

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tadomon, 25 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Tadomon, 50 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Tadomon, 100 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Tadomon, 150 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Tadomon, 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Tadomon, 250 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera tapentadolu winian w ilości odpowiadającej 25 mg tapentadolu.
Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera tapentadolu winian w ilości odpowiadającej 50 mg tapentadolu.
Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera tapentadolu winian w ilości odpowiadającej 100 mg tapentadolu.
Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera tapentadolu winian w ilości odpowiadającej 150 mg tapentadolu.
Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera tapentadolu winian w ilości odpowiadającej 200 mg tapentadolu.
Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera tapentadolu winian w ilości odpowiadającej 250 mg tapentadolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

[25 mg]: bladobeżowa, okrągła, dwuwypukła tabletka o przedłużonym uwalnianiu, o średnicy około 8 mm.

[50 mg]: biała lub biaława, okrągła, dwuwypukła tabletka o przedłużonym uwalnianiu, o średnicy około 12 mm.

[100 mg]: bladożółta, podłużna i dwuwypukła tabletka o przedłużonym uwalnianiu, o długości około 16 mm i szerokości około 7 mm.

[150 mg]: bladoróżowa, podłużna i dwuwypukła tabletka o przedłużonym uwalnianiu, o długości około 18 mm i szerokości około 7,5 mm.

[200 mg]: jasna żółto-brązowa, podłużna i dwuwypukła tabletka o przedłużonym uwalnianiu, o długości około 18 mm i szerokości około 7,5 mm.

[250 mg]: czerwono-brązowa, podłużna i dwuwypukła tabletka o przedłużonym uwalnianiu, o długości około 21 mm i szerokości około 7,5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek Tadomon jest wskazany w leczeniu silnego bólu przewlekłego u dorosłych, który może być skutecznie opanowany jedynie za pomocą opioidowych leków przeciwbólowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Schemat dawkowania powinien być zindywidualizowany dla danego pacjenta w zależności od nasilenia leczonego bólu, dotychczasowego doświadczenia w leczeniu oraz możliwości monitorowania pacjenta.

Tadomon powinien być stosowany dwa razy na dobę, w przybliżeniu co 12 godzin.

Rozpoczęcie leczenia

Rozpoczęcie leczenia u pacjentów, którzy obecnie nie przyjmują opioidowych leków przeciwbólowych

Pacjenci powinni rozpocząć leczenie od pojedynczych dawek 50 mg tapentadolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, podawanych dwa razy na dobę.

Rozpoczęcie leczenia u pacjentów aktualnie przyjmujących opioidowe leki przeciwbólowe

Podczas zmiany z leków opioidowych na Tadomon i wyboru dawki początkowej należy wziąć pod uwagę rodzaj poprzedniego produktu leczniczego, sposób podawania i średnią dawkę dobową. Może to wymagać zastosowania większych dawek początkowych leku Tadomon u pacjentów przyjmujących obecnie opioidy w porównaniu z pacjentami, którzy nie przyjmowali opioidów przed rozpoczęciem leczenia produktem Tadomon.

Dobieranie dawki i jej utrzymywanie

Po rozpoczęciu terapii, dawkowanie powinno być dostosowywane indywidualnie do poziomu, który zapewnia właściwy efekt analgetyczny i minimalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych przy ścisłej kontroli ze strony lekarza.

Doświadczenie wynikające z badań klinicznych wykazało, że schemat dawkowania przy zwiększaniu po 50 mg tapentadolu w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu stosowanej dwa razy na dobę co 3 dni było właściwe do osiągnięcia adekwatnego łagodzenia bólu u większości pacjentów.

Stosowanie całkowitej dawki dobowej produktu większej niż 500 mg tapentadolu nie zostało jeszcze zbadane i dlatego nie jest zalecane.

Przerwanie leczenia

Po nagłym przerwaniu stosowania tapentadolu mogą wystąpić objawy odstawienne (patrz punkt 4.8). Jeśli pacjent nie wymaga już leczenia tapentadolem, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki, aby zapobiec wystąpieniu objawów odstawienych.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagana zmiana dawkowania (patrz punkt 5.2).

Nie badano skuteczności leku Tadomon w grupie kontrolnej pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagana zmiana dawkowania (patrz punkt 5.2).

