

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tadomon 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Tadomon 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Tadomon 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Tadomon 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Tadomon 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Tadomon 250 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta s produljenim oslobađanjem sadrži tapentadoltartarat što odgovara 25 mg tapentadola.
Svaka tableta s produljenim oslobađanjem sadrži tapentadotartarat što odgovara 50 mg tapentadola.
Svaka tableta s produljenim oslobađanjem sadrži tapentadoltartarat što odgovara 100 mg tapentadola.
Svaka tableta s produljenim oslobađanjem sadrži tapentadoltartarat što odgovara 150 mg tapentadola.
Svaka tableta s produljenim oslobađanjem sadrži tapentadoltartarat što odgovara 200 mg tapentadola.
Svaka tableta s produljenim oslobađanjem sadrži tapentadoltartarat što odgovara 250 mg tapentadola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem

[25 mg]: svijetlobež, okrugla i bikonveksna tableta s produljenim oslobađanjem, promjera približno 8 mm.

[50 mg]: bijela do gotovo bijela, okrugla i bikonveksna tableta s produljenim oslobađanjem, promjera približno 12 mm.

[100 mg]: svijetložuta, duguljasta i bikonveksna tableta s produljenim oslobađanjem, duljine približno 16 mm i širine približno 7 mm.

[150 mg]: svijetloružičasta, duguljasta i bikonveksna tableta s produljenim oslobađanjem, duljine približno 18 mm i širine približno 7,5 mm.

[200 mg]: svijetlooker, duguljasta i bikonveksna tableta s produljenim oslobađanjem, duljine približno 18 mm i širine približno 7,5 mm.

[250 mg]: crveno smeđa, duguljasta i bikonveksna tableta s produljenim oslobađanjem, duljine približno 21 mm i širine približno 7,5 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Tadomon tablete s produljenim oslobađanjem indicirane su za liječenje jake kronične boli kod odraslih, koja se može adekvatno liječiti samo opioidnim analgeticima.

4.2 Doziranje i način primjene

Režim doziranja treba biti individualiziran sukladno jačini boli koji se liječi, prethodnom iskustvu liječenja i mogućnosti nadziranja bolesnika.
Tadomon tablete s produljenim oslobađanjem trebaju se uzimati dvaput dnevno, približno svakih 12 sati.

Početak terapije

Početak terapije kod bolesnika koji trenutačno ne uzimaju opioidne analgetike
Bolesnici bi trebali započeti liječenje s pojedinačnim dozama od 50 mg tapentadola u obliku tablete s produljenim oslobađanjem koja se primjenjuje dvaput dnevno.

Početak terapije kod bolesnika koji trenutačno uzimaju opioidne analgetike
Kod prelaska s opioida na Tadomon tablete s produljenim oslobađanjem i odabira početne doze, treba uzeti u obzir prirodu prethodnog lijeka, primjenu i srednju dnevnu dozu. Za ovo će možda biti nužne veće početne doze Tadomon tableta s produljenim oslobađanjem za bolesnike koji trenutačno uzimaju opioide u usporedbi s onima koji prije početka liječenja s Tadomon tabletama s produljenim oslobađanjem nisu uzimali opioide.

Titracija i održavanje

Nakon početka liječenja dozu treba individualno titrirati, pod pomnim nadzorom liječnika koji propisuje lijek, do razine koja pruža adekvatnu analgeziju i minimizira nuspojave.
Iskustvo iz kliničkih ispitivanja pokazalo je da režim titriranja u povećanjima od 50 mg tapentadola u obliku tablete s produljenim oslobađanjem dvaput dnevno svaka 3 dana bio prikladan za postizanje odgovarajuće kontrole boli kod većine bolesnika. Tableta s produljenim oslobađanjem od 25 mg tapentadola može se također koristiti za prilagodbu doze kako bi se zadovoljile individualne potrebe bolesnika.

Ukupne dnevne doze Tadomon tableta s produljenim oslobađanjem veće od 500 mg tapentadola još nisu ispitivane i stoga se ne preporučuju.

Prekid liječenja

Simptomi ustezanja mogu nastupiti nakon naglog prekida liječenja tapentadolom (vidjeti dio 4.8).
Kada liječenje bolesnika tapentadolom više nije potrebno, savjetuje se postepeno smanjivati dozu kako bi se spriječili simptomi ustezanja.

