech, mají být v případě, že je u nich z důvodu léčby akutní bolesti nutné zahájit podávání plných agonistů  $\mu$ -receptorů (jako je tapentadol), převedeni na alternativní léčbu (s např. dočasným vysazením buprenorřinu). Bylo hlášeno, že při současném podávání s buprenorřinem je třeba podávat vyšší dávky plných agonistů  $\mu$ -receptorů, a v těchto případech je pak nutné pečlivě sledovat možný výskyt nežádoucích účinků, např. respiračního útlumu.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### *Centrálně působící léčivé přípravky / látky tlumící centrální nervový systém (CNS), včetně alkoholu a narkotik tlumících CNS*

Současné užívání přípravku Mabinovan spolu se sedativy, jako jsou benzodiazepiny, nebo jinými přípravky působícími respirační útlum nebo útlum CNS (jiné opioidy, antitusika nebo substituční přípravky, barbituráty, antipsychotika, H1-antihistaminika, alkohol) zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a úmrtí v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Při plánované kombinované léčbě přípravkem Mabinovan a přípravkem působícím respirační útlum nebo útlum CNS je proto nutné snížit dávku jednoho nebo obou léčivých přípravků a omezit délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4). Současné užívání opioidů a gabapentoinidů (gabapentin a pregabalin) zvyšuje riziko předávkování opioidy, respirační deprese a úmrtí.

#### *Směšení agonisté/antagonisté opioidních receptorů*

Při podávání přípravku Mabinovan spolu se smíšenými agonisty/antagonisty  $\mu$ -opioidních receptorů (např. pentazocin, nalbuřin) nebo parciálními agonisty  $\mu$ -opioidních receptorů (např. buprenorřin) je třeba postupovat s opatrností (viz také bod 4.4).

Přípravek Mabinovan může vyvolat křeče a zvýšit potenciál pro vznik křečí u selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu

(SNRI), tricyklických antidepresiv, antipsychotik a jiných léčivých přípravků, které snižují práh pro vznik křečí.

Při léčbě tapentadolem byl hlášen vznik serotoninového syndromu časově související s užitím v kombinaci se serotonergními léčivými přípravky, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) a tricyklická antidepresiva.

Serotoninový syndrom je pravděpodobný, jestliže je pozorován jeden z následujících symptomů:

- spontánní myoklonus
- indukovaný nebo oční myoklonus s agitovaností nebo pocením
- tremor a hyperreflexie
- hypertonie a tělesná teplota  $> 38\text{ °C}$  a indukovaný oční myoklonus.

Vysazení serotonergních přípravků obvykle vede k rychlému zlepšení. Léčba závisí na povaze a závažnosti příznaků.

Tapentadol se z organismu vylučuje především konjugací s kyselinou glukuronovou pomocí uridindifosfát glukuronosyltransferázy (UGT), zejména jejích izoform UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7. Souběžná léčba silnými inhibitory těchto izoenzymů (např. ketokonazolem, flukonazolem, kyselinou meklofenamovou) může proto vést ke zvýšené systémové expozici tapentadolu (viz bod 5.2).

U pacientů užívajících tapentadol je nutná zvýšená opatrnost při zahájení nebo vysazení souběžně podávaných přípravků, které jsou silnými induktory enzymů (např. rifampicin, fenobarbital, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)), protože to může vést ke snížení účinnosti nebo riziku nežádoucích účinků.

Přípravek Mabinovan se nemá podávat pacientům, kteří užívají nebo v posledních 14 dnech užívali inhibitory monoaminooxidázy (MAO), a to z důvodu možného aditivního účinku na koncentrace norepinefrinu na synapsích, což může vést k nežádoucím kardiovaskulárním účinkům, např. hypertenzní krizi.