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność w stosowaniu leku Tadomon. Leczenie u tych pacjentów należy rozpoczynać od najmniejszej dostępnej dawki, tj. 50 mg tapentadolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, i nie podawać jej częściej niż raz na 24 godziny. W momencie rozpoczynania leczenia nie zaleca się stosowania dawki dobowej większej niż 50 mg tapentadolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Dalsze leczenie powinno podtrzymywać działanie przeciwbólowe z akceptowalną tolerancją (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Nie badano stosowania leku Tadomon u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (osoby w wieku 65 lat i starsze)

Ogólnie rzecz biorąc, dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku nie jest wymagane. Jednakże, ponieważ u pacjentów w podeszłym wieku częściej występuje zmniejszona czynność nerek i wątroby, należy zachować ostrożność podczas dobierania dawki zgodnie z zaleceniami (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku Tadomon u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dlatego nie zaleca się stosowania leku Tadomon w tej grupie pacjentów.

Sposób podawania

Aby zapewnić zachowanie mechanizmu przedłużonego uwalniania, tabletki Tadomon należy przyjmować w całości, nie dzielić ich ani nie żuć. Należy je popić odpowiednią ilością płynu. Lek Tadomon może być przyjmowany z pokarmem lub niezależnie od posiłków.

Otoczka (matryca) tabletki tapentadolu może nie zostać całkowicie strawiona i dlatego może zostać wyeliminowana i być widoczna w stolcu pacjenta. Nie ma to jednak znaczenia klinicznego, ponieważ substancja czynna zawarta w tabletkce została już wchłonięta.

4.3 Przeciwwskazania

Lek Tadomon jest przeciwwskazany

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- w sytuacjach, w których przeciwwskazane są leki z grupy agonistów receptora opioidowego μ , np. u pacjentów z istotną depresją oddechową (w pomieszczeniach pozbawionych nadzoru medycznego lub przy braku sprzętu resuscytacyjnego) oraz u pacjentów z ostrą lub ciężką astmą oskrzelową lub hiperkapią
- u pacjentów, u których występuje lub podejrzewa się występowanie paralitycznej niedrożności jelit
- u pacjentów w stanie ostrego zatrucia alkoholem, lekami nasennymi, działającymi ośrodkowo lekami przeciwbólowymi lub substancjami psychotropowymi (patrz punkt 4.5)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tolerancja i zaburzenia związane ze stosowaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie)

Podczas wielokrotnego podawania opioidów może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie fizyczne i psychiczne oraz zaburzenia związane ze stosowaniem opioidów (OUD, ang. opioid use disorder). Nadużycie lub świadome niewłaściwe użycie opioidów może spowodować przedawkowanie i (lub) zgon. Ryzyko rozwoju OUD jest zwiększone u pacjentów, u których w wywiadzie lub w rodzinie (rodzice lub rodzeństwo) stwierdzono zaburzenia związane z używaniem substancji (w tym zaburzenia spowodowane używaniem alkoholu), u pacjentów aktualnie używających tytoniu lub u pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie (np. ciężkie zaburzenie depresyjne, zaburzenia lękowe i zaburzenia osobowości).

Konieczna będzie obserwacja, czy u pacjenta nie występują objawy zachowań związanych z poszukiwaniem produktu leczniczego (np. zbyt wczesne zgłaszanie się po nowy zapas leku). Obejmuje to przegląd stosowanych równocześnie opioidów i leków psychoaktywnych (takich jak pochodne benzodiazepiny). U pacjentów z

przedmiotowymi i podmiotowymi objawami OUD należy rozważyć konsultację ze specjalistą ds. uzależnień.

Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem środków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub substancje pokrewne

Jednoczesne stosowanie leku Tadomon i środków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub substancje pokrewne, może powodować sedację, depresję oddechową, śpiączkę i zgon. Ze względu na takie zagrożenia, jednoczesne przepisywanie takich środków uspokajających powinno być zarezerwowane dla pacjentów, u których alternatywne metody leczenia nie są możliwe. Jeśli zostanie podjęta decyzja o jednoczesnym przepisaniu leku Tadomon ze środkami uspokajającymi, należy rozważyć zmniejszenie dawki jednego lub obu środków, a czas trwania jednoczesnego leczenia powinien być jak najkrótszy.

Należy uważnie obserwować stan pacjentów pod kątem oznak i objawów depresji oddechowej i sedacji. W związku z tym zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów, aby byli świadomi tych objawów (patrz punkt 4.5).

