

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Dolten 50 mg filmom obložene tablete
Dolten 75 mg filmom obložene tablete
Dolten 100 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Dolten 50 mg filmom obložena tableta sadrži 58,24 mg tapentadolklorida, što odgovara 50 mg tapentadola.
Jedna Dolten 75 mg filmom obložena tableta sadrži 87,36 mg tapentadolklorida, što odgovara 75 mg tapentadola.
Jedna Dolten 100 mg filmom obložena tableta sadrži 116,48 mg tapentadolklorida, što odgovara 100 mg tapentadola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Dolten 50 mg filmom obložena tableta sadrži 25,00 mg laktoza hidrata.
Dolten 75 mg filmom obložena tableta sadrži 37,50 mg laktoza hidrata.
Dolten 100 mg filmom obložena tableta sadrži 50,00 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Dolten 50 mg su bijele, okrugle, konveksne, filmom obložene tablete, s utisnutim "Medochemie logotipom" na jednoj strani i ravne na drugoj strani, promjera 7,0 mm.
Dolten 75 mg su žute, okrugle, konveksne, filmom obložene tablete, ravne s obje strane, promjera 8,0 mm.
Dolten 100 mg su tamnoružičaste, okrugle, konveksne, filmom obložene tablete, s utisnutim "MC" na jednoj strani i ravne na drugoj strani, promjera 9,0 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Dolten je indiciran za ublažavanje umjerene do jake akutne boli u odraslih, koja se samo opioidnim analgeticima može odgovarajuće ublažiti.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Režim doziranja treba individualno prilagoditi prema intenzitetu boli koja se liječi, prethodnom iskustvu s liječenjem te prema mogućnosti praćenja bolesnika.

Bolesnici trebaju započeti liječenje jednokratnim dozama od 50 mg tapentadola u obliku filmom obložene tablete koja se primjenjuje svaka 4 do 6 sati. Mogu biti potrebne veće početne doze, što ovisi o intenzitetu boli i prethodnoj anamnezi potrebe bolesnika za analgeticima.

Prvoga dana doziranja, ako se ne postigne kontrola boli, može se uzeti dodatna doza već jedan sat nakon početne doze. Dozu potom treba pojedinačno titrirati do koncentracije koja, pod pažljivim praćenjem liječnika koji propisuje lijek, osigurava adekvatnu analgeziju, a nuspojave svodi na najmanju moguću mjeru.

Ukupne dnevne doze veće od 700 mg tapentadola prvoga dana liječenja te dnevne doze održavanja veće od 600 mg tapentadola nisu ispitane pa se zbog toga ne preporučuju.

Trajanje liječenja

Filmom obložene tablete su namijenjene za stanja akutne boli. Ako se predviđa dugotrajno liječenje ili ono postane nužno, a postignuto je učinkovito ublažavanje boli uz odsustvo nepodnošljivih štetnih događaja s tapentadolom, treba razmisliti o mogućnosti prelaska bolesnika na terapiju s tapentadol tabletama s produljenim oslobađanjem. Kao i u slučaju svakog simptomatskog liječenja, kontinuirana se uporaba tapentadola mora redovito procijeniti.

Prestanak liječenja

Nakon naglog prestanka liječenja tapentadolom mogu nastupiti simptomi ustezanja (vidjeti dio 4.8). Kada bolesnik više ne treba terapiju tapentadolom, savjetuje se dozu postupno snižavati kako bi se spriječila pojava simptoma ustezanja.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2). Tapentadol nije ispitan u kontroliranim ispitivanjima djelotvornosti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, stoga se ne preporučuje uporaba u toj populaciji (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2). Tapentadol treba oprezno upotrebljavati u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. U tih bolesnika liječenje je potrebno započeti najnižom postojećom jačinom, tj. 50 mg tapentadola u obliku filmom obložene tablete, a lijek se ne smije davati češće od jedanput svakih 8 sati. Na početku terapije ne preporučuje se dnevna doza veća od 150 mg tapentadola u obliku filmom obložene tablete. Daljnje liječenje treba omogućiti održavanje analgezije uz prihvatljivu podnošljivost, što se mora postići bilo skraćivanjem bilo produžavanjem intervala doziranja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Tapentadol nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, stoga se ne preporučuje uporaba u toj populaciji (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

