

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dolten 50 mg comprimate filmate
Dolten 75 mg comprimate filmate
Dolten 100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat de Dolten conține tapentadol 50 mg corespunzător la tapentadol clorhidrat 58,24 mg .

Fiecare comprimat filmat de Dolten conține tapentadol 75 mg corespunzător la 87,36 mg tapentadol clorhidrat.

Fiecare comprimat filmat de Dolten conține tapentadol 100 mg corespunzător la 116,48 mg tapentadol clorhidrat.

Excipienți cu efect cunoscut:

Dolten 50 mg comprimate filmate conține lactoză monohidrat 25 mg.

Dolten 75 mg comprimate filmate conține lactoză monohidrat 37,50 mg.

Dolten 100 mg comprimate filmate conține lactoză monohidrat 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Dolten 50 mg comprimate filmate: comprimate filmate rotunde, de culoare albă, convexe, marcate cu „logo-ul Medochemie” pe o față și netede pe cealaltă față, cu diametrul de 7 mm.

Dolten 75 mg comprimate filmate: comprimate filmate rotunde, convexe, de culoare galbenă, netede pe ambele fețe, cu diametrul de 8 mm.

Dolten 100 mg comprimate filmate: comprimate filmate rotunde, convexe, de culoare roz-închis, marcate cu „MC” pe o față și netede pe cealaltă față, cu diametrul de 9 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Dolten este indicat pentru ameliorarea durerii acute moderate până la severe la adulți, care poate fi gestionată în mod adecvat numai cu analgezice opioide.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Regimul de dozare trebuie individualizat în funcție de severitatea durerii tratate, de experiența anterioară de tratament și de capacitatea de a monitoriza pacientul.

Pacienții trebuie să înceapă tratamentul cu doze unice de 50 mg tapentadol sub formă de comprimat filmat, administrate la fiecare 4 până la 6 ore. Pot fi necesare doze inițiale mai mari, în funcție de intensitatea durerii și de istoricul anterior al pacientului cu cerințele analgezice.

În prima zi de administrare, o doză suplimentară poate fi luată imediat după o oră după doza inițială, dacă nu se obține controlul durerii. Doza trebuie apoi titrată individual la un nivel care oferă o analgezie adecvată și reduce la minimum efectele nedorite, sub supravegherea atentă a medicului prescriptor.

Dozele totale zilnice mai mari de 700 mg tapentadol în prima zi de tratament și dozele zilnice de întreținere mai mari de 600 mg tapentadol nu au fost studiate și, prin urmare, nu sunt recomandate.

Durata tratamentului

Comprimatele filmate sunt destinate situațiilor de durere acută. Dacă se anticipează sau devine necesar un tratament pe termen mai lung și s-a obținut o calmare eficientă a durerii în absența unor reacții adverse intolerabile cu tapentadol, trebuie luată în considerare posibilitatea trecerii pacientului la terapia cu tapentadol comprimate cu eliberare prelungită. Ca și în cazul tuturor tratamentelor simptomatice, utilizarea în continuare a tapentadolului trebuie evaluată în mod continuu.

Întreruperea tratamentului

Simptomele de sevraj pot apărea după întreruperea bruscă a tratamentului cu tapentadol (vezi pct. 4.8). Atunci când un pacient nu mai necesită terapie cu tapentadol, poate fi recomandabil să se reducă treptat doza pentru a preveni simptomele de sevraj.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2). Tapentadolul nu a fost studiat în studiile controlate de eficacitate la pacienții cu insuficiență renală severă, prin urmare utilizarea la această categorie de populație nu este recomandată (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2). Tapentadolul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Tratamentul la acești pacienți trebuie inițiat cu cea mai mică doză disponibilă, adică 50 mg tapentadol sub formă de comprimat filmat, și nu trebuie administrat mai frecvent de o dată la 8 ore. La inițierea terapiei, nu se recomandă o doză zilnică mai mare de 150 mg tapentadol sub formă de comprimat filmat. Tratamentul suplimentar trebuie să reflecte menținerea analgeziei cu o tolerabilitate acceptabilă, care trebuie realizată fie prin scurtarea, fie prin prelungirea intervalului de administrare (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Tapentadolul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă și, prin urmare, utilizarea la această populație nu este recomandată (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Pacienți vârstnici (persoane cu vârsta de 65 de ani și peste)

În general, nu este necesară o adaptare a dozei la pacienții vârstnici. Cu toate acestea, deoarece pacienții vârstnici sunt mai susceptibili de a avea funcția renală și hepatică scăzută, trebuie avută grijă la selectarea dozei, conform recomandărilor (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea tapentadolului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Prin urmare, tapentadolul nu este recomandat pentru utilizare la această populație.