Depresja oddechowa

Podczas stosowania dużych dawek lub u pacjentów wrażliwych na działanie leków z grupy agonistów receptora opioidowego μ , lek Tadomon może powodować zależną od dawki depresję oddechową. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Tadomon u pacjentów z zaburzoną czynnością układu oddechowego. Należy rozważyć zastosowanie alternatywnego, przeciwbólowego agonisty receptora opioidowego μ , a lek Tadomon należy zastosować u takich pacjentów wyłącznie pod ścisłym nadzorem medycznym w możliwie najmniejszej, skutecznej dawce. W razie wystąpienia depresji oddechowej, powinna być ona leczona jak każda depresja, wywołana przez agonistę receptora opioidowego μ (patrz punkt 4.9).

Urazy głowy i zwiększone ciśnienie wewnątrzczaszkowe

Lek Tadomon nie powinien być stosowany u pacjentów szczególnie wrażliwych na wewnątrzczaszkowy efekt retencji dwutlenku węgla, takich jak pacjenci z objawami zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego, zaburzeniami świadomości lub śpiączką. Leki przeciwbólowe z grupy agonistów receptora opioidowego μ mogą przysłaniać obraz kliniczny u pacjentów po urazie głowy. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Tadomon u pacjentów po urazie głowy i z guzami mózgu.

Drgawki

Nie oceniano systematycznie leku Tadomon u pacjentów z napadami drgawek, ponieważ pacjentów tych wykluczano z badań klinicznych. Jednakże, tak jak w przypadku innych leków z grupy agonistów receptora opioidowego μ , lek Tadomon należy przepisywać z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami napadowymi w wywiadzie lub w jakimkolwiek stanie, który narażałby pacjenta na ryzyko wystąpienia napadów. Ponadto, tapentadol może zwiększać ryzyko wystąpienia napadów u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano skuteczności leku Tadomon w grupie kontrolnej pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stwierdzono odpowiednio 2-krotny i 4,5 krotny wzrost ekspozycji ogólnoustrojowej w porównaniu do osób z prawidłową czynnością wątroby. Należy zachować ostrożność w stosowaniu leku Tadomon u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby umiarkowanego stopnia (patrz punkty 4.2 i 5.2). Nie badano skuteczności leku Tadomon u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Stosowanie w chorobach trzustki i (lub) dróg żółciowych

Substancje czynne z grupy agonistów receptora opioidowego μ mogą powodować skurcz zwieracza Oddiego. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Tadomon u pacjentów z chorobami dróg żółciowych, w tym z ostrym zapaleniem trzustki.

Zaburzenia oddychania w czasie snu

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania w czasie snu, w tym centralny bezdech senny (CBS) oraz niedotlenienie podczas snu. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko wystąpienia CSA w sposób zależny od dawki. U pacjentów, u których występuje CSA, należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki opioidów.

Leki o mieszanych właściwościach z grupy agonistów i antagonistów receptorów opioidowych

Należy zachować ostrożność podczas łączenia leku Tadomon z produktami leczniczymi o mieszanych właściwościach agonistycznych i antagonistycznych w stosunku do receptorów opioidowych μ (jak pentazocyna, nalbufina) lub częściowymi agonistami receptora opioidowego μ (jak buprenorfina). U pacjentów przyjmujących buprenorfinę w leczeniu uzależnienia od opioidów, należy rozważyć alternatywne metody leczenia (np. czasowe odstawienie buprenorfiny), jeśli zastosowanie pełnego agonisty receptora opioidowego μ (jak tapentadol) staje się konieczne w przypadku wystąpienia ostrego bólu. Donoszono, że w przypadku jednoczesnego zastosowania pełnego agonisty receptora opioidowego μ z buprenorfiną zachodzi konieczność użycia większej dawki pełnego agonisty oraz ciągłej kontroli pacjenta w kierunku wystąpienia działań niepożądanych, takich jak depresja oddechowa.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze o działaniu ośrodkowym [leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (OUN)], w tym alkohol i leki narkotyczne hamujące czynność OUN

Jednoczesne stosowanie leku Tadomon z lekami uspokajającymi, takimi jak benzodiazepiny lub innymi lekami działającymi depresyjnie na układ oddechowy lub OUN (inne opioidy, leki przeciwkaszlowe lub leczenie substytucyjne, barbiturany, leki przeciwpyschotyczne, leki przeciwhistaminowe H_1 , alkohol) zwiększa ryzyko sedacji, działania depresyjnego na układ oddechowy, śpiączki i śmierci ze względu na dodatkowe działanie depresyjne na OUN. W związku z tym, jeśli rozważa się leczenie polegające na połączeniu leku Tadomon z produktem leczniczym o działaniu depresyjnym na układ oddechowy lub OUN, należy rozważyć obniżenie dawki jednego lub obu środków oraz ograniczyć czas jednoczesnego stosowania produktów (patrz punkt 4.4). Jednoczesne stosowanie opioidów i gabapentynoidów (gabapentyna i pregabalina) zwiększa ryzyko przedawkowania opioidów, depresji oddechowej i zgonu.