Oštećenje bubrega

Kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega, prilagodba doze nije potrebna (vidjeti dio 5.2.)

Tadomon tablete s produljenim oslobađanjem nisu ispitivane u kontroliranim ispitivanjima djelotvornosti u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega, stoga se ne preporučuje primjena kod ove populacije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje jetre

Kod bolesnika s blagim oštećenjem jetre, nije potrebno prilagođavati dozu (vidi dio 5.2.)
Tadomon tablete s produljenim oslobađanjem treba koristiti s oprezom u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre. Liječenje ovih bolesnika treba započeti najnižom dostupnom jačinom, tj. 25 mg tapentadola u obliku tablete s produljenim oslobađanjem, te se ne smije primjenjivati češće od jednom svaka 24 sata. Na početku terapije ne preporučuje se dnevna doza veća 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).
Tadomon tablete s produljenim oslobađanjem nisu ispitivane u bolesnika s teškim oštećenjem jetre, stoga se primjena kod ove populacije ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Stariji bolesnici (osobe u dobi od 65 godina i starije)

Općenito, nije nužna prilagodba doze kod starijih bolesnika. Međutim, budući da je veća vjerojatnost da će stariji bolesnici imati smanjenu funkciju bubrega i jetre, potrebno je paziti na odabir doze kako je preporučeno (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Pedijatrijski bolesnici

Još nije utvrđena sigurnost i djelotvornost Tadomon tableta s produljenim oslobađanjem kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Stoga se Tadomon tablete s produljenim oslobađanjem ne preporučuju za uporabu kod ove populacije.

Način primjene

Tadomon tableta s produljenim oslobađanjem mora se uzimati cijela, ne smije se dijeliti niti žvakati, kako bi se osiguralo da je održan mehanizam produljenog oslobađanja. Tadomon se treba uzimati s dovoljno tekućine. Tadomon se može uzimati s hranom ili bez nje.

Ovojnica (matriks) tablete tapentadola možda se neće u potpunosti probaviti i stoga se može eliminirati i vidjeti u stolici bolesnika. Međutim, ovaj nalaz nema klinički značaj, jer će se djelatna tvar tablete već apsorbirati.

4.3 Kontraindikacije

Tadomon tablete s produljenim oslobađanjem su kontraindicirane

- kod bolesnika s preosjetljivošću na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- u situacijama u kojima su djelatne tvari s djelovanjem agonista mi-opioidnih receptora kontraindicirane, tj. bolesnici sa značajnom respiratornom depresijom (u nenadziranim uvjetima ili odsutnosti opreme za reanimaciju) i bolesnici s akutnom ili teškom bronhijalnom astmom ili hiperkapnijom
- kod svakog bolesnika koji ima ili se sumnja da ima paralitički ileus
- kod 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.

Rizik od istodobne primjene sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili srodne tvari

Istodobna primjena Tadomona i sedativnih lijekova kao što su benzodiazepini ili srodne tvari može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog ovih rizika, istodobno propisivanje s ovim sedativnim lijekovima trebalo bi biti rezervirano za bolesnike za koje alternativne mogućnosti liječenja nisu moguće. Ako se donese odluka da se Tadomon propisuje istodobno sa sedativnim lijekovima, treba razmotriti smanjenje doze jednog ili oba lijeka i trajanje istodobnog liječenja treba biti što kraće.

Bolesnike treba pomno pratiti zbog znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom smislu, snažno se preporuča obavijestiti bolesnike i njihove skrbnike da budu upoznati s ovim simptomima (vidjeti dio 4.5).

Respiratorna depresija

Pri visokim dozama ili kod pacijenata osjetljivih na agoniste mi-opioidnih receptora, Tadomon može izazvati respiratornu depresiju povezanu s dozom. Stoga, Tadomon treba primjenjivati oprezno kod bolesnika s oštećenim respiratornim funkcijama. Treba razmotriti alternativne analgetike agoniste ne-mi-opioidnih receptora i Tadomon treba koristiti samo pod pažljivim liječničkim nadzorom uz najmanju učinkovitu dozu kod takvih bolesnika. Ako se pojavi respiratorna depresija, treba je tretirati kao bilo koju respiratornu depresiju uzrokovanu agonistima mi-opioidnih receptora (vidjeti dio 4.9).