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

Općenito, u starijih bolesnika nije potrebno prilagođavati dozu. No, obzirom da je u starijih bolesnika veća vjerojatnost da imaju smanjenu funkciju bubrega i jetre, potrebno je paziti da se doza odabere prema preporukama (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Pedijatrijski bolesnici

Sigurnost i djelotvornost tapentadola u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Stoga se tapentadol ne preporučuje za uporabu u toj populaciji.

Način primjene

Tapentadol treba uzimati s dovoljno tekućine. Tapentadol se može uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

U situacijama kada su kontraindicirane djelatne tvari s aktivnošću agonista μ -opioidnih receptora, odnosno u bolesnika sa značajnom respiracijskom depresijom (u nekontroliranim uvjetima, ili u odsutnosti opreme za oživljavanje) te u bolesnika s akutnom ili teškom

bronhalnom astmom ili hiperkapnijom.

U svakog bolesnika koji ima, ili za kojeg se sumnja da ima paralitički ileus.

U 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). Zlouporaba 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 ličnosti).

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.

Rizici od istodobne primjene sedativnih lijekova poput benzodiazepina ili srodnih lijekova

Istodobna primjena tapentadola i sedativnih lijekova poput benzodiazepina ili srodnih lijekova može rezultirati sedacijom, respiratornom depresijom, komom i smrću. Zbog tih rizika, istodobno propisivanje s takvim sedativnim lijekovima treba biti rezervirano za bolesnike kod kojih nisu moguće alternativne mogućnosti liječenja. Ako je donesena odluka o istodobnom propisivanju tapentadola sa sedativnim lijekovima, treba razmotriti smanjenje doze jednog ili obaju lijekova, a trajanje istodobnog liječenja treba biti što je kraće moguće.

Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog pojave znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom pogledu, strogo se preporučuje informirati bolesnike i njihove njegovatelje kako bi bili svjesni tih simptoma (vidjeti dio 4.5).

Respiracijska depresija

Tapentadol može u visokim dozama ili u bolesnika koji su osjetljivi na agoniste μ -opioidnih receptora, izazvati respiracijsku depresiju koja je povezana s dozom. Zbog toga bolesnicima s oštećenim respiracijskim funkcijama treba oprezno davati tapentadol. Potrebno je razmisliti o drugim analgeticima koji nisu agonisti μ -opioidnih receptora, a tapentadol koristiti u tih bolesnika samo pod pažljivim nadzorom liječnika te u najnižoj učinkovitoj dozi. Ako nastupi respiracijska depresija, treba ju liječiti kao bilo koji oblik respiracijske depresije koja je inducirana nekim agonistom μ -opioidnih receptora (vidjeti dio 4.9).

Ozljeda glave i povišeni intrakranijalni tlak

Tapentadol se ne treba koristiti u bolesnika koji mogu biti osobito osjetljivi na intrakranijalne učinke retencije ugljičnog dioksida, kao što su oni u kojih je dokazan povišeni intrakranijalni tlak, oštećena svijest ili koma. Analgetici s agonističkim djelovanjem na μ -opioidne receptore mogu prikriti klinički tijek u bolesnika s ozljedom glave. Tapentadol treba oprezno upotrebljavati u bolesnika s ozljedom glave i tumorima mozga.

Epileptički napadaji

Tapentadol nije sistematski ocijenjen u bolesnika s poremećajem obilježenim epileptičkim napadajima, pa su takvi bolesnici isključeni iz kliničkih ispitivanja. Međutim, kao i drugi analgetici s aktivnošću agonista μ -opioidnih receptora, tapentadol se ne preporučuje bolesnicima s anamnezom poremećaja obilježenog epileptičkim napadajima ili bilo kojeg stanja zbog kojeg bi bolesnik bio izložen riziku od epileptičkih napadaja. Dodatno, tapentadol može povećati rizik od epileptičkih napadaja u bolesnika koji uzimaju druge lijekove koji snižavaju prag napadaja (vidjeti dio 4.5).