Leki o mieszanych właściwościach agonistycznych i antagonistycznych w stosunku do receptorów opioidowych

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania leku Tadomon z produktami leczniczymi o mieszanych właściwościach agonistycznych i antagonistycznych w stosunku do receptorów opioidowych μ (jak pentazocyna, nalbufina) lub częściowymi agonistami receptora opioidowego μ (jak buprenorfina) (patrz także punkt 4.4).

Lek Tadomon może wywoływać drgawki i zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia drgawek po zastosowaniu selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwpyschotycznych i innych produktów leczniczych obniżających próg drgawkowy.

Istnieją doniesienia o występowaniu zespołu serotoninowego w związku czasowym z terapeutycznym stosowaniem tapentadolu w skojarzeniu z produktami leczniczymi o działaniu

serotonergicznym, takimi jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne.

Można stwierdzić zespół serotoninowy, gdy obserwuje się jedną z poniższych sytuacji:

- spontaniczny klonus
- indukowany lub oczny klonus z pobudzeniem lub obrzękiem
- drżenie i hiperrefleksja
- hipertonia i temperatura ciała $> 38^{\circ}\text{C}$ oraz indukowalny klonus oczny.

Odstawienie produktów leczniczych o działaniu serotonergicznym zwykle powoduje szybką poprawę. Leczenie zależy od rodzaju i nasilenia objawów.

Główną drogą eliminacji tapentadolu jest sprzęganie z kwasem glukuronowym za pośrednictwem transferazy difosforanu urydyny (UGT), głównie jej izoform UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7. Z tego powodu jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów tych izoenzymów (np. ketokonazolu, flukonazolu, kwasu meklofenamowego) może prowadzić do zwiększonego ogólnoustrojowego narażenia na działanie tapentadolu (patrz punkt 5.2).

U pacjentów leczonych tapentadolem należy zachować ostrożność w przypadku rozpoczęcia lub zakończenia jednoczesnego podawania leków silnie indukujących enzymy (np. ryfampicyna, fenobarbital, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)), podczas rozpoczynania lub kończenia ich przyjmowania, ponieważ może to prowadzić odpowiednio do zmniejszenia skuteczności tapentadolu lub ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

Należy unikać stosowania leku Tadamon u pacjentów, którzy przyjmują inhibitory monoaminooksydazy (MAO) lub przyjmowali je w ciągu ostatnich 14 dni, ze względu na potencjalny addytywny wpływ na synaptyczne stężenie noradrenaliny, co może powodować niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe, takie jak przełom nadciśnieniowy (patrz punkt 4.4)

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ilość danych dotyczących stosowania leku przez kobiety w ciąży jest bardzo ograniczona. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego. Jednakże obserwowano opóźnienie rozwoju i działanie embriotoksyczne podczas stosowania dawek powodujących wystąpienie nasilonego działania farmakodynamicznego (skutkujące objawami ze strony OUN związanymi z aktywnością receptora opioidowego μ , po zastosowaniu dawek większych niż z zakresu terapeutycznego). Wpływ na rozwój pourodzeniowy obserwowano podczas stosowania u matki dawki na poziomie niewywołującym dających się zaobserwować działań niepożądanych (ang. No Observable Adverse Effect Level-NOAEL) (patrz punkt 5.3).

Lek Tadamon powinien być stosowany w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści uzasadniają potencjalne ryzyko dla płodu.

Poród

Wpływ tapentadolu na przebieg porodu u kobiet nie jest znany. Nie zaleca się stosowania leku Tadamon u kobiet podczas porodu i bezpośrednio przed porodem. Ze względu na agonistyczne działanie tapentadolu na receptory μ -opiodowe, noworodki, których matki przyjmowały tapentadol, powinny być monitorowane pod kątem depresji oddechowej.