Mod de administrare

Administrare orală.

Tapentadol trebuie administrat cu o cantitate suficientă de lichide. Se poate lua cu sau fără alimente.

4.3. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

În situațiile în care substanțele active cu activitate agonistă a receptorilor μ -opioizi sunt contraindicate, adică pacienții cu depresie respiratorie semnificativă (în condiții nemonitorizate sau absența echipamentului de resuscitare) și pacienții cu astm bronșic sau hipercapnie acut sau sever. La orice pacient care are sau este suspectat de ileus paralytic. La pacienții cu intoxicație acută cu alcool, hipnotice, analgezice cu acțiune centrală sau substanțe active psihotrope (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Potențial pentru abuz și dependență/sindrom de dependență

După administrări repetate de opioide se pot dezvolta toleranță și dependență fizică și psihologică, precum și tulburare asociată consumului de opioide (TCO). Abuzul sau utilizarea necorespunzătoare deliberată a opioidelor poate duce la supradozaj și/sau deces. Riscul de apariție a TCO este crescut la pacienții cu antecedente personale sau familiale (părinți sau frați/surori) de tulburări asociate consumului de substanțe (incluzând tulburarea asociată consumului de alcool), la consumatorii curenți de tutun sau la pacienții cu antecedente personale de alte tulburări de sănătate mintală (de exemplu, depresie majoră, anxietate și tulburări de personalitate). Pacienții vor necesita monitorizare pentru semnele de comportament de căutare a drogurilor (de exemplu, solicitări prea timpurii de reprovizionare). Aceasta include analiza medicamentelor administrate concomitent de tip opioide și medicamentelor psihoactive (cum sunt benzodiazepinele). Pentru pacienții cu semne și simptome de TCO trebuie luată în considerare adresarea către un specialist în dependențe.

Riscuri rezultate din utilizarea concomitentă a medicamentelor sedative cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele înrudite cu acestea

Utilizarea concomitentă a tapentadolului împreună cu medicamente sedative cum sunt benzodiazepinele sau medicamentele înrudite cu acestea poate să ducă la sedare, deprimare respiratorie, comă și deces. Din cauza acestor riscuri, prescrierea concomitentă cu aceste medicamente sedative trebuie rezervată pentru pacienții la care nu sunt posibile alte tratamente alternative. Dacă se decide prescrierea tapentadol concomitent cu medicamente sedative, trebuie utilizate cele mai mici doze eficiente și durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă cu putință. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru semne și simptome de deprimare respiratorie și sedare. În acest sens, se recomandă informarea pacienților și a îngrijitorilor acestora să fie atenți la aceste simptome (vezi pct. 4.5).

Deprimare respiratorie

La doze mari sau la pacienții sensibili la agoniștii receptorilor μ -opioizi, tapentadolul poate produce deprimare respiratorie legată de doză. Prin urmare, tapentadolul trebuie administrat cu prudență la pacienții cu funcții respiratorii afectate. Ar trebui luate în considerare analgezice alternative cu agoniști ai receptorilor non- μ -opioizi, iar tapentadolul trebuie utilizat numai sub supraveghere medicală atentă la cea mai mică doză eficientă la acești pacienți. Dacă apare deprimarea respiratorie, aceasta trebuie tratată ca orice deprimare respiratorie indusă de agoniștii receptorilor μ -opioizi (vezi pct. 4.9).