Oštećenje funkcije bubrega

Tapentadol nije ispitivan u kontroliranim ispitivanjima djelotvornosti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, stoga se ne preporučuje uporaba u toj populaciji (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

U usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre, ispitanici s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre pokazali su 2-struki, odnosno 4,5-erostruki porast sistemske izloženosti. Tapentadol treba oprezno primjenjivati u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2), osobito nakon započinjanja liječenja.

Tapentadol nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, stoga se ne preporučuje uporaba u toj populaciji (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Uporaba kod bolesti gušterače/žučnoga trakta

Djelatne tvari s aktivnošću agonista μ -opioidnih receptora mogu izazvati spazam Oddijeva sfinktera. Tapentadol treba oprezno upotrebljavati u bolesnika s bolešću žučnoga trakta, uključujući akutni pankreatitis.

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

Opioidi mogu izazvati poremećaje disanja povezane sa spavanjem uključujući centralnu apneju u snu (engl. *central sleep apnea*, CSA) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Opioidi mogu povećati rizik od CSA-a ovisno o dozi. Razmotrite ukupnu dozu opioida u bolesnika s postojećim CSA-om.

Miješani opioidni agonisti/antagonisti

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni tapentadola s miješanim μ -opioidnim agonistima/antagonistima (npr. pentazocin, nalbufin) ili parcijalnim μ -opioidnim agonistima (npr. buprenorfin). Kod bolesnika koji uzimaju buprenorfin za liječenje ovisnosti o opioidima, treba razmotriti druge opcije liječenja (kao npr. privremeni prekid buprenorfina), ukoliko primjena punih μ -agonista (poput tapentadola) postane potrebna pri stanjima akutne boli. Postoje izvještaji o potrebama uzimanja viših doza punih agonista μ -receptora pri kombiniranom uzimanju s buprenorfinom te je u tim okolnostima potrebno pažljivo praćenje nuspojava kao što je respiratorna depresija.

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije 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 tapentadola i sedativnih lijekova poput benzodiazepina ili drugih depresora respiratornog ili središnjeg živčanog sustava (SŽS) (drugi opioidi, antitusici ili nadomjesno liječenje, barbiturati, antipsihotici, H1-antihistaminici, alkohol) povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresorskog učinka na SŽS. Zbog toga, kada se razmišlja o kombiniranoj terapiji tapentadola s respiracijskim depresorom ili depresorom SŽS-a, treba imati na umu da je potrebno razmotriti snižavanje doze jednoga ili obaju lijekova, a trajanje istodobnog liječenja treba biti što je kraće moguće (vidjeti dio 4.4). Istodobna primjena opioida i gabapentinoidea (gabapentina i pregabalina) povećava rizik od predoziranja opioidima, respiratorne depresije i smrti.

Miješani opioidni agonisti/antagonisti

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni tapentadola s miješanim μ -opioidnim agonistima/antagonistima (npr. pentazocin, nalbufin) ili parcijalnim μ -opioidnim agonistima (npr. buprenorfin) (vidjeti također dio 4.4).

Tapentadol može izazvati konvulzije i povećati potencijal selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), tricikličkih antidepresiva, antipsihotika i drugih lijekova koji snižavaju prag epileptičkih napadaja što dovodi do konvulzija.

Postoje prijave serotoniniskog sindroma u vremenskoj povezanosti s terapijskom primjenom tapentadola u kombinaciji sa serotoninergičkim lijekovima kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) i triciklički antidepresivi. Vjerojatno se radi o serotoniniskom sindromu ako se javi nešto od sljedećeg:

- spontani klonus
- inducibilni ili očni klonus s agitacijom ili dijaforezom
- tremor i hiperrefleksija
- hipertenzija i tjelesna temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ te inducibilni očni klonus.