Ozljeda glave i povišeni intrakranijalni tlak

Tadomon se ne smije koristiti kod bolesnika koji bi mogli biti posebno osjetljivi na intrakranijalne učinke zadržavanja ugljikovog dioksida, kao što su oni s dokazima povišenog intrakranijalnog tlaka, poremećene svijesti ili u komi. Analgetici s djelovanjem agonista mi-opioidnih receptora mogu prikriti klinički tijek bolesnika s ozljedom glave. Tadomon treba oprezno primjenjivati kod bolesnika s ozljedom glave i tumorima mozga.

Napadaji

Tadomon nije sustavno procijenjen kod bolesnika s poremećajem obilježenim epileptičkim napadajima, te su takvi bolesnici isključeni iz kliničkih ispitivanja. Međutim, kao i drugi analgetici s djelovanjem mi-opioidnih agonista, Tadomon se treba propisivati oprezno kod bolesnika s anamnezom napadaja ili bilo kojeg stanja u kojem bi bolesnik bio izložen riziku od napadaja. Osim toga, tapentadol može povećati rizik od napadaja kod bolesnika koji uzimaju druge lijekove koji snižavaju prag napadaja (vidjeti dio 4.5).

Oštećenje bubrega

Tadomon nije ispitivan u kontroliranim ispitivanjima djelotvornosti kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega, stoga se ne preporučuje primjena kod ove populacije (vidjeti dio 4.2 i 5.2).

Oštećenje jetre

Ispitanici s blagim i umjerenim oštećenjem jetre pokazali su povećanje sistemske izloženosti za 2 i 4,5 puta, u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre. Tadomon se treba primjenjivati oprezno kod bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (vidjeti 4.2 i 5.2), osobito na početku liječenja. Tadomon nije ispitivan kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre, te stoga se ne preporučuje primjena kod ove populacije (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Primjena kod bolesti gušterače/žučnog trakta

Djelatne tvari s djelovanjem agonista mi-opioidnih receptora mogu uzrokovati spazam Oddijevog sfinktera. Tadomon se treba primjenjivati oprezno kod bolesnika s bolešću žučnih puteva, uključujući akutni pankreatitis.

Poremećaji disanja u vezi sa spavanjem

Opioidi mogu prouzročiti poremećaje disanja u snu, uključujući središnju apneju pri spavanju (engl. *central sleep apnea*, CSA) i hipoksemiju vezanu za spavanje. Uporaba opioida povećava rizik od CSA na način ovisan o dozi. Kod bolesnika koji imaju CSA, razmislite o smanjenju ukupne doze opioida.

Mješoviti opioidni agonisti/antagonisti

Treba biti oprezan kada se Tadomon kombinira s miješanim mi-opioidnim agonistima/antagonistima (poput pentazocina, nalbufina) ili djelomičnim mi-opioidnim agonistima (kao što je buprenorfin). Kod bolesnika koji primaju buprenorfin za liječenje ovisnosti o opioidima, treba razmotriti alternativne mogućnosti liječenja (kao što je privremeni prekid uzimanja buprenorfina) ako je primjena punih mi-agonista (kao što je tapentadol) neophodna u situacijama akutne boli. Pri kombiniranoj uporabi s buprenorfinom, prijavljene su veće potrebe za dozom za pune agoniste mi-receptora i u takvim je okolnostima potrebno pažljivo praćenje nuspojava kao što je respiratorna depresija.

4.5 Interakcija 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 Tadamona sa sedativnim lijekovima kao što su benzodiazepini ili drugi depresori respiratornog ili središnjeg živčanog sustava (SŽS) (drugi opiodi, antitusici ili lijekovi za nadomjesno liječenje, barbiturati, antipsihotici, H₁-antihistaminici, alkohol) povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog učinka depresora na SŽS. Stoga, kada se razmišlja o kombiniranoj terapiji lijeka Tadamon s respiratornim depresorom ili depresorom SŽS, treba razmotriti smanjenje doze jednog ili oba lijeka i ograničiti trajanje istodobne primjene (vidjeti dio 4.4). Istodobna primjena opioda i gabapentinoide (gabapentina i pregabalina) povećava rizik od predoziranja opiodima, respiratorne depresije i smrti.