Leziuni ale capului și creșterea presiunii intracraniene

Tapentadolul nu trebuie utilizat la pacienții care pot fi deosebit de susceptibili la efectele intracraniene ale retenției de dioxid de carbon, cum ar fi cei cu dovezi de creștere a presiunii intracraniene, tulburări de conștiență sau comă. Cu toate acestea, ca și alte analgezice cu activitate de agonist μ -opioid, tapentadolul nu este recomandat la pacienții cu antecedente de tulburări convulsive sau orice afecțiune care ar expune pacientul la risc de convulsii. În plus, tapentadolul poate crește riscul de convulsii la pacienții care iau alte medicamente care scad pragul convulsivant (vezi pct. 4.5).

Convulsii

Nu s-a efectuat o evaluare sistematică a la pacienții cu afecțiuni convulsivante și astfel de pacienți au fost excluși din studiile clinice. Cu toate acestea, similar celorlalte analgezice cu acțiune agonistă asupra receptorilor μ -opioizi, nu este recomandat la pacienții cu antecedente de afecțiuni convulsivante sau orice afecțiune care ar putea supune pacientul unui risc de convulsii. În plus,

tapentadolul poate crește riscul convulsiilor la pacienții care iau alte medicamente care scad pragul convulsivant (vezi pct. 4.5).

Insuficiență renală

Tapentadolul nu a fost studiat în studiile controlate de eficacitate la pacienții cu insuficiență renală severă, prin urmare utilizarea la această populație nu este recomandată (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Subiecții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată au prezentat o creștere de 2 ori, respectiv de 4,5 ori a expunerii sistemice, comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală. Tapentadolul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (vezi pct. 4.2 și 5.2), în special la inițierea tratamentului.

Tapentadolul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă și, prin urmare, utilizarea la această populație nu este recomandată (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Utilizare în bolile pancreatice/tractului biliar

Substanțele active cu activitate agonistă a receptorilor μ -opioizi pot provoca spasm al sfincterului Oddi.

Tapentadolul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu boli ale tractului biliar, inclusiv pancreatită acută.

Tulburări respiratorii legate de somn

Opioidele pot provoca tulburări respiratorii legate de somn, inclusiv apnee centrală de somn (CSA) și hipoxemie asociată somnului. Consumul de opioide crește riscul de CSA într-un mod dependent de doză. La pacienții care prezintă CSA, luați în considerare scăderea dozei totale de opioide.

Agoniști/antagoniști opioizi mixți

Trebuie avută grijă când se combină tapentadol cu agoniști/antagoniști μ -opioizi mixți (cum sunt pentazocina, nalbufină) sau agoniști μ -opioizi parțiali (cum este buprenorfina). La pacienții cărora li se administrează buprenorfină pentru tratamentul dependenței de opioide, trebuie luate în considerare opțiuni de tratament alternative (cum sunt, de exemplu, întreruperea temporară a tratamentului cu buprenorfină), dacă administrarea de agoniști μ compleți (cum este tapentadolul) devine necesară în situațiile de durere acută. La utilizarea concomitentă cu buprenorfină, au fost raportate cerințe de doze mai mari pentru agoniști compleți ai receptorilor μ și este necesară monitorizarea atentă a evenimentelor adverse, cum ar fi deprimarea respiratorie, în astfel de circumstanțe.

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu per comprimat filmat (23 mg), fiind practic “fără sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente cu acțiune la nivel central/deprimante ale sistemului nervos central (SNC), inclusiv alcool și medicamente narcotice deprimante ale SNC.

Utilizarea concomitentă a cu medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau alte deprimante ale sistemului respirator sau ale SNC (alte opioide, antitusive sau tratamente de substituție, barbiturice, antipsihotice, antihistaminice H1, alcool) crește riscul de sedare, deprimare respiratorie, comă și deces din cauza efectului aditiv deprimant la nivelul SNC. Prin urmare, atunci când se are în vedere o terapie în asociere cu un deprimant al sistemului respirator sau al SNC, trebuie luată în considerare reducerea dozei unuia sau a ambelor medicamente și trebuie limitată durata utilizării concomitente (vezi pct. 4.4). Utilizarea concomitentă a opioidelor și gabapentinoidelor (gabapentină și pregabalină) crește riscul de supradozaj cu opioide, deprimare respiratorie și deces.