Prekid primjene serotoninergičkih lijekova obično dovodi do brzog poboljšanja. Liječenje ovisi o naravi i težini simptoma.

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

U bolesnika koji se liječe tapentadolom, potreban je oprez ukoliko se započinje ili završava s istodobnom primjenom lijekova koji su jaki induktori enzima (npr. rifampicin, fenobarbital, gospina trava (*Hypericum perforatum*)), jer to može dovesti do smanjene djelotvornosti, odnosno do rizika od nuspojava.

U bolesnika koji primaju inhibitore monoaminoooksidaze (MAO-inhibitore) ili koji su ih uzimali tijekom posljednjih 14 dana, treba izbjegavati liječenje s tapentadolom zbog potencijalnih aditivnih učinaka na sinaptičke koncentracije noradrenalina, što može rezultirati štetnim kardiovaskularnim događajima, kao što je hipertenzivna kriza.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni tapentadola u trudnica su vrlo ograničeni.

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala da postoje teratogeni učinci. Međutim, pri dozama koje rezultiraju pretjeranim farmakološkim učincima (učinci na SŽS vezani uz μ -opioidne receptore kod doziranja iznad terapijskog raspona), zapaženi su odgođeni razvoj i embriotoksičnost. Učinci na postnatalni razvoj primijećeni su već kod materinskog NOAEL-a (vidjeti dio 5.3).

Dugotrajnoj uporabi opioida u majke tijekom trudnoće također je izložen i fetus. U novorođenčeta se posljedično može razviti neonatalni sindrom ustezanja (engl. *neonatal withdrawal syndrome*, NOWS). Neonatalni sindrom ustezanja može biti po život opasno stanje ako se ne prepozna i ne liječi. Za novorođenče treba odmah imati spreman antidot.

Tapentadol se smije koristiti tijekom trudnoće samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

Trudovi i porod

Nije poznat učinak tapentadola na trudove i porod u ljudi. Ne preporuča se uporaba tapentadola u

žena tijekom i neposredno prije trudova i poroda. Zbog agonističkog djelovanja tapentadola na μ -opioidne receptore, novorođenčad čije su majke uzimale tapentadol treba pratiti na pojavu respiracijske depresije.

Dojenje

Nema informacija o izlučivanju tapentadola u majčino mlijeko u ljudi. Iz ispitivanja provedenog na mladunčadi štakora koju su dojile ženke koje su primale doze tapentadola, zaključeno je da se tapentadol izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Zbog toga se ne može isključiti rizik za dojenče. Tapentadol ne treba koristiti tijekom dojenja.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju tapentadola na plodnost ljudi. U ispitivanju plodnosti i ranog embrionalnog razvoja, nisu primijećeni učinci na reproduktivne parametre u mužjaka ili ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zbog činjenice da može štetno djelovati na funkcije središnjeg živčanog sustava (vidjeti dio 4.8), tapentadol može imati veći utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. To se mora očekivati osobito na početku liječenja, u vrijeme svake promjene doze, kao i u vezi s primjenom alkohola ili sredstava za smirenje (vidjeti dio 4.4). Bolesnike treba upozoriti na mogućnost da upravljanje vozilima i rad sa strojevima nisu dozvoljeni.

4.8 Nuspojave

Nuspojave na lijek koje su imali bolesnici u placebom kontroliranim ispitivanjima tapentadola, bile su po intenzitetu pretežno blage i umjerene. Najčešće nuspojave na lijek bile su u probavnom i središnjem živčanom sustavu (mučnina, povraćanje, somnolencija, omaglica i glavobolja).