Miješani opiodni agonisti/antagonisti

Treba biti oprezan kada se Tadamon kombinira s miješanim mi-opioidnim agonistima/antagonistima (poput pentazocina, nalbufina) ili djelomičnim mi-opioidnim agonistima (kao što je buprenorfin) (vidjeti i dio 4.4).

Tadamon može izazvati konvulzije i povećati mogućnost da selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina-noradrenalina (SNRI), triciklički antidepresivi, antipsihotici i drugi lijekovi koji snižavaju prag napadaja mogu prouzročiti konvulzije.

Prijavljeni su serotoninski sindrom u vremenskoj vezi s terapijskom primjenom tapentadola kombiniranog sa serotoninergičkim lijekovima kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina-noradrenalina (SNRI) i triciklički antidepresivi.

Serotoninski sindrom je vjerojatan kada se primijeti jedno od sljedećeg:

- spontani klonus
- inducibilni ili očni klonus s uznemirenošću ili dijaforezom
- tremor i hiperrefleksija
- hipertenzija i tjelesna temperatura > 38°C i inducibilni očni klonus.

Prestanak uzimanja serotoninergičkih lijekova obično dovodi do brzog poboljšanja stanja. Liječenje ovisi od prirode i ozbiljnosti simptoma.

Glavni put eliminacije tapentadola je konjugacija s glukuronskom kiselinom koja je posredovana preko uridin difosfat transferaze (UGT), uglavnom izoforma UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7. Dakle, istodobna primjena s jakim inhibitorima ovih izoenzima (npr. ketokonazol, flukonazol, meklofenamatna kiselina) može dovesti do povećane sistemske izloženosti tapentadolu (vidjeti dio 5.2).

Kod bolesnika na liječenju tapentadolom, potrebno je biti na oprezu ako istodobna primjena lijekova koji induciraju jake enzime (npr. rifampicin, fenobarbital, gospina trava (*hypericum perforatum*)) počne ili prestane, jer to može dovesti do smanjene djelotvornosti ili rizika od nuspojava.

Liječenje Tadamonom treba izbjegavati kod bolesnika koji primaju inhibitore monoamin oksidaze (MAO) ili koji su ih uzimali u posljednjih 14 dana zbog mogućih aditivnih učinaka na sinaptičke koncentracije noradrenalina koji mogu dovesti do štetnih kardiovaskularnih događaja, kao što je hipertenzivna kriza (vidjeti dio 4.4)

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni tapentadola u trudnica su ograničeni.

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogene učinke. Međutim, uočeni su odgođeni razvoj i embriotoksičnost pri dozama koje su rezultirale pretjeranom farmakologijom (učinci na SŽS povezani s mi-opioidima kod doziranja iznad terapijskog raspona). Učinci na postnatalni razvoj već su uočeni

kod majčinskog NOAEL-a (eng. *no observed adverse effect level (NOAEL)* - razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci) (vidjeti dio 5.3).

Tadomon se smije koristiti tijekom trudnoće samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik po fetus.

Trudovi i porod

Učinak tapentadola na trudove i porod kod ljudi nije poznat. Tadomon se ne preporuča za primjenu kod žena tijekom i neposredno prije trudova i poroda. Zbog aktivnosti tapentadola, agonista miopioidnih receptora, treba pratiti novorođenčad čije su majke uzimale tapentadol zbog respiratorne depresije.

Dojenje

Nema podataka o izlučivanju tapentadola u majčino mlijeko. Iz ispitivanja provedenog na mladuncima štakora koju su dojile ženke koje su primale tapentadol, zaključeno je da se tapentadol izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Stoga se ne može isključiti rizik po dojenče. Tadomon se ne smije koristiti tijekom dojenja.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku Tadomona na plodnost ljudi. U ispitivanju plodnosti i ranog embrionalnog razvoja, nisu uočeni učinci na reproduktivne parametre kod mužjaka ili ženki štakora (vidjeti dio 5.3)

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tadomon može imati veliki utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog činjenice da može štetno djelovati na funkcije središnjeg živčanog sustava (vidjeti dio 4.8). To se može očekivati posebno na početku liječenja, pri svakoj promjeni doze, kao i u vezi s primjenom alkohola ili lijekova za smirenje (vidjeti dio 4.4). Bolesnike treba upozoriti je li dopuštena vožnja ili rukovanje strojevima.