Agoniști/antagoniști opioizi mixți

Trebuie avută grijă la combinarea tapentadolului cu agoniști/antagoniști μ -opioizi mixți (cum ar fi pentazocina, nalbufină) sau agoniști μ -opioizi parțiali (cum ar fi buprenorfina) (vezi și pct. 4.4).

Tapentadolul poate determina convulsii și crește potențialul inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitorilor recaptării serotoninei-norepinefrinei (IRSN), antidepressivelor triciclice, antipsihoticelor și a altor medicamente care scad pragul convulsivant de a determina convulsii.

În cazuri izolate au existat raportări de sindrom serotoninergic în relație temporală cu utilizarea tapentadol în asociere cu medicamente serotoninergice precum inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitori ai recaptării serotoninei-norepinefrinei (IRSN) și antidepressive triciclice. Sindromul serotoninergic este mai probabil atunci când se observă:

- clonus spontan,
- clonus inductibil sau ocular, cu agitație sau diaforeză,
- tremor și hiperreflexie,
- hipertonie și creșterea temperaturii corpului la $>38^{\circ}\text{C}$ și clonus inductibil sau ocular.

Înteruperea administrării medicamentelor serotoninergice determină, de regulă, o ameliorare rapidă. Tratamentul depinde de natura și severitatea simptomelor.

Calea majoră de eliminare a tapentadolului este conjugarea cu acid glucuronic mediată prin uridin difosfat transferază (UGT), în principal izoformele UGT1A6, UGT1A9 și UGT2B7. Astfel, administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai acestor izoenzime (de exemplu ketoconazol, fluconazol, acid meclofenamic) poate duce la creșterea expunerii sistemice la tapentadol (vezi pct. 5.2).

Pentru pacienții care urmează tratament cu tapentadol, trebuie avută precauție în cazul administrării concomitente de medicamente puternice inductoare de enzime (de exemplu, rifampicină, fenobarbital, sunătoare (*Hypericum perforatum*)) începe sau se oprește, deoarece aceasta poate duce la scăderea eficacității sau respectiv, a riscului de reacții adverse.

Tratamentul cu tapentadol trebuie evitat la pacienții cărora li se administrează inhibitori de monoaminoxidază (MAO) sau care i-au luat în ultimele 14 zile, din cauza potențialelor efecte aditive asupra concentrațiilor sinaptice de noradrenalină, care pot duce la evenimente adverse cardiovasculare, cum ar fi criza hipertensivă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Există o cantitate foarte limitată de date privind utilizarea la femeile gravide. Studiile la animale nu au demonstrat efecte teratogene. Cu toate acestea, s-au observat întârzieri în dezvoltare și embriotoxicitate la doze care au dus la o farmacologie exagerată (efecte SNC legate de μ -opioide legate de dozarea peste intervalul terapeutic). Efectele asupra dezvoltării postnatale au fost deja observate la NOAEL matern (vezi pct. 5.3). Utilizarea maternă pe termen lung a opioidelor în timpul sarcinii coexpune fătul. Nou-născutul poate prezenta ulterior sindromul de sevraj neonatal (NOMS). Sindromul de sevraj la opioide neonatal poate pune viața în pericol dacă nu este recunoscut și tratat. Un antidot pentru nou-născut ar trebui să fie ușor disponibil.

Tapentadolul trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

Travaliul și nașterea

Efectul tapentadolului asupra travaliului și nașterii la om este necunoscut. Tapentadol nu este recomandat pentru utilizare la femei în timpul și imediat înainte de travaliu și naștere. Din cauza activității agoniste a receptorilor μ -opioizi a tapentadolului, nou-născuții ale căror mame au luat tapentadol trebuie monitorizați pentru deprimare respiratorie.