Donja tablica navodi nuspojave na lijek koje su utvrđene u kliničkim ispitivanjima tapentadola i nakon stavljanja lijeka u promet. Navedene su prema klasi organskog sustava i učestalosti. Učestalost se definira: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

<i>Organski sustav</i>	<i>Vrlo često</i>	<i>Često</i>	<i>Manje često</i>	<i>Rijetko</i>	<i>Nepoznato</i>
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>				Preosjetljivost na lijek*	
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>		Smanjeni apetit			
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		Anksioznost, stanje konfuzije, halucinacije, poremećaj spavanja, abnormalni snovi	Depresivno raspoloženje, dezorijentiranost, agitacija, nervoza, nemir, euforično raspoloženje	Abnormalno razmišljanje	Delirij**
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Omaglica, somnolencija, glavobolja	Tremor	Smetnja u pažnji, oštećena funkcija pamćenja,	Konvulzije, smanjena razina svijesti,	

<i>Organski sustav</i>	<i>Vrlo često</i>	<i>Često</i>	<i>Manje često</i>	<i>Rijetko</i>	<i>Nepoznato</i>
			presinkopa, sedacija, ataksija, dizatrija, hipoestezija, parestezija, nevoljne kontrakcije mišića	abnormalna koordinacija	
<i>Poremećaji oka</i>			Vizualne smetnje		
<i>Srčani poremećaji</i>			Povećana frekvencija srca, palpitacije	Smanjena frekvencija srca	
<i>Krvožilni poremećaji</i>		Naleti crvenila	Sniženi krvni tlak		
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>			Respiracijska depresija, smanjena zasićenost kisikom, dispneja		
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Mučnina, povraćanje	Konstipacija, proljev, dispepsija, suha usta	Nelagoda u abdomenu	Poremećeno pražnjenje želuca	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Pruritus, hiperhidroza, osip	Urtikarija		
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>		Grčevi u mišićima	Osjećaj težine		
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>			Odgoda pri mokrenju, polakiurija		
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>		Astenija, umor, osjećaj promjene tjelesne temperature	Sindrom ustezanja lijeka, edem, nenormalan osjećaj, osjećaj opijenosti, razdražljivost, osjećaj relaksacije		
*Prijavljeni su rijetki postmarketinški slučajevi angioedema, anafilaksije i anafilaktičkog šoka. **Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi delirija u bolesnika kod kojih postoje dodatni čimbenici rizika kao što je rak i starija dob.					

Klinička ispitivanja koja su s tapentadolom provedena uz izloženost bolesnika do 90 dana,

pružila su malo dokaza o simptomima ustezanja nakon naglih prekida primjene, a kada su se pojavili bili su općenito klasificirani kao blagi. No, liječnici trebaju pažljivo pratiti bolesnika na pojavu simptoma ustezanja (vidjeti dio 4.2) te, ako se pojave, liječiti bolesnike na odgovarajući način.

Rizik postojanja samoubilačkih misli i izvršenja suicida je povećan u bolesnika koji pate od kronične boli. Uz to su i neki lijekovi s izraženim utjecajem na monoaminergični sustav povezani s povećanim rizikom od samoubojstva u bolesnika koji pate od depresije, a osobito na početku liječenja. Podaci o tapentadolu iz kliničkih ispitivanja i postmarketinških izvješća ne pružaju dokaze o povećanom riziku.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja 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 lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Iskustvo s predoziranjem tapentadolom u ljudi vrlo je ograničeno. Neklinički podaci navode na zaključak da se, nakon intoksikacije tapentadolom, mogu očekivati simptomi slični simptomima predoziranja drugim analgeticima s centralnim djelovanjem koji imaju agonističku aktivnost na μ -opioidne receptore. S obzirom na kliničko okruženje, ti simptomi u načelu obuhvaćaju posebice miozu, povraćanje, kardiovaskularni kolaps, poremećaje svijesti sve do kome, konvulzije i respiracijsku depresiju do respiracijskog aresta.

Zbrinjavanje

Zbrinjavanje predoziranog bolesnika treba usmjeriti na liječenje simptoma μ -opioidnog agonizma. Kada se sumnja na predoziranje tapentadolom, pažnju treba primarno usmjeriti na ponovnu uspostavu prohodnosti dišnih puteva bolesnika, te potpomognute ili kontrolirane ventilacije.