Současné podávání přípravku Mabinovan s anticholinergiky nebo přípravky s anticholinergní aktivitou (např. tricyklická antidepresiva, antihistaminika, antipsychotika, myorelaxancia, antiparkinsonika) může vést ke zvýšení anticholinergních nežádoucích účinků.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### *Těhotenství*

O použití u těhotných žen je k dispozici velmi omezené množství údajů. Studie na zvířatech neprokázaly teratogenní účinky. Při dávkách vedoucích k nadměrné farmakologii však byl zjištěn opožděný vývoj a embryotoxicita (nežádoucí účinky na CNS v důsledku podání vyšších než terapeutických dávek a jejich účinků na  $\mu$ -opioidní receptory v CNS). Při koncentracích dosud nevyvolávajících nežádoucí účinky u matky byly již zjištěny účinky na postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Přípravek Mabinovan má být v těhotenství užíván pouze v případě, že potenciální přínos převyšuje potenciální riziko pro plod. Dlouhodobé užívání opioidů během těhotenství vystavuje plod jejich působení. Následkem toho se u novorozence může objevit novorozenecký opioidní abstinenci syndrom. Novorozenecký opioidní abstinenci syndrom může být život ohrožující, není-li včas rozpoznán a léčen. Antidotum pro novorozence má být snadno dostupné.

##### *První doba porodní a porod*

Účinek tapentadolu na průběh porodu u člověka není znám. Podávání přípravku Mabinovan ženám během porodu a těsně před porodem se nedoporučuje. U novorozenců, jejichž matky užívaly

tapentadol, má být sledován případný útlum dýchání způsobený agonistickými účinky tapentadolu na  $\mu$ -opioidní receptory.

#### *Kojení*

O vylučování tapentadolu do lidského mateřského mléka nejsou k dispozici žádné informace. Závěry studie s potkaními mláďaty kojenými samicemi po podání tapentadolu prokázaly vylučování tapentadolu do mléka (viz bod 5.3). Nelze proto vyloučit riziko pro kojence. Přípravek Mabinovan nemá být užíván během kojení.

#### *Fertilita*

Údaje o vlivu přípravku Mabinovan na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Studie hodnotící fertilitu a časný embryonální vývoj u samců a samic potkanů neodhalily žádný vliv na reprodukční parametry (viz bod 5.3).

### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Mabinovan může nepříznivě ovlivnit funkce centrálního nervového systému (viz bod 4.8), a proto může mít významný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. To lze očekávat zvláště na začátku léčby, při jakékoli změně dávkování nebo v kombinaci s alkoholem nebo trankvilizéry (viz bod 4.4). Pacienti musí být upozorněni na to, zda smí řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

### 4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky u pacientů v placebem kontrolovaných studiích s tapentadolem s prodlouženým uvolňováním byly převážně lehké až středně těžké. Nejčastější nežádoucí účinky postihovaly gastrointestinální a centrální nervový systém (nauzea, závratě, zácpa, bolest hlavy a somnolence).

V níže uvedené tabulce jsou uvedeny nežádoucí účinky zjištěné v klinických studiích s tapentadolem s prodlouženým uvolňováním a po uvedení přípravku na trh. Jsou uvedeny podle třídy a četnosti výskytu. Četnosti jsou definovány takto: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nežádoucí účinky					
Třídy orgánových systémů	Četnost				
	velmi časté	časté	méně časté	vzácné	není známo
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivita na léčivo*		
Poruchy metabolismu a výživy		snížená chuť k jídlu	snížení tělesné hmotnosti		
Psychiatrické poruchy		úzkost, depresivní nálada, poruchy spánku, nervozita, neklid	dezorientace, stavy zmatenosti, agitovanost, poruchy vnímání, abnormální sny, euforická nálada	závislost na léčivu, abnormální myšlení	delirium**
Poruchy nervového systému	závratě, somnolence, bolest hlavy	poruchy pozornosti, třes, mimovolní	snížená úroveň vědomí, poruchy paměti,	konvulze, presynkopa, abnormální koordinace	