Karmienie piersią

Brak informacji na temat wydzielania tapentadolu do mleka kobiet. Z badania w grupie osesków szczyrzych ssących mleko samic, u których stosowano tapentadol wynika, że przenika on do mleka (patrz punkt 5.3). Dlatego nie można wykluczyć ryzyka w przypadku dzieci karmionych piersią. Lek Tadomon nie powinien być stosowany u kobiet w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie ma dostępnych danych dotyczących wpływu leku Tadomon na płodność u ludzi. W badaniu płodności i wczesnego rozwoju embrionalnego nie zaobserwowano wpływu na parametry rozrodu u samców i samic szczyrów (patrz punkt 5.3)

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Tadomon może mieć istotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ może niekorzystnie wpływać na funkcje ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 4.8). Należy się tego spodziewać zwłaszcza na początku leczenia, przy każdej zmianie dawkowania, a także w połączeniu z alkoholem lub lekami uspokajającymi (patrz punkt 4.4). Należy poinformować pacjenta, czy dozwolone jest prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych nad stosowaniem leku Tadomon, miały przeważnie łagodne i umiarkowane nasilenie. Najczęstsze działania niepożądane dotyczyły przewodu pokarmowego i ośrodkowego układu nerwowego (nudności, zawroty głowy, zaparcia, ból głowy i senność).

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane, które zidentyfikowano w badaniach klinicznych z zastosowaniem tapentadolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Są one wymienione według klasy i częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1,000$, $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10,000$, $<1/1,000$), bardzo rzadko ($<1/10,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE LEKU					
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Brak danych
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość na lek*		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Brak apetytu	Zmniejszenie masy ciała		
Zaburzenia psychiczne		Lęk, obniżony nastrój, zaburzenia snu, nerwowość, niepokój	Dezorientacja, stan splątania, pobudzenie, zaburzenia percepcji, nietypowe sny, nastrój euforyczny	Uzależnienie od leku, dziwne myśli	Majaczenie**

Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, senność, ból głowy	Zaburzenia uwagi, drżenie, mimowolne skurcze mięśni	Obniżony poziom świadomości, zaburzenia pamięci, zaburzenia psychiczne, omdlenia, sedacja, zaburzenia równowagi, dyzartria, hipostezja, paraestezja	Drgawki, omdlenia, zaburzenia koordynacji	
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia		
Zaburzenia serca			Zwiększona częstość rytmu serca, zmniejszona częstość rytmu serca, palpacje		
Zaburzenia naczyniowe		Nagłe zaczerwienie nie twarzy	Obniżone ciśnienie krwi		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność		Depresja oddechowa	
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Nudności, zaparcia	Wymioty, biegunka, niestrawność	Dyskomfort w jamie brzusznej	Zaburzone opróżnianie żołądka	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd, nadmierne pocenie się, wysypka	Pokrzywka		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zaburzenia oddawania moczu, częstomocz		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia czynności seksualnych		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia, zmęczenie, uczucie zmiany temperatury	Zespół odstawienia leku, dziwne samopoczucie, drażliwość	Uczucie upojenia, uczucie odprężenia	

		ciała, suchość błon śluzowych, obrzęk			
--	--	--	--	--	--

** Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki obrzęku naczynioruchowego, anafilaksji i wstrząsu anafilaktycznego.*

*** Po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano przypadki majaczenia u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka, takimi jak choroba nowotworowa i zaawansowany wiek.*

Badania kliniczne prowadzone z tapentadolem w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, w których pacjenci przyjmowali ten produkt leczniczy przez okres do 1 roku, wykazały niewiele dowodów na występowanie objawów odstawienia po nagłym przerwaniu stosowania leku, a objawy te, jeśli wystąpiły, były na ogół klasyfikowane jako łagodne. Niemniej jednak lekarze powinni zwracać uwagę na objawy odstawienia (patrz punkt 4.2) i w razie ich wystąpienia odpowiednio leczyć pacjentów.

Wiadomo, że ryzyko myśli samobójczych i popełnienia samobójstwa jest większe u pacjentów cierpiących na przewlekły ból. Ponadto, substancje o wyraźnym wpływie na układ monoaminergiczny wiązały się ze zwiększonym ryzykiem samobójstw u pacjentów z depresją, zwłaszcza na początku leczenia. W przypadku tapentadolu dane z badań klinicznych i raporty po wprowadzeniu do obrotu nie dostarczają dowodów na istnienie zwiększonego ryzyka.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,

Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Dane dotyczące przedawkowania tapentadolu u ludzi są bardzo ograniczone. Dane z badań przedklinicznych sugerują, że w przypadku zatrucia tapentadolem należy oczekiwać objawów podobnych jak po zatruciu innymi ośrodkowo działającymi opioidowymi lekami przeciwbólowymi, będącymi agonistami receptora opioidowego μ . Zasadniczo, do tych objawów klinicznych zalicza się: zwężenie źrenic, wymioty, zapaść krążeniową, zaburzenia świadomości aż do śpiączki, drgawki oraz zahamowanie oddychania aż do całkowitego jego zatrzymania.