Čisti antagonisti opioidnih receptora, kao što je nalokson, specifični su antidoti za respiracijsku depresiju koja je rezultat predoziranja opioidima. Respiracijska depresija nakon predoziranja može trajati duže od trajanja djelovanja antagonista opioidnih receptora. Primjena nekog antagonista opioidnih receptora nije zamjena za kontinuirano nadziranje dišnoga puta, disanja, te cirkulacije nakon predoziranja opioidom. Ako je odgovor na antagoniste opioidnih receptora suboptimalan ili po prirodi tek kratak, potrebno je primijeniti dodatnu dozu antagonista (npr. naloksona) prema uputi proizvođača lijeka.

Može se razmotriti gastrointestinalna dekontaminacija, kako bi se eliminirala neapsorbirana djelatna tvar.

Gastrointestinalna dekontaminacija s aktivnim ugljenom ili ispiranjem želuca može se razmotriti unutar 2 sata nakon predoziranja. Prije nego što se pokuša s gastrointestinalnom dekontaminacijom, treba osigurati prohodnost dišnoga puta.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Analgetici; opioidi; ostali opioidi; ATK oznaka: N02AX06

Tapentadol je jaki analgetik s osobinama μ -agonističkog opioida i dodatnim inhibicijskim

svojstvima ponovne pohrane noradrenalina. Tapentadol postiže svoje analgetičke učinke izravno bez farmakološki djelatnog metabolita.

Tapentadol je pokazao djelotvornost na nekliničkim modelima nociceptivne, neuropatske, visceralne i upalne boli. Djelotvornost je potvrđena u kliničkim ispitivanjima tapentadol filmom obloženih tableta kod nociceptivnih bolnih stanja, uključujući postoperativnu ortopedsku i abdominalnu bol kao i kroničnu bol uslijed osteoartritisa kuka ili koljena. Općenito je analgetski učinak tapentadola u ispitivanjima nociceptivne boli bio sličan učinku jakog opioda koji je korišten kao lijek usporedbe.

Učinci na kardiovaskularni sustav: U detaljnom ispitivanju QT-intervalu u ljudi, nije se pokazao učinak višekratnih terapijskih i supratherapijskih doza tapentadola na QT-interval. Slično tome, tapentadol nije imao značajan učinak na druge EKG-parametre (frekvencija srca, PR-interval, trajanje QRS-kompleksa, morfologija T-vala ili U-vala).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja tapentadola u svim podskupinama pedijatrijske populacije za umjerenu do jaku akutnu bol (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene tapentadola, tapentadol se apsorbira brzo i potpuno. Srednja apsolutna bioraspoloživost nakon primjene jedne doze (natašte) iznosi oko 32% zbog opsežnog metabolizma prvoga prolaza. Maksimalne serumske koncentracije tapentadola tipično se zapažaju otprilike oko 1,25 sati nakon primjene filmom obloženih tableta. Povećanja vrijednosti C_{max} i AUC tapentadola, koja su proporcionalna dozi, zapažena su nakon primjene filmom obloženih tableta u rasponu oralnih terapijskih doza.

Ispitivanje višekratnih doza (svakih 6 sati), s dozama u rasponu od 75 do 175 mg tapentadola primijenjenog u obliku filmom obloženih tableta, pokazalo je omjer akumulacije između 1,4 i 1,7 za ishodišnu djelatnu tvar, te između 1,7 i 2,0 za glavni metabolit tapentadol-O-glukuronid, što je prvenstveno određeno intervalom doziranja i prividnim poluvijekom tapentadola i njegova metabolita. Stanje dinamičke ravnoteže koncentracija tapentadola u serumu postignuto je drugog dana režima liječenja.