4.8 Nuspojave

Nuspojave na lijek koje su iskusili pacijenti u placebo kontroliranim ispitivanjima provedenim s tapentadolom bile su pretežno blage i umjerene jačine. Najčešće nuspojave lijeka bile su u gastrointestinalnom i središnjem živčanom sustavu (mučnina, omaglica, zatvor, glavobolja i somnolencija).

U tablici u nastavku navedene su nuspojave lijeka koje su identificirane u kliničkim ispitivanjima provedenih s lijekovima tapentadola s produljenim oslobađanjem. Navedene su prema klasi organskog sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane kao vrlo česte ($\geq 1/10$); česte ($\geq 1/100$, $< 1/10$); manje česte ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rijetke ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); vrlo rijetke ($< 1/10\ 000$), nepoznate (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

NUSPOJAVE					
Organski sustav	Učestalost				
	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivost na lijek*		
Poremećaji metabolizma i prehrane		Smanjen apetit	Gubitak težine		
Psihijatrijski poremećaji		Anksioznost, depresivno	Dezorijentiranost, konfuzno stanje,	Ovisnost o drogama,	Delirij**

		raspoloženje, poremećaj spavanja, nervoza, nemir	uznemirenost, poremećaji percepcije, neuobičajeni snovi, euforično raspoloženje	abnormalno razmišljanje	
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica, somnolencija, glavobolja	Poremećaj pažnje, tremor, nevoljne kontrakcije mišića	Smanjena razina svijesti, oštećenje pamćenja, oštećena mentalna funkcija, sinkopa, sedacija, poremećaj ravnoteže, dizartrija, hipoestezija, parestezija	Konvulzije, presinkopa, nenormalna koordinacija	
Poremećaji oka			Vizualni poremećaj		
Srčani poremećaji			Povećana srčana frekvencija, Smanjena srčana frekvencija, palpitacije		
Krvožilni poremećaji		Navale crvenila	Snižen krvni tlak		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Dispneja		Respiratorna depresija	
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina, konstipacija	Povraćanje, dijareja, dispepsija	Nelagoda u trbuhu	Oslabljeno 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,	Sindrom ustezanja lijeka, nenormalan osjećaj, razdražljivost	Osjećaj pijanosti, osjećaj opuštenosti	

		suhoća sluznice, edem			
--	--	-----------------------------	--	--	--

* Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su rijetki događaji angioedema, anafilaksije i anafilaktičkog šoka.

** Slučajevi delirija nakon stavljanja lijeka u promet uočeni su kod bolesnika s dodatnim čimbenicima rizika kao što su rak i starija dob.

Klinička ispitivanja provedena s tabletama tapendola s produljenim oslobađanjem s izloženošću bolesnika do 1 godine pokazala su malo dokaza o simptomima ustezanja nakon naglog prekida i, kada su se pojavili bili su općenito klasificirani kao blagi. Ipak, liječnici bi trebali paziti na simptome ustezanja (vidjeti dio 4.2) i ako se pojave sukladno tome liječiti pacijente.

Poznato je da je rizik od suicidalnih misli i počinjenih samoubojstava veći kod pacijenata koji pate od kronične boli. Osim toga, stvari s izraženim utjecajem na monoaminergički sustav povezane su s povećanim rizikom od suicidalnosti kod bolesnika koji pate od depresije, osobito na početku liječenja. Za tapentadol podaci iz kliničkih ispitivanja i izvješća nakon stavljanja lijeka u promet ne pružaju dokaze o povećanom riziku.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja nakon 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 putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.*

4.9 Predoziranje

Simptomi

Iskustvo ljudi s predoziranje tapentadolom vrlo je ograničeno. Neklinički podaci upućuju na to da se nakon intoksikacije tapentadolom mogu očekivati simptomi slični onima kod drugih analgetika centralnog djelovanja s agonističkim djelovanjem na mi-opioidne receptore. U načelu, ti simptomi uključuju, obzirom na kliničko okruženje, posebno miozu, povraćanje, kardiovaskularni kolaps, poremećaje svijesti do kome, konvulzije i respiratornu depresiju do respiratornog zastoja.