		svalové kontrakce	mentální porucha, synkopa, sedace, porucha rovnováhy, dysartrie, hypestezie, parestezie		
<b>Poruchy oka</b>			poruchy vidění		
<b>Srdeční poruchy</b>			zvýšení srdeční frekvence, snížení srdeční frekvence, palpitace		
<b>Cévní poruchy</b>		návaly horka	snížení krevního tlaku		
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		dyspnoe		respirační útlum	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	nauzea, zácpa	zvracení, průjem, dyspepsie	abdominální diskomfort	porucha vyprazdňování žaludku	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>		pruritus, hypehidróza, vyrážka	urtikarie		
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>			opožděný začátek močení, polakisurie		
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>			sexuální dysfunkce		
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		astenie, únava, pocity změny tělesné teploty, suché sliznice, edém	abstinenční příznaky, abnormální pocity, podrážděnost (iritabilita)	pocity opilosti, pocity uvolnění (relaxace)	
<p><i>*Po uvedení přípravku na trh byly vzácně hlášeny případy angioedému, anafylaxe a anafylaktického šoku.</i></p> <p><i>** U pacientů s dalšími rizikovými faktory, jako je onkologické onemocnění a pokročilý věk, byly po uvedení na trh pozorovány případy deliria.</i></p>					

V klinických studiích s tapentadolem s prodlouženým uvolňováním při expozici po dobu až 1 roku byl po náhlém ukončení léčby prokázán malý výskyt abstinenčních příznaků, a pokud se objevily, byly obecně klasifikovány jako lehké. Lékaři nicméně mají být pozorní k projevům abstinenčních příznaků (viz bod 4.2) a při jejich výskytu pacienta adekvátně léčit.

U pacientů trpících chronickou bolestí je zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a sebevražd. Látky s výrazným vlivem na monoaminergní systém navíc souvisí se zvýšeným rizikem sebevražedného myšlení a chování u pacientů trpících depresí, a to zejména na počátku léčby. Údaje z klinických studií a postmarketingových hlášení neposkytují důkazy o zvýšeném riziku.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41, Praha 10, webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## **4.9 Předávkování**

### *Symptomy*

Zkušenosti s předávkováním tapentadolem u člověka jsou omezené. Z předklinických údajů lze usuzovat, že při intoxikaci tapentadolem lze očekávat stejné příznaky jako u jiných centrálně působících analgetik s působením na  $\mu$ -opioidní receptory. V zásadě tyto příznaky podle klinického stavu zahrnují zejména miónu, zvracení, kardiovaskulární kolaps, poruchy vědomí až kóma, epileptické záchvaty a útlum dýchání až zástavu dechu, která může být fatální.

### *Léčba*

Léčba předávkování se má zaměřit na léčbu symptomů vyplývajících z  $\mu$ -opioidního agonismu. Při podezření na předávkování tapentadolem je nutné věnovat zásadní pozornost udržení průchodnosti dýchacích cest a zavedení asistované či kontrolované ventilace.

Specifickým antidotem útlumu dýchání z předávkování opioidy jsou čisté antagonisté opioidních receptorů, např. naloxon. Respirační útlum po předávkování může trvat déle než účinek antagonistů opioidních receptorů. Podání antagonistů opioidních receptorů po předávkování opioidy nenahrazuje souvislé sledování průchodnosti dýchacích cest, dýchání a oběhu. Není-li odpověď na antagonisty opioidních receptorů dostatečná nebo je pouze krátká, má být podle doporučení výrobce přípravku podána další dávka antagonisty (např. naloxonu).

K odstranění nevstřebané léčivé látky lze zvážit dekontaminaci gastrointestinálního traktu. O eliminaci neabsorbovaného přípravku z gastrointestinálního traktu dekontaminací aktivním uhlím nebo výplachem žaludku lze uvažovat do 2 hodin po požití. Před pokusem o gastrointestinální dekontaminaci je třeba věnovat pozornost zajištění dýchacích cest.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: analgetika; opioidní analgetika; jiná opioidní analgetika.  
ATC kód: N02AX06.