Postępowanie

Postępowanie w przypadku przedawkowania powinno koncentrować się na leczeniu objawów pobudzenia receptora opioidowego μ . W przypadku podejrzenia przedawkowania tapentadolu należy zwrócić uwagę przede wszystkim na przywrócenie drożności dróg oddechowych i rozpoczęcie wspomaganej lub kontrolowanej wentylacji.

Leki z grupy czystych antagonistów receptora opioidowego, takie jak nalokson, są specyficznymi odtrutkami w razie depresji oddechowej spowodowanej przez przedawkowanie opioidu. Depresja oddechowa po przedawkowaniu może być dłuższa niż czas działania antagonisty receptora opioidowego. Podanie antagonisty receptora opioidowego nie zastępuje ciągłego nadzoru nad drożnością dróg oddechowych, oddychaniem i krążeniem po przedawkowaniu opioidów. W razie jedynie suboptymalnego lub zbyt krótkiego działania antagonisty receptora opioidowego należy podać dodatkową dawkę antagonisty (np. naloksonu) zgodnie z zaleceniami producenta produktu. W celu usunięcia niewchłoniętej substancji czynnej można rozważyć opróżnienie żołądka i jelit. W ciągu 2 godzin po przyjęciu można rozważyć odkażenie przewodu pokarmowego za pomocą węgla aktywowanego lub płukania żołądka. Przed przystąpieniem do odkażania przewodu pokarmowego należy zabezpieczyć drogi oddechowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbólowe; opioidy; inne opioidy

Kod ATC: N02AX06

Tapentadol jest silnie działającą substancją przeciwbólową z właściwościami agonisty receptora opioidowego μ i dodatkowymi właściwościami hamowania wychwytu zwrotnego noradrenaliny. Tapentadol wywołuje działanie przeciwbólowe bezpośrednio, bez udziału aktywnych farmakologicznie metabolitów.

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy: W dokładnych badaniach nad wpływem tapentadolu na odstęp QT u ludzi, nie wykazano wpływu wielokrotnych dawek terapeutycznych ani znacznie większych niż terapeutyczne na odstęp QT. Podobnie, tapentadol nie miał istotnego wpływu na inne parametry EKG (częstotliwość rytmu serca, odcinek PR, zespół QRS, morfologię fali T i U).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek przedstawienia wyników badań z zastosowaniem tapentadolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przypadku bólu przewlekłego lub o ostrym nasileniu. Informacje dotyczące stosowania w pediatrii, patrz punkt 4.2.

Dane z badań po wprowadzeniu do obrotu

Przeprowadzono dwa badania dotyczące praktycznego zastosowania tapentadolu po wprowadzeniu do obrotu.

Skuteczność tapentadolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu została zweryfikowana w wieloośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu w grupach równoległych z udziałem pacjentów cierpiących na ból w dolnej części pleców z komponentem neuropatycznym (KF5503/58). Zmniejszenie średniego natężenia bólu było podobne w grupie leczonej tapentadolem i w grupie porównawczej, tj. otrzymującej połączenie tapentadolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i pregabaliny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu.

W otwartym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z udziałem pacjentów z silnym, przewlekłym bólem dolnej części pleców z komponentem neuropatycznym (KF5503/60), stosowanie tapentadolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wiązało się z istotnym zmniejszeniem bólu o średnim natężeniu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Średnia bezwzględna biodostępność tapentadolu po podaniu pojedynczej dawki (na czczo) wynosi około 32% z powodu znacznego metabolizmu pierwszego przejścia. Maksymalne stężenie tapentadolu w surowicy obserwuje się po upływie od 3 do 6 godzin po podaniu tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Po podaniu tabletek o przedłużonym uwalnianiu w zakresie dawek terapeutycznych obserwowano proporcjonalny do dawki wzrost wartości AUC (najistotniejszy parametr ekspozycji dla preparatów o przedłużonym uwalnianiu).

W badaniu z zastosowaniem dawek wielokrotnych, w którym dwa razy na dobę podawano 86 mg i 172 mg tapentadolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, stwierdzono, że współczynnik akumulacji macierzystej substancji czynnej wynosi około 1,5, co jest głównie uzależnione od odstępu pomiędzy dawkami i pozornego okresu półtrwania tapentadolu.