Alăptarea

Nu există informații despre excreția tapentadolului în laptele uman. Dintr-un studiu efectuat la puii de șobolan alăptați de femele cărora li s-a administrat tapentadol s-a concluzionat că tapentadolul este excretat în lapte (vezi pct. 5.3). Prin urmare, nu poate fi exclus un risc pentru copilul care alăptează. Tapentadolul nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitate

Nu sunt disponibile date la om privind efectul tapentadolului asupra fertilității. Într-un studiu de fertilitate și dezvoltare embrionară timpurie, nu au fost observate efecte asupra parametrilor de reproducere la șobolani masculi sau femele (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tapentadolul poate avea o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, deoarece poate afecta negativ funcțiile sistemului nervos central (vezi pct. 4.8). Acest lucru trebuie să fie de așteptat în special la începutul tratamentului, când apar orice modificări ale dozei, precum și în legătură cu utilizarea de alcool sau tranchilizante (vezi pct. 4.4). Pacienții trebuie atenționați dacă este permisă conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse la medicamente care au fost experimentate de pacienții din studiile controlate cu placebo efectuate cu tapentadol au fost predominant de severitate ușoară și moderată. Cele mai frecvente reacții adverse la medicamente au fost la nivelul sistemului gastro-intestinal și al sistemului nervos central (greață, vărsături, somnolență, amețeli și cefalee).

The table below lists adverse drug reactions that were identified from clinical trials performed with tapentadol and from post-marketing environment. They are listed by class and frequency. Frequencies are defined as very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data).

<i>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</i>	<i>Foarte frecvente</i>	<i>Frecvente</i>	<i>Mai puțin frecvente</i>	<i>Rare</i>	<i>Cu frecvență necunoscută</i>
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>				Hipersensibilitate la medicament*	
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>		Scăderea apetitului			
<i>Tulburări psihice</i>		Anxietate, stare de confuzie, halucinații, tulburări de somn, vise anormale	Stare depresivă, dezorientare, agitație, nervozitate, neliniște, stare euforică	Gândire anormală	Delir**
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Amețelă. somnolență, durere de cap	Tremor	Tulburări de atenție, Tulburări de memorie, Presincopă, Sedare, Ataxie, Disartrie,	Convulsie, nivel scăzut de conștiință, coordonare anormală	

			Hipoestezie, Parestezie, Contractii musculare involuntare		
<i>Tulburări oculare</i>			Tulburări vizuale		
<i>Tulburări cardiace</i>			Creșterea ritmului cardiac, palpitații	Scăderea ritmului cardiac	
<i>Tulburări vasculare</i>		Înroșire	Scăderea tensiunii arteriale		
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>			Deprimare respiratorie, scăderea saturației de oxigen, dispnee		
<i>Tulburări gastro- intestinale</i>	Greață, vărsături	Constipație, diaree, dispepsie, gură uscată	Disconfort abdominal	Tulburări ale golirii gastrice	
<i>Tulburări ale pielii și țesutului subcutanat</i>		Prurit, hiperhidroză, erupție cutanată	Urticarie		
<i>Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>		Spasme musculare	Senzație de gretate		
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>			Ezitare de a urina, urinare frecventă		
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>		Astenie, oboseală, senzație de modificare a temperaturii corpului.	Simptome la întreruperea tratamentului, edem, senzație de anormalitate, senzație de ebrietate, iritabilitate, senzație de relaxare.		
*Au fost raportate evenimente rare după punerea pe piață de angioedem, anafilaxie și șoc anafilactic. ** Au fost observate cazuri de delir după punerea pe piață la pacienții cu factori de risc suplimentari, cum ar fi cancerul și vârsta înaintată.					

Studiile clinice efectuate cu tapentadol cu expunerea pacientului de până la 90 de zile au arătat puține dovezi ale simptomelor de sevraj la întreruperea bruscă a tratamentului și acestea au fost în general

clasificate ca ușoare atunci când au apărut. Cu toate acestea, medicii trebuie să fie vigilenți la simptomele de sevraj (vezi pct. 4.2) și să trateze pacienții în mod corespunzător dacă acestea apar.