Tapentadol je silné analgetikum s agonistickým působením na  $\mu$ -opioidní receptory a s inhibičními účinky na zpětné vychytávání norepinefrinu. Tapentadol působí analgeticky přímo bez farmakologicky aktivního metabolitu.

Účinnost tapentadolu byla prokázána v předklinických modelech nociceptivní, neuropatické, viscerální a zánětlivé bolesti. Účinnost byla ověřena v klinických studiích s tapentadolem v lékové formě s prodlouženým uvolňováním u pacientů s nemaligní nociceptivní a neuropatickou chronickou bolestí i bolestí spojenou s tumorem. Údaje získané ze studií bolesti způsobené osteoartrózou a chronickou bolestí v dolní části zad prokázaly obdobnou analgetickou účinnost tapentadolu jako srovnávacího silného opioidu. Ve studii s pacienty s diabetickou periferní neuropatickou bolestí se tapentadol odlišoval od placebo použitého pro srovnání.

### *Účinek na kardiovaskulární systém*

Během podrobného studia intervalu QT u člověka nebyl prokázán žádný účinek opakovaných terapeutických a supraterapeutických dávek tapentadolu na interval QT. Podobně neměl tapentadol žádný relevantní účinek ani na ostatní parametry EKG (srdeční frekvence, PR interval, trvání QRS a morfologii T nebo U vlny).

### *Údaje po uvedení přípravku na trh*

Byly provedeny dvě peregistrační studie zaměřené na praktické použití tapentadolu.

Účinnost tapentadolu v lékové formě s prodlouženým uvolňováním byla ověřena v multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené paralelní studii s pacienty, kteří trpěli bolestí dolní části zad s neuropatickou složkou (KF5503/58). Snížení průměrné intenzity bolesti bylo podobné ve skupině léčené tapentadolem i ve srovnávací léčebné skupině užívající kombinaci tapentadolu v lékové formě s prodlouženým uvolňováním a tablet pregabalínu s okamžitým uvolňováním.

V otevřené multicentrické, randomizované studii s pacienty s těžkou chronickou bolestí dolní části zad s neuropatickou složkou (KF5503/60), byl tapentadol v lékové formě s prodlouženým uvolňováním spojen s významným snížením průměrné intenzity bolesti.

### *Pediatrická populace*

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnost předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím tapentadol u všech podskupin pediatrické populace se silnou chronickou bolestí (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### *Absorpce*

Průměrná absolutní biologická dostupnost po jednotlivé dávce tablet tapentadolu s prodlouženým uvolňováním (nalačno) je v důsledku rozsáhlého first-pass efektu přibližně 32%. Maximální sérové koncentrace tapentadolu jsou pozorovány 3 až 6 hodin po podání tablet s prodlouženým uvolňováním. Po podání tablet s prodlouženým uvolňováním v dávkách přesahující terapeutické rozmezí bylo pozorováno zvýšení AUC úměrné dávce.

Studie opakovaných dávek s dávkováním dvakrát denně za použití 86 mg a 172 mg tapentadolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním prokázaly poměr akumulace přibližně 1,5 u původní léčivé látky, která je dána především dávkovacím intervalem a zdánlivým poločasem tapentadolu.

Koncentrace tapentadolu v séru dosáhne rovnovážného stavu druhý den léčby.

### *Vliv stravy*

Po podání tablet s prodlouženým uvolňováním po vysoce kalorické snídani s velkým obsahem tuků se AUC zvýšila o 8 % a  $C_{max}$  o 18 %. Toto zvýšení spadá do normální interindividuální variability farmakokinetických parametrů tapentadolu, a proto není považováno za klinicky relevantní.

Přípravek Mabinovan lze užívat nezávisle na jídle.