Wpływ pokarmu

Wartości AUC i C_{max} zwiększyły się odpowiednio o 8% i 18%, gdy tabletki o przedłużonym uwalnianiu podawano po wysokotłuszczowym i wysokokalorycznym śniadaniu. Oceniono, że nie ma to znaczenia klinicznego, ponieważ mieści się w zakresie normalnej zmienności parametrów PK tapentadolu wśród pacjentów. Lek Tadomon może być przyjmowany z pokarmem lub niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Tapentadol ulega znacznej dystrybucji w całym organizmie. Po podaniu dożylnym, objętość dystrybucji (V_z) dla tapentadolu wynosi 540 +/- 98 l. Wiązanie z białkami surowicy jest małe i wynosi około 20%.

Metabolizm

U ludzi tapentadol jest metabolizowany w znacznym stopniu. Metabolizmowi ulega około 97% związku macierzystego. Głównym szlakiem metabolizmu tapentadolu jest sprzęganie z kwasem glukuronowym w celu wytworzenia glukuronidów. Po podaniu doustnym około 70% dawki jest wydalone z moczem w postaci sprzężonej (55% glukuronidów i 15% siarczanów tapentadolu). Glukuronylotransferaza difosforanu urydyny (UGT) jest głównym enzymem biorącym udział w glukuronidacji (głównie jej izoformy UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7). Ogółem 3% przyjętej substancji czynnej jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem. Tapentadol jest dodatkowo metabolizowany do N-desmetylowego tapentadolu (13%) przez CYP2C9 i CYP2C19 oraz do hydroksy tapentadolu (2%) przez CYP2D6, które są dalej metabolizowane przez sprzęganie. Dlatego też metabolizm substancji czynnej przy udziale układu cytochromu P450 ma mniejsze znaczenie niż koniugacja w fazie 2.

Żaden z metabolitów nie ma udziału w działaniu przeciwbólowym.

Eliminacja

Tapentadol i jego metabolity są wydalone prawie wyłącznie (99%) przez nerki. Końcowy okres półtrwania wynosi średnio 5-6 godzin po podaniu doustnym. Całkowity klirens wynosi 1530 +/- 177 ml/min.

Populacje szczególne

Pacjenci w podeszłym wieku

Średnia ekspozycja (AUC) na tapentadol była podobna w badaniu z udziałem osób w podeszłym wieku (65-78 lat) w porównaniu z młodymi dorosłymi (19-43 lat), przy czym średnia wartość C_{max} była o 16% niższa w grupie osób w podeszłym wieku w porównaniu z młodymi dorosłymi.

Zaburzenia czynności nerek

AUC i C_{max} tapentadolu były porównywalne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia (od prawidłowej do ciężkiego zaburzenia czynności). Natomiast wraz ze wzrostem stopnia zaburzeń czynności nerek obserwowano zwiększającą się ekspozycję (AUC) na O-glukuronid tapentadolu. U osób z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami

czynności nerek, AUC O-glukuronidu tapentadolu było odpowiednio 1,5, 2,5 i 5,5 razy większe w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Zastosowanie tapentadolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby powodowało zwiększenie ekspozycji na lek i stężeń tapentadolu w surowicy w porównaniu z osobami o prawidłowej czynności wątroby. Stosunek parametrów farmakokinetycznych tapentadolu w grupach pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wynosił odpowiednio 1,7 i 4,2 dla AUC, 1,4 i 2,5 dla C_{max} oraz 1,2 i 1,4 dla $t_{1/2}$. Szybkość tworzenia się O-glukuronidu tapentadolu była mniejsza u osób z nasilonymi zaburzeniami czynności wątroby.

Interakcje farmakokinetyczne

Tapentadol jest metabolizowany głównie w reakcjach glukuronidacji fazy 2, a tylko niewielka ilość jest metabolizowana w reakcjach fazy 1 na drodze utleniania.

Ponieważ glukuronidacja jest układem o dużej wydajności i małym powinowactwie, który niełatwo ulega wysyceniu nawet podczas choroby, a stężenia terapeutyczne substancji czynnych są na ogół znacznie niższe od stężeń potrzebnych do potencjalnego zahamowania glukuronidacji, wystąpienie jakichkolwiek istotnych klinicznie interakcji spowodowanych metabolizmem w fazie 2 jest mało prawdopodobne. W badaniach interakcji lek-lek z zastosowaniem paracetamolu, naproksenu, kwasu acetylosalicylowego i probenecydu zbadano możliwy wpływ tych substancji czynnych na proces glukuronidacji tapentadolu. Badania kliniczne z testowanymi substancjami czynnymi: naprokselem (500 mg dwa razy na dobę przez 2 dni) i probenecydem (500 mg dwa razy na dobę przez 2 dni) wykazały zwiększenie AUC tapentadolu odpowiednio o 17% i 57%. Ogólnie rzecz biorąc, podczas tych badań nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu na stężenie tapentadolu w surowicy.