Učinak hrane

Vrijednosti AUC i C_{max} porasle su za 25%, odnosno 16%, kada su filmom obložene tablete primijenjene nakon visokokaloričnog doručka s visokim sadržajem masti. U tim je uvjetima vrijeme do maksimalne koncentracije u plazmi odgođeno za 1,5 sat. Na temelju podataka o djelotvornosti koji su dobiveni u ranim točkama određivanja tijekom ispitivanja faze II/III, čini se da učinak hrane nije klinički značajan. Tapentadol se može davati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Tapentadol se široko raspodjeljuje po tijelu. Nakon intravenske primjene, volumen raspodjele (V_z) za tapentadol je 540 +/- 98 l. Vezanje na proteine plazme je slabo, a iznosi približno 20%.

Biotransformacija

U ljudi je metabolizam tapentadola opsežan. Metabolizira se oko 97% ishodišnog spoja. Glavni put metabolizma tapentadola je konjugacija s glukuronskom kiselinom da bi se stvorili glukuronidi. Nakon oralne se primjene oko 70% doze izlučuje u mokraći u konjugiranim oblicima (55% glukuronida i 15% sulfata tapentadola). Uridin-difosfat-glukuronil-transferaza (UGT) jest primarni enzim uključen u glukuronidaciju (većinom izomeri UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7). Ukupno se 3% djelatne tvari izluči u mokraću u obliku nepromijenjene djelatne tvari. Tapentadol se dodatno metabolizira pomoću CYP2C9 i CYP2C19 u N-dezmetiltapentadol

(13%), te pomoću CYP2D6 u hidroksi-tapentadol (2%), koji se dalje metaboliziraju konjugacijom. Zbog toga je metabolizam djelatne tvari posredstvom sustava citokroma P450 manje važan nego glukuronidacija. Niti jedan od metabolita ne doprinosi analgetskom djelovanju.

Eliminacija

Tapentadol i njegovi metaboliti izlučuju se gotovo isključivo (99%) putem bubrega. Ukupni klirens nakon intravenske primjene je 1530 +/- 177 ml/min. Nakon oralne primjene terminalni je poluvijek u prosjeku 4 sata.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Srednja izloženost (AUC) tapentadolu bila je slična u ispitivanju sa starijim ispitanicima (u dobi od 65 – 78 godina) u usporedbi s mladim odraslim osobama (u dobi od 19 – 43 godine), kod čega je 16% niža srednja vrijednost Cmax zapažena u skupini starijih ispitanika u usporedbi s mladim odraslim ispitanicima.

Oštećenje funkcije bubrega

Vrijednosti AUC i Cmax tapentadola bile su usporedive u ispitanika s različitim stupnjevima funkcije bubrega (od normalne funkcije do teškog oštećenja). Za razliku od toga, kod sve većeg oštećenja funkcije bubrega zapažena je sve veća izloženost (AUC) tapentadol-O-glukuronidu. U usporedbi s normalnom funkcijom bubrega, u ispitanika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, AUC tapentadol-O-glukuronida je 1,5-struko, 2,5-struko, odnosno 5,5-struko viši.

Oštećenje funkcije jetre

Primjena tapentadola rezultirala je većom izloženosti i serumskim razinama tapentadola u ispitanika s oštećenom funkcijom jetre, u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre. Omjer farmakokinetičkih parametara tapentadola za skupine s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre, u usporedbi sa skupinom ispitanika s normalnom funkcijom jetre, bio je 1,7 odnosno 4,2 za AUC; 1,4 odnosno 2,5 za Cmax; te 1,2 odnosno 1,4 za $t_{1/2}$. Brzina tvorbe tapentadol-O-glukuronida bila je manja u ispitanika s povećanim oštećenjem funkcije jetre.

Farmakokinetičke interakcije

Tapentadol se većinom metabolizira glukuronidacijom, a samo se mala količina metabolizira oksidativnim putovima.