Riscul de ideeație suicidară și de sinucidere comise este cunoscut a fi mai mare la pacienții care suferă de durere cronică. În plus, substanțele cu influență pronunțată asupra sistemului monoaminergic au fost asociate cu un risc crescut de suicid la pacienții care suferă de depresie, în special la începutul tratamentului. Pentru tapentadol, datele din studiile clinice și rapoartele de după punerea pe piață nu oferă dovezi pentru un risc crescut.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată direct la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Experiența umană cu supradozajul cu tapentadol este foarte limitată. Datele preclinice sugerează că la intoxicația cu tapentadol sunt de așteptat simptome similare cu cele ale altor analgezice cu acțiune centrală cu activitate agonistă a receptorilor μ -opioizi. În principiu, aceste simptome includ, referindu-se la cadru clinic, în special mioză, vărsături, colaps cardiovascular, tulburări de conștiință până la comă, convulsii și deprimare respiratorie până la stop respirator.

Management

Managementul supradozajului ar trebui să se concentreze pe tratarea simptomelor agonismului μ -opioid. O atenție primordială trebuie acordată restabilirii căilor respiratorii permeabile și instituirii ventilației asistate sau controlate atunci când se suspectează supradozajul cu tapentadol.

Antagoniștii puri ai receptorilor opioizi, cum ar fi naloxona, sunt antidoturi specifice pentru deprimarea respiratorie rezultată din supradozajul cu opioide. Deprimarea respiratorie în urma unui supradozaj poate dura mai mult decât durata de acțiune a antagonistului receptorilor opioizi. Administrarea unui antagonist al receptorilor opioizi nu este un substitut pentru monitorizarea continuă a căilor respiratorii, respirației și circulației în urma unei supradoze de opioide. Dacă răspunsul la antagoniștii receptorilor opioizi este suboptim sau de scurtă durată, trebuie administrată o doză suplimentară de antagonist (de exemplu, naloxonă), conform instrucțiunilor producătorului medicamentului.

Se poate lua în considerare decontaminarea gastrointestinală pentru a elimina substanța activă neabsorbită.

Decontaminarea gastrointestinală cu cărbune activat sau prin lavaj gastric poate fi luată în considerare în decurs de 2 ore după administrare. Înainte de a încerca decontaminarea gastrointestinală, trebuie avută grijă securizarea căile respiratorii.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Analgezice; opioide; alte opioide; cod ATC: N02AX06.

Tapentadolul este un analgezic puternic cu opioid μ -agonist și proprietăți suplimentare de inhibare a recaptării noradrenalinei. Tapentadolul își exercită efectele analgezice direct fără un metabolit activ farmacologic.

Tapentadolul a demonstrat eficacitatea în modelele preclinice de durere nociceptivă, neuropată, viscerală și inflamatorie; Eficacitatea a fost verificată în studiile clinice cu tapentadol comprimate filmate care acoperă afecțiunile dureroase nociceptive, inclusiv durerea ortopedică și abdominală postoperatorie, precum și durerea cronică cauzată de osteoartrita de șold sau genunchi. În general, efectul analgezic al tapentadolului în studiile de durere nociceptivă a fost similar cu cel observat cu un opioid puternic utilizat drept comparator.

Efecte asupra sistemului cardiovascular: Într-un studiu complet QT uman, nu a fost demonstrat niciun efect al dozelor terapeutice și supraterapeutice multiple de tapentadol asupra intervalului QT. În mod similar, tapentadolul nu a avut niciun efect relevant asupra altor parametri ECG (frecvența cardiacă, intervalul PR, durata QRS, morfologia undei T sau U).

Populație pediatrică

Agencia Europeană a Medicamentelor a amânat obligația de a prezenta rezultatele studiilor cu tapentadol la toate subgrupurile populației pediatrică în cazul durerii acute moderate până la severe (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Tapentadolul este absorbit rapid și complet după administrarea orală de tapentadol. Biodisponibilitatea medie absolută după administrarea unei doze unice (a jeun) este de aproximativ 32% din cauza metabolismului extins de primă trecere. Concentrațiile serice maxime de tapentadol sunt de obicei observate la aproximativ 1,25 ore după administrarea comprimatelor filmate. Au fost observate creșteri proporționale cu doza ale valorilor C_{max} și ASC ale tapentadolului după administrarea comprimatelor filmate peste intervalul de doze terapeutice orale.