### *Distribuce*

Tapentadol je v organismu rozsáhle distribuován. Distribuční objem tapentadolu po intravenózním podání je  $540 \pm 98$  l. Vazba na sérové proteiny je nízká a činí asi 20 %.

### *Biotransformace*

Tapentadol je u člověka rozsáhle metabolizován. Je metabolizováno asi 97 % původní látky. Hlavní cestou metabolismu tapentadolu je konjugace s kyselinou glukuronovou s tvorbou glukuronidů. Po perorálním podání je přibližně 70 % dávky vyloučeno močí v konjugované formě (55 % glukuronidů a 15 % sulfátu tapentadolu). Nejdůležitější enzym účastnící se glukuronidace je uridindifosfát glukuronosyltransferáza (UGT), zejména její izoformy UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7. Celkem 3 % léčivé látky jsou vyloučena močí v nezměněné podobě. Tapentadol je navíc metabolizován pomocí CYP2C9 a CYP2C19 na N-desmethyltapentadol (13 %) a pomocí CYP2D6 na hydroxytapentadol (2 %), které jsou dále metabolizovány konjugací. Metabolismus léčivé látky prostřednictvím cytochromu P450 má proto menší význam než glukuronidace.

Žádný z metabolitů nemá analgetický účinek.

### *Eliminace*

Tapentadol a jeho metabolity jsou vylučovány téměř výhradně ledvinami (99 %). Celková clearance po intravenózním podání je  $1530 \pm 177$  ml/min. Terminální poločas po perorálním podání je průměrně 5-6 hodin.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Starší pacienti*

Průměrná expozice (AUC) tapentadolu byla u starších pacientů (65 až 78 let) ve srovnání s mladými dospělými pacienty (19 až 43 let) podobná,  $C_{\max}$  byla u skupiny starších pacientů oproti mladým dospělým pacientům snížena o 16 %.

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin (od normální funkce po těžkou poruchu funkce) byly AUC a  $C_{\max}$  tapentadolu srovnatelné. Naproti tomu při zvyšujícím se stupni poruchy funkce ledvin byla pozorována narůstající expozice (AUC) tapentadol-O-glukuronidu. U pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin je AUC tapentadol-O-glukuronidu 1,5násobně, resp. 2,5- a 5,5násobně vyšší než u pacientů s normální funkcí ledvin.

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater vedlo podání tapentadolu k vyšším expozicím a sérovým hladinám tapentadolu oproti pacientům s normální funkcí jater. Poměry farmakokinetických parametrů u skupin s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater v porovnání se skupinou s normální funkcí jater byly pro AUC 1,7 a 4,2; pro  $C_{\max}$  1,4 a 2,5; pro  $t_{1/2}$  1,2 a 1,4. Stupeň tvorby tapentadol-O-glukuronidu byl nižší u pacientů s vyšším stupněm poruchy funkce jater.

#### *Farmakokinetické interakce*

Tapentadol je metabolizován hlavně glukuronidací a pouze malé množství je metabolizováno oxidací. Glukuronidace je proces s vysokou kapacitou / nízkou afinitou, které není dosaženo ani při nemoci, a terapeutické koncentrace léčivé látky jsou navíc obecně mnohem nižší než koncentrace potenciálně nutné k inhibici glukuronidace, takže klinicky relevantní interakce vyvolané glukuronidací nejsou pravděpodobné. V klinických farmakokinetických studiích interakcí léčiv byl hodnocen případný vliv paracetamolu, naproxenu, kyseliny acetylsalicylové a probenecidu na glukuronidaci tapentadolu. V klinických studiích s naproxenem (500 mg dvakrát denně po 2 dny) se prokázalo zvýšení AUC tapentadolu o 17 %, ve studiích s probenecidem (500 mg dvakrát denně po 2 dny) to bylo 57 %. V těchto studiích nebyly celkově zjištěny žádné klinicky relevantní účinky na sérové koncentrace tapentadolu.