Zbrinjavanje

Zbrinjavanje predoziranja treba biti usmjereno na liječenje simptoma mi-opioidnog agonizma. Primarnu pozornost treba posvetiti ponovnom uspostavljanju prohodnosti dišnih putova i uspostavljanju potpomognute ili kontrolirane ventilacije kada se sumnja na predoziranje tapentadolom. Čisti antagonisti opioidnih receptora kao što je nalokson specifični su antidoti za respiratornu depresiju koja je posljedica predoziranja opioidima. Respiratorna depresija nakon predoziranja može trajati dulje od trajanja djelovanja antagonista opioidnih receptora. Primjena antagonista opioidnih receptora nije zamjena za kontinuirano praćenje dišnih puteva, disanja i cirkulacije nakon predoziranja opioidima. Ako je odgovor na antagoniste opioidnih receptora suboptimalan ili je samo kratak po prirodi, treba primijeniti dodatnu dozu antagonista (npr. naloksona) prema uputama proizvođača lijeka.

Može se razmotriti gastrointestinalna dekontaminacija kako bi se eliminirala neapsorbirana djelatna tvar. Dekontaminacija probavnog sustava aktivnim ugljenom ili ispiranjem želuca može se razmotriti unutar 2 sata nakon uzimanja. Prije pokušaja dekontaminacije gastrointestinalnog trakta, treba paziti da se osiguraju dišni putevi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: analgetici; opioidi; drugi opioidi
ATC kod: N02AX06

Tapentadol je jak analgetik s osobinama μ -agonističkog opioida i dodatnim svojstvima inhibicije ponovne pohrane noradrenalina. Tapentadol ispoljava svoje analgetske učinke izravno bez farmakološki aktivnog metabolita.

Učinci na kardiovaskularni sustav: u temeljitom ispitivanju QT-a na ljudima nije prikazan učinak višestrukih terapijskih i supratherapijskih doza tapentadola na QT interval. Slično tomu, tapentadol nije imao relevantan učinak na druge EKG parametre (srčana frekvencija, PR interval, trajanje QRS-a, morfologiju T-vala ili U-vala).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka s tapentadol tabletama s produljenim oslobađanjem u svim podskupinama pedijatrijske populacije s jakom kroničnom boli.

Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

Podaci nakon stavljanja lijeka u promet

Provedene su dvije studije nakon stavljanja lijeka u promet koje su se bavile praktičnom primjenom tapentadola.

Djelotvornost tapentadol tableta s produljenim oslobađanjem potvrđena je u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju paralelnih skupina s pacijentima koji pate od križobolje s neuropatskom komponentom (KF5503/58). Smanjenje prosječnog intenziteta boli bilo je slično u skupini liječenoj tapentadolom i usporednoj liječenoj skupini, tj. koja je primala kombinaciju tapentadol tableta s produljenim oslobađanjem i pregabalin tableta s trenutnim oslobađanjem.

U otvorenom, multicentričnom, randomiziranom ispitivanju s pacijentima koji imaju tešku kroničnu križobolju s neuropatskom komponentom (KF5503/60), tapentadol tablete s produljenim oslobađanjem bile su povezane sa značajnim smanjenjem prosječnog intenziteta boli.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Prosječna apsolutna bioraspoloživost nakon primjene jedne doze (natašte) tapentadola iznosi približno 32% zbog ekstenzivnog metabolizma prvog prolaska. Maksimalne serumske koncentracije tapentadola opažene su između 3 i 6 sata nakon primjene tableta s produljenim oslobađanjem.

Nakon primjene tableta s produljenim oslobađanjem u rasponu terapijskih doza uočeno je povećanje AUC proporcionalno dozi (najvažniji parametar izloženosti za formulacije s produljenim oslobađanjem).

Ispitivanje višestrukih doza s doziranjem dvaput dnevno primjenom tapentadola od 86 mg i 172 mg primijenjenih u obliku tableta s produljenim oslobađanjem pokazalo je omjer akumulacije od oko 1,5 za ishodišnu djelatnu tvar koji je prvenstveno određen intervalom doziranja i prividnim poluvijekom tapentadola.

Učinak hrane

AUC i C_{max} povećali su se za 8% odnosno 18%, kada su tablete s produljenim oslobađanjem primijenjene nakon doručka s visokim udjelom masti i kalorija. Procijenjeno je da je ovo bez kliničke važnosti jer spada u normalnu međusubjektivnu varijabilnost PK parametara tapentadola. Tadomon tablete s produljenim oslobađanjem mogu se davati sa ili bez hrane.