Un studiu cu doze multiple (la fiecare 6 ore) cu doze cuprinse între 75 și 175 mg tapentadol administrate sub formă de comprimate filmate a arătat un raport de acumulare între 1,4 și 1,7 pentru substanța activă de bază și între 1,7 și 2,0 pentru metabolitul principal tapentadol-O- glucuronid, care sunt determinate în primul rând de intervalul de dozare și timpul de înjumătățire aparent al tapentadolului și metabolitului său. Concentrațiile serice de tapentadol la starea de echilibru sunt atinse în a doua zi a regimului de tratament.

Efectul alimentar

ASC și C_{max} au crescut cu 25% și, respectiv, 16%, atunci când comprimatele filmate au fost administrate după un mic dejun bogat în grăsimi și caloric. Timpul până la concentrația plasmatică maximă a fost întârziat cu 1,5 ore în aceste condiții. Pe baza datelor de eficacitate obținute la momentele de evaluare timpurie în timpul studiilor de fază II/III, efectul alimentar nu pare să aibă relevanță clinică, tapentadolul poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție

Tapentadolul este distribuit pe scară largă în organism. După administrarea intravenoasă, volumul de distribuție (V_z) pentru tapentadol este de 540 ± 98 l. Legarea de proteinele serice este scăzută și se ridică la aproximativ 20%.

Metabolizare

La om, metabolismul tapentadolului este extins. Aproximativ 97% din compusul de bază este metabolizat. Calea principală a metabolismului tapentadolului este conjugarea cu acidul glucuronic pentru a produce glucuronide. După administrarea orală, aproximativ 70% din doză este excretată în urină sub formă de forme conjugate (55% glucuronid și 15% sulfat de tapentadol). Uridin difosfat glucuronil transferaza (UGT) este enzima primară implicată în glucuronidare (în principal izoformele UGT1A6, UGT1A9 și UGT2B7). Tapentadolul este metabolizat suplimentar la N-desmetil tapentadol (13%) de către CYP2C9 și CYP2C19 și la hidroxi tapentadol (2%) de către CYP2D6, care sunt

metabolizați în continuare prin conjugare. Prin urmare, metabolismul substanței active mediat de sistemul citocromului P450 este de mai puțină importanță decât glucuronidarea. Niciunul dintre metabolii nu contribuie la activitatea analgezică.

Eliminare

Tapentadolul și metabolii săi sunt excretați aproape exclusiv (99%) prin rinichi. Clearance-ul total după administrarea intravenoasă este de 1530 ± 177 ml/minut. Timpul de înjumătățire terminal este în medie de 4 ore după administrarea orală.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Expunerea medie (ASC) la tapentadol a fost similară într-un studiu cu subiecți vârstnici (65-78 ani) comparativ cu adulții tineri (19-43 ani), cu o C_{max} medie cu 16% mai mică observată la grupul de subiecți vârstnici. comparativ cu subiecții adulți tineri.

Insuficiență renală

ASC și C_{max} ale tapentadolului au fost comparabile la subiecții cu diferite grade de funcție renală (de la normal la sever afectat). În schimb, s-a observat creșterea expunerii (ASC) la tapentadol-O-glucuronid cu un grad crescut de insuficiență renală. La subiecții cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă, ASC a tapentadol-O-glucuronidului este de 1,5; 2,5 și, respectiv, de 5,5 ori mai mare comparativ cu funcția renală normală.

Insuficiență hepatică

Administrarea tapentadolului a dus la expuneri mai mari și la niveluri serice la tapentadol la subiecții cu funcție hepatică afectată, comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală. Raportul parametrilor farmacocinetici ai tapentadolului pentru grupurile cu insuficiență hepatică ușoară și moderată în comparație cu grupul cu funcție hepatică normală au fost 1,7 și, respectiv, 4,2 pentru ASC; 1,4 și, respectiv, 2,5 pentru C_{max} ; și 1,2 și, respectiv, 1,4 pentru $t_{1/2}$. Rata de formare a tapentadol-O-glucuronidului a fost mai mică la subiecții cu insuficiență hepatică crescută.

Interacțiuni farmacocinetice

Tapentadolul este metabolizat în principal prin glucuronidare și doar o cantitate mică este metabolizată prin căile oxidative.