S obzirom na to da je glukuronidacija sustav velikog kapaciteta/malog afiniteta, koji se ne zasićuje lako čak ni u bolesti, te budući da su terapijske koncentracije djelatnih tvari općenito daleko ispod koncentracija koje su potrebne za potencijalnu inhibiciju glukuronidacije, mala je vjerojatnost da će nastupiti neke klinički značajne interakcije uzrokovane glukuronidacijom. U nizu ispitivanja interakcija između lijekova, u kojima su korišteni paracetamol, naproksen, acetilsalicilna kiselina i probenecid, istraživao je mogući utjecaj tih djelatnih tvari na glukuronidaciju tapentadola. Ispitivanja s pokusnim djelatnim tvarima naproksenom (500 mg dva puta na dan tijekom 2 dana) i probenecidom (500 mg dva puta na dan tijekom 2 dana) pokazala su da je došlo do povećanja AUC-vrijednosti tapentadola za 17% odnosno 57%. Sveukupno uzevši, u tim ispitivanjima nisu zapaženi klinički značajni učinci na serumске koncentracije tapentadola.

Nadalje, provedena su ispitivanja interakcija tapentadola s metoklopramidom i omeprazolom, kako bi se istražio mogući utjecaj tih djelatnih tvari na apsorpciju tapentadola. Ta su ispitivanja također pokazala da nema klinički značajnih učinaka na serumске koncentracije tapentadola.

In vitro ispitivanja nisu otkrila nikakav potencijal tapentadola za inhibiciju ili indukciju enzima citokroma P450. Stoga, nije vjerojatno da će posredstvom sustava citokroma P450 nastupiti klinički značajne interakcije.

Vežanje tapentadola na proteine plazme je nisko (oko 20%). Zbog toga je mala vjerojatnost da će doći do farmakokinetičkih interakcija između lijekova istiskivanjem s mjesta vezanja na proteinima.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Tapentadol nije bio genotoksičan na bakterije u Ames testu. U *in vitro* testu kromosomskih aberacija zapaženi su dvosmisleni nalazi, no kada je test ponovljen, rezultati su bili jasno negativni. Tapentadol nije bio genotoksičan *in vivo*, korištenjem dvije mjere ishoda kromosomskih aberacija i neplanirane sinteze DNK, kada je ispitivan do maksimalno podnošene doze. Dugoročna ispitivanja na životinjama nisu utvrdila da za ljude postoji značajna mogućnost kancerogenog rizika.

Tapentadol nije imao nikakvog utjecaja na plodnost u mužjaka ili ženki štakora, no pri visokoj dozi postojalo je smanjeno preživljavanje *in utero*. Nije poznato prenosi li se to preko mužjaka ili preko ženki. Tapentadol nije pokazao teratogene učinke u štakora i kunića nakon intravenske i supkutane izloženosti; no, nakon primjene doza koje su rezultirale pretjeranim farmakološkim učincima (učinci na SŽS vezani uz μ -opioidne receptore kod doziranja iznad terapijskog raspona), zapažen je zakašnjeni razvoj i embriotoksičnost. Nakon intravenskog doziranja u štakora, uočeno je smanjeno preživljavanje *in utero*. U štakora je tapentadol uzrokovao povećani mortalitet F1 mladunaca koji su bili direktno izloženi putem mlijeka između 1. i 4. dana od okota, već pri dozama koje nisu izazvale toksičnost u majke. Na neurobihevijske parametre nije bilo učinka.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična E460
laktoza hidrat
karmelozanatrij, umrežena E468
povidon E1201
magnezijev stearat E470b

Ovojnica tablete:

polivinilni alkohol E1203
titanijski dioksid E171
makrogol 3350 E1521
talk E553b
željezov oksid, žuti E172 (75 mg tablete)
željezov oksid, crveni E172 (100 mg tablete)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

36 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Blistere čuvajte u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Transparentni PVC/PE/PVDC-aluminij blisteri.
Pakiranja s 5, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Medochemie Ltd
1-10 Constantinoupoleos street
3011 Limassol
Cipar

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

Dolten 50 mg filmom obložene tablete: HR-H-246306668
Dolten 75 mg filmom obložene tablete: HR-H-168576308
Dolten 100 mg filmom obložene tablete: HR-H-011900346

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

05. travnja 2023./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

03/2025