Distribucija

Tapentadol je široko rasprostranjen po cijelom tijelu. Nakon intravenske primjene, volumen distribucije (V_z) za tapentadol je 540 +/- 98 l. Vežanje na proteine u serumu je nisko i iznosi oko 20%.

Metabolizam

Kod ljudi metabolizam je tapentadola opsežan. Metabolizira se oko 97% ishodišnog spoja. Glavni put metabolizma tapentadola je konjugacija s glukuronskom kiselinom da bi se stvorili glukuronidi. Nakon oralne primjene približno 70% doze izlučuje se urinom u obliku konjugiranih oblika (55%

glukuronida i 15% sulfata tapentadola). Uridin difosfat glukuronil transferaza (UGT) primarni je enzim uključen u glukuronidaciju (uglavnom izoforme UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7). Ukupno 3% djelatne tvari izlučuje se urinom kao nepromijenjena djelatna tvar. Tapentadol se dodatno metabolizira u N-desmetil tapentadol (13%) pomoću CYP2C9 i CYP2C19 i u hidroksi tapentadol (2%) putem CYP2D6, koji se dalje metaboliziraju konjugacijom. Stoga je metabolizam djelatne tvari posredovan sustavom citokroma P450 manje važan od konjugacije faze 2. Nijedan od metabolita ne doprinosi analgetskom djelovanju.

Eliminacija

Tapentadol i njegovi metaboliti izlučuju se gotovo isključivo (99%) putem bubrega. Krajnji poluvijek u prosjeku iznosi 5-6 sati nakon oralne primjene. Ukupni klirens je 1530 +/- 177 ml/min.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Prosječna izloženost (AUC) tapentadolu bila je slična u ispitivanju kod starijih ispitanika (65-78 godina) u usporedbi s mladim odraslim osobama (19-43 godine starosti), sa 16% nižim srednjim C_{max} uočenim kod skupine starijih ispitanika u usporedbi s mladim odraslim ispitanicima.

Oštećenje bubrega

AUC i C_{max} tapentadola bili su usporedivi u ispitanika s različitim stupnjevima bubrežne funkcije (od normalne do teško oštećene). Nasuprot tome, uočeno je povećanje izloženosti (AUC) tapentadol-O-glukuronidu s povećanjem stupnja oštećenja bubrega. AUC tapentadol-O-glukuronida kod ispitanika s blagim oštećenjem bubrega je 1,5 puta veći, umjerenim oštećenjem bubrega 2,5 puta veći i teškim oštećenjem bubrega 5,5 puta veći u usporedbi s normalnom funkcijom bubrega.

Oštećenje jetre

Primjena tapentadola rezultirala je većom izloženošću i serumskim razinama tapentadola kod ispitanika s oštećenom funkcijom jetre u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre. Omjer farmakokinetičkih parametara tapentadola za skupine s blagim i umjerenim oštećenjem jetre u usporedbi sa skupinom s normalnom funkcijom jetre bio je 1,7 odnosno 4,2 za AUC; 1,4 i 2,5 za C_{max} te 1.2 i 1.4 za $t_{1/2}$. Stopa formiranja tapentadol-O-glukuronida bila je niža kod ispitanika s povećanim oštećenjem jetre.

Farmakokinetičke interakcije

Tapentadol se uglavnom metabolizira fazom 2, glukuronidacijom, a samo mala količina se metabolizira oksidativnim putevima faze 1.

Budući da je glukuronidacija sustav visokog kapaciteta/niskog afiniteta, koji nije lako zasićen čak ni u bolesti, i kako su terapijske koncentracije djelatnih tvari općenito znatno ispod koncentracija potrebnih za potencijalnu inhibiciju glukuronidacije, malo je vjerojatno da će se dogoditi neke klinički značajne interakcije uzrokovane metabolizmom faze 2. U nizu ispitivanja interakcija lijek-lijek primjenom paracetamola, naproksena, acetilsalicilatne kiseline i probenecida, istražen je mogući utjecaj ovih djelatnih tvari na glukuronidaciju tapentadola. Kada su za ispitivanja interakcija korištene djelatne tvari naproksen (500 mg dva puta dnevno tijekom 2 dana) i probenecid (500 mg dvaput dnevno tijekom 2 dana) došlo je do porasta AUC tapentadola za 17%, odnosno 57%. Sveukupno, u ovim ispitivanjima nisu primijećeni klinički značajni učinci na serumske koncentracije tapentadola.