Ponadto przeprowadzono badania interakcji tapentadolu z metoklopramidem i omeprazolem w celu zbadania możliwego wpływu tych substancji czynnych na wchłanianie tapentadolu. Badania te również nie wykazały klinicznie istotnego wpływu na stężenie tapentadolu w surowicy.

W badaniach *in vitro* nie wykazano żadnego potencjalnego wpływu tapentadolu na hamowanie lub indukcję enzymów cytochromu P450. W związku z tym jest mało prawdopodobne, aby wystąpiły klinicznie istotne interakcje, w których pośredniczy układ cytochromu P450.

Stopień wiązania tapentadolu z białkami osocza jest niewielki (około 20%). Dlatego prawdopodobieństwo wystąpienia farmakokinetycznych interakcji lek-lek poprzez mechanizm wypierania z miejsc wiązań z białkami jest małe.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Tapentadol nie wykazał działania genotoksycznego u bakterii w teście Ames. W teście aberracji chromosomalnych *in vitro* uzyskano niejednoznaczne wyniki, ale po powtórzeniu testu wyniki były zdecydowanie negatywne. Tapentadol nie wykazał działania genotoksycznego *in vivo*, przy zastosowaniu dwóch punktów końcowych: aberracji chromosomalnej i nieplanowanej syntezy DNA, podczas badań aż do maksymalnej tolerowanej dawki. Długotrwałe badania na zwierzętach nie wykazały potencjalnego ryzyka działania rakotwórczego dla ludzi.

Tapentadol nie miał wpływu na płodność osobników męskich ani żeńskich szczurów, jednak po podaniu dużych dawek obserwowano zmniejszoną przeżywalność w macicy. Nie wiadomo, czy było to spowodowane przez samca czy samicę. Tapentadol nie wykazywał działania teratogenego u szczurów i królików po podaniu dożylnym i podskórnym. Jednak po podaniu dawek o nasilonym działaniu farmakodynamicznym obserwowano opóźnienie rozwoju i działanie embriotoksyczne (objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, związane z aktywnością receptora opioidowego μ , po zastosowaniu dawek większych niż z zakresu terapeutycznego). Po podaniu dożylnym u szczurów obserwowano zmniejszoną przeżywalność w macicy. U szczurów tapentadol powodował zwiększoną śmiertelność osesków szczurzych F₁,

które były bezpośrednio narażone na działanie produktu leczniczego poprzez mleko matki pomiędzy 1 a 4 dniem po porodzie, już przy dawkach, które nie wywoływały toksyczności u samicy. Nie stwierdzono wpływu na parametry neurobehawioralne.

Wydzielanie z mlekiem badano u noworodków szczurzych karmionych przez samice, którym podawano tapentadol. Oseki były narażone na działanie tapentadolu i O-glukuronidu tapentadolu w sposób zależny od dawki. Wnioskuje się, że tapentadol przenika do mleka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wykaz substancji pomocniczych:

Powidon K30

Celuloza mikrokrystaliczna

Hypromeloza

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki 25 mg i 250 mg:

Hypromeloza (E 464)

Polidekstroza (E 1200)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Maltodekstryna

Triglicerydy kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172).

Otoczka tabletki 50 mg:

Hypromeloza (E 464)

Polidekstroza (E 1200)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Maltodekstryna

Triglicerydy kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha.

Otoczka tabletki 100 mg:

Hypromeloza (E 464)

Polidekstroza (E 1200)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Maltodekstryna

Triglicerydy kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha

Żelaza tlenek żółty (E 172).

Otoczka tabletki 150 mg i 200 mg:

Hypromeloza (E 464)

Polidekstroza (E 1200)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Maltodekstryna

Triglicerydy kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku, zawierające po 7, 28, 30, 40, 60 lub 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności przy usuwaniu odpadów

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

G.L. Pharma GmbH

Schlossplatz 1,

A-8502 Lannach

Austria

biuro@gl-pharma.pl

Tel: +48 22 636 52 23; +48 22 636 53 02

8. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tadomon, 25 mg, pozwolenie nr: 27335

Tadomon, 50 mg, pozwolenie nr: 27336

Tadomon, 100 mg, pozwolenie nr: 27337

Tadomon, 150 mg, pozwolenie nr: 27338

Tadomon, 200 mg, pozwolenie nr: 27339

Tadomon, 250 mg, pozwolenie nr: 27340

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.09.2022

10. DATA AKTUALIZACJI TEKSTU

25.01.2024