Deoarece glucuronidarea este un sistem de capacitate mare/afinitate scăzută, care nu este ușor de saturat chiar și în caz de boală, și deoarece concentrațiile terapeutice ale substanțelor active sunt în general mult sub concentrațiile necesare pentru inhibarea potențială a glucuronidării, este puțin probabil să apară orice interacțiune relevantă clinic cauzată de glucuronidare. Într-un set de studii de interacțiune medicament-medicament folosind paracetamol, naproxen, acid acetilsalicilic și probenecid, a fost investigată o posibilă influență a acestor substanțe active asupra glucuronidării tapentadolului. Studiile cu substanțe active naproxen (500 mg de două ori pe zi timp de 2 zile) și probenecid (500 mg de două ori pe zi timp de 2 zile) au arătat creșteri ale ASC a tapentadolului cu 17% și, respectiv, 57%. În general, în aceste studii nu au fost observate efecte relevante clinic asupra concentrațiilor serice de tapentadol.

Mai mult, au fost efectuate studii de interacțiune între tapentadol cu metoclopramidă și omeprazol pentru a investiga o posibilă influență a acestor substanțe active asupra absorbției tapentadolului. De asemenea, aceste studii nu au arătat efecte relevante clinic asupra concentrațiilor serice de tapentadol.

Studiile *in vitro* nu au evidențiat niciun potențial al tapentadolului de a inhiba sau de a induce enzimele citocromului P450. Astfel, este puțin probabil să apară interacțiuni relevante clinic mediate de sistemul citocromului P450.

Legarea tapentadolului de proteinele plasmatică este scăzută (aproximativ 20%). Prin urmare, este scăzută probabilitatea interacțiunilor farmacocinetice medicament-medicament prin deplasarea de la locul de legare a proteinei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Tapentadolul nu a fost genotoxic în bacterii în testul Ames. S-au constatat observații echivoce într-un test de aberație cromozomială *in vitro*, dar când testul a fost repetat, rezultatele au fost în mod clar negative. Tapentadolul nu a fost genotoxic *in vivo*, utilizând cele două obiective ale aberației cromozomiale și sintezei neprogramate de ADN, atunci când a fost testat până la doza maximă tolerată. Studiile pe termen lung la animale nu au identificat un risc potențial carcinogen relevant pentru oameni.

Tapentadolul nu a influențat fertilitatea masculilor sau femelelor la șobolan, dar supraviețuirea *in utero* a fost redusă la doză mare. Nu se știe dacă acest lucru a fost mediat prin intermediul bărbatului sau al femeii. Tapentadolul nu a prezentat efecte teratogene la șobolan și iepure după expunerea intravenoasă și subcutanată. Cu toate acestea, s-au observat întârzieri în dezvoltare și embriotoxicitate după administrarea de doze, rezultând o farmacologie exagerată (efectele SNC legate de μ -opioide legate de dozarea peste intervalul terapeutic). După administrarea intravenoasă la șobolan, s-a observat o supraviețuire redusă *in utero*. La șobolan, tapentadolul a provocat o mortalitate crescută a puilor F1 care au fost expuși direct prin lapte între zilele 1 și 4 postpartum deja la doze care nu au provocat toxicități materne. Nu au existat efecte asupra parametrilor neurocomportamentali.

Excreția în laptele matern a fost investigată la puii de șobolan alăptați de femele dozate cu tapentadol. Puii au fost expuși în funcție de doză la tapentadol și tapentadol O-glucuronid. S-a ajuns la concluzia că tapentadolul este excretat în lapte.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Celuloză microcristalină E460

Lactoză monohidrat

Croscarmeloză sodică E468

Povidonă E12001

Stearat de magneziu E470b

Film:

Alcool polivinilic E1203

Dioxid de titan E171

Macrogol 4000 E521

Talc E553b

Oxid galben de fer E172 (pentru comprimatele de 75 mg)

Oxid roșu de fer E172 (pentru comprimatele de 100 mg)

6.2. Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3. Perioada de valabilitate

24 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere transparente de PVC-PE-PVdC/Al.

Cutii cu blistere a câte 5, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90 și 100 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Medochemie Ltd.
1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol,
Cipru

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14986/2023/01-14

14987/2023/01-14

14988/2023/01-14

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2023