Nadalje, provedena su ispitivanja interakcije tapentadola s metoklopramidom i omeprazolom kako bi se ispitao mogući utjecaj ovih djelatnih tvari na apsorpciju tapentadola. Ova ispitivanja također nisu pokazala nikakve klinički značajne učinke na koncentracije tapentadola u serumu.

In vitro studije nisu otkrile nikakav potencijal tapentadola da inhibira niti inducira enzime citokroma P450. Stoga je malo vjerojatno da će doći do klinički značajnih interakcija posredovanih sustavom citokroma P450.

Vežanje tapentadola na proteine plazme je nisko (približno 20%). Stoga je mala vjerojatnost da će doći do farmakokinetičkih interakcija lijek-lijek istiskivanjem s mjesta vezanja na proteinima.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Tapentadol nije bio genotoksičan u bakterijama u Amesovom testu. U *in vitro* testu kromosomske aberacije uočeni su dvosmisleni nalazi, ali kada je test ponovljen, rezultati su bili jasno negativni. Tapentadol nije bio genotoksičan *in vivo*, koristeći dvije mjere ishoda kromosomske aberacije i neplanirane sinteze DNA, kada je ispitivan do najveće podnošljive doze. Dugotrajne studije na životinjama nisu identificirale potencijalni karcinogeni rizik relevantan za ljude.

Tapentadol nije utjecao na plodnost mužjaka ili ženki u štakora, ali je kod visokih doza smanjeno *in utero* preživljavanje. Nije poznato je li to posredovano preko mužjaka ili ženke. Tapentadol nije pokazao teratogene učinke kod štakora i kunića nakon intravenske i supkutane izloženosti; međutim, uočeni su odgođeni razvoj i embriotoksičnost nakon primjene doza što je rezultiralo pretjeranom farmakologijom (učinci na SŽS povezani uz mi-opioidne receptore kod doziranja iznad terapijskog raspona). Nakon intravenskog doziranja štakora uočeno je smanjenje *in utero* preživljavanja. Kod štakora tapentadol je prouzročio povećanu smrtnost mladunaca F1 koji su bili izravno izloženi putem mlijeka između 1. i 4. dana nakon okota već u dozama koje nisu izazivale toksičnost kod majke. Nije bilo učinaka na neurobihevioralne parametre.

Izlučivanje u majčino mlijeko ispitano je kod mladunaca štakora koje su dojile ženke koje su primale doze tapentadola. Mladunci su ovisno o dozi bili izloženi tapentadolu i tapentadol O-glukuronidu. Zaključeno je da se tapentadol izlučuje u mlijeko.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tableta, sve jačine:

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

Ovojnica tablete, 25 mg i 250 mg:

hipromeloza (E464)
polidekstroza (E1200)
titanijev dioksid (E171)
maltodekstrin
trigliceridi, srednje duljine lanca
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crni (E172)
željezov oksid, crveni (E172).

Ovojnica tablete, 50 mg:

hipromeloza (E464)
polidekstroza (E1200)
titanijev dioksid (E171)
maltodekstrin
trigliceridi, srednje duljine lanca.

Ovojnica tablete, 100 mg:

hipromeloza (E464)
polidekstroza (E1200)
titanijev dioksid (E171)
maltodekstrin
trigliceridi, srednje duljine lanca
željezov oksid, žuti (E172).

Ovojnica tablete, 150 mg i 200 mg:

hipromeloza (E464)

polidekstroza (E1200)

titanijev dioksid (E171)

maltodekstrin

trigliceridi, srednje duljine lanca

željezov oksid, žuti (E172)

željezov oksid, crveni (E172).

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

PVC/PVdC/PVC//Alu blister koji sadrži 7, 28, 30, 60 i 100 tableta s produljenim oslobađanjem.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

G.L. Pharma GmbH,
Schlossplatz 1, Lannach,
8502 Steiermark,
Austrija

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

Tadomon 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-427382092

Tadomon 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-266494903

Tadomon 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-723143267

Tadomon 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-369735143

Tadomon 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-697158617

Tadomon 250 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-239998607

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

07. srpnja 2022./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

22. ožujka 2024.