Studie interakcí tapentadolu s metoklopramidem a omeprazolem dále hodnotily případný vliv těchto léčivých látek na absorpci tapentadolu. Ani při těchto studiích nebyly zjištěny žádné klinicky relevantní účinky na sérové koncentrace tapentadolu.

Studie *in vitro* neodhalily žádný potenciál tapentadolu inhibovat nebo indukovat enzymy cytochromu P450. Klinicky relevantní interakce zprostředkované systémem cytochromu P450 nejsou proto pravděpodobné.

Vazba tapentadolu na plazmatické bílkoviny je nízká (asi 20 %). Proto je pravděpodobnost farmakokinetických lékových interakcí v důsledku substituce na vazebných místech proteinů nízká.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Amesův test neprokázal genotoxicitu tapentadolu pro bakterie. V testech chromozomální aberace *in vitro* byly zjištěny nejednoznačné výsledky, ale při opakovaném vyšetření byly výsledky jednoznačně negativní. Podle dvou cílových parametrů, kterými byly chromozomální aberace a neplánovaná syntéza DNA testované do maximální tolerované dávky, nebyl tapentadol genotoxický *in vivo*. Dlouhodobé studie na zvířatech neprokázaly možné kancerogenní riziko relevantní pro člověka.

Tapentadol neměl žádný vliv na fertilitu samců nebo samic potkanů. U vysoké dávky však bylo sníženo přežití *in utero*. Není známo, zda k tomu došlo prostřednictvím samce, nebo samice. Po

intravenózní a subkutánní expozici tapentadolu nebyly u potkanů a králíků pozorovány žádné teratogenní účinky. Byl však pozorován opožděný vývoj a embryotoxicita po podání dávek vedoucích k nadměrné farmakologii (nežádoucí účinky na CNS v důsledku podání vyšších než terapeutických dávek a jejich účinků na  $\mu$ -opioidní receptory v CNS). U potkanů bylo po intravenózní dávce pozorováno snížené přežití *in utero*. Tapentadol vyvolal zvýšení mortality mláďat F<sub>1</sub> u potkanů po přímé expozici prostřednictvím mléka mezi 1. a 4. dnem po porodu již v případě dávek, které nevyvolaly toxicitu u matky. Nebyly pozorovány žádné účinky na neurobehaviorální parametry. Vylučování do mateřského mléka bylo sledováno u potkaních mláďat kojených samicemi užívajícími tapentadol. Tapentadol a tapentadol-O-glukuronid působil na mláďata v závislosti na dávce. Byl učiněn závěr, že se tapentadol do mléka vylučuje.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza (E 460)

Hypromelóza (E 464)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)

Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva tablety

Hypromelóza (E 464)

Glycerol (E 422)

Mastek (E 553b)

Mikrokrytalická celulóza (E 460)

Oxid titaničitý (E 171)

Červený oxid železitý (E 172) (pouze síly 25, 100, 150, 200 a 250 mg)

Žlutý oxid železitý (E 172) (pouze síly 25, 100 a 200 mg)

Černý oxid železitý (E 172) (pouze síly 25, 100, 150, 200 a 250 mg)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Dětské bezpečnostní Al//PVC/PE/PVDC perforované jednodávkové blistry.

#### Mabinovan 25 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

20x1, 30x1, 40x1, 50x1, 54x1, 60x1 nebo 100x1 tableta s prodlouženým uvolňováním

#### Mabinovan 50, 100, 150, 200, 250 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

20x1, 24x1, 30x1, 50x1, 54x1, 60x1 nebo 100x1 tableta s prodlouženým uvolňováním.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sandoz s.r.o., Piktova 1737/1a, 140 00 Praha 4-Nusle, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Mabinovan 25 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/020/22-C  
Mabinovan 50 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/021/22-C  
Mabinovan 100 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/022/22-C  
Mabinovan 150 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/023/22-C  
Mabinovan 200 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/024/22-C  
Mabinovan 250 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/025/22-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 6. 10. 2022

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

13. 1. 2026