

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TAPENTADOLO GRÜNENTHAL 50 mg compresse rivestite con film  
TAPENTADOLO GRÜNENTHAL 75 mg compresse rivestite con film  
TAPENTADOLO GRÜNENTHAL 100 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di tapentadolo (come cloridrato)  
Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di tapentadolo (come cloridrato)  
Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di tapentadolo (come cloridrato)

Eccipiente(i) con effetti noti:

TAPENTADOLO GRÜNENTHAL 50 mg contiene 24,74 mg di lattosio  
TAPENTADOLO GRÜNENTHAL 75 mg contiene 37,11 mg di lattosio  
TAPENTADOLO GRÜNENTHAL 100 mg contiene 49,48 mg di lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestite con film.

[50 mg]: compresse di colore bianco, di forma rotonda, rivestite con film, del diametro di 7 mm, contrassegnate dal logo Grünenthal da un lato e da "H6" dall'altro.

[75 mg]: compresse di colore giallo chiaro, di forma rotonda, rivestite con film, del diametro di 8 mm), contrassegnate dal logo Grünenthal da un lato e da "H7" dall'altro.

[100 mg]: compresse colore rosa chiaro, di forma rotonda, rivestite con film, del diametro di 9 mm, contrassegnate dal logo Grünenthal da un lato e da "H8" dall'altro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 INDICAZIONI TERAPEUTICHE

TAPENTADOLO GRÜNENTHAL è indicato per il trattamento, negli adulti, del dolore acuto da moderato a severo che può essere trattato in modo adeguato solo con analgesici oppioidi.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il regime posologico va personalizzato in funzione dell'intensità del dolore che viene trattato, delle terapie precedenti e delle possibilità di monitorare il paziente.

I pazienti devono iniziare il trattamento con dosi singole di 50 mg di tapentadolo compresse rivestite con film, somministrate ogni 4-6 ore. Dosi iniziali più elevate possono essere necessarie tenendo in considerazione l'intensità del dolore e la natura delle precedenti terapie analgesiche.

Il primo giorno di trattamento è possibile assumere una dose aggiuntiva dopo un ora dalla precedente assunzione, nel caso in cui il controllo del dolore non sia stato raggiunto. La dose va titolata, su base individuale, ad un livello che produca un'analgesia adeguata e riduca al minimo gli effetti indesiderati, sotto la stretta supervisione del medico proscrittore

Dosi totali giornaliere superiori a 700 mg durante il primo giorno di terapia e superiori a 600 mg come dose di mantenimento, non sono state studiate e per tale ragione non sono raccomandate.

#### *Durata del trattamento*

Le compresse rivestite sono indicate nelle situazioni di dolore acuto. Nel caso si ritenga di dover anticipare un trattamento a più lungo termine e si renda necessario e si è ottenuto un effettivo sollievo dal dolore senza di effetti indesiderati intollerabili con TAPENTADOLO GRÜNENTHAL occorre valutare la possibilità di passare alla terapia con TAPENTADOLO GRÜNENTHAL compresse a rilascio prolungato.

Come per tutti i trattamenti sintomatici, l'uso continuato di tapentadolo deve essere valutato caso per caso.

#### *Interruzione del trattamento*

In seguito a improvvisa interruzione del trattamento con tapentadolo, possono verificarsi sintomi di astinenza (vedere paragrafo 4.8). Qualora un paziente non richieda più la terapia con tapentadolo, è consigliabile ridurre la dose in maniera graduale al fine di prevenire la comparsa di sintomi di astinenza.

#### *Insufficienza renale*

Nei pazienti con danno renale lieve o moderato non occorre modificare il dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

Con TAPENTADOLO GRÜNENTHAL non sono disponibili studi di efficacia, controllati, in pazienti con grave insufficienza renale, pertanto l'utilizzo del farmaco in questa popolazione non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4. e 5.2)

#### *Insufficienza epatica*

Nei pazienti con danno epatico lieve non occorre modificare la dose (si veda paragrafo 5.2).

TAPENTADOLO GRÜNENTHAL va usato con cautela nei pazienti che presentano danno epatico moderato. In questi pazienti il trattamento va iniziato con la dose minore possibile, per esempio 50 mg di tapentadolo compresse rivestite con film e somministrato con frequenza non superiore a una volta ogni 8 ore. All'inizio della terapia una dose giornaliera superiore a 150 mg di tapentadolo compresse rivestite con film non è raccomandata. Ulteriori trattamenti devono rispettare il mantenimento dell'analgesia con tollerabilità accettabile riducendo o allungando gli intervalli fra le dosi (vedere paragrafi 4.4. e 5.2)

TAPENTADOLO GRÜNENTHAL non è stato studiato nei pazienti con danno epatico severo; pertanto l'utilizzo non è raccomandato, in tale popolazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Pazienti anziani (soggetti di età pari o superiore ai 65 anni)*

In generale, nei pazienti anziani non è richiesto un adattamento della dose; tuttavia, dato che i pazienti anziani sono più soggetti ad una riduzione della funzionalità renale ed epatica, occorre essere cauti nel selezionare il dosaggio raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### *Pazienti pediatrici*

Nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni la sicurezza e l'efficacia di TAPENTADOLO GRÜNENTHAL non sono state stabilite; per tale ragione l'uso di TAPENTADOLO GRÜNENTHAL non è raccomandato in questa popolazione.

### **Modo di somministrazione**

TAPENTADOLO GRÜNENTHAL va assunto con una quantità sufficiente di liquido.

TAPENTADOLO GRÜNENTHAL può essere assunto sia a digiuno che a stomaco pieno.

### **4.3 Controindicazioni**

TAPENTADOLO GRÜNENTHAL è controindicato

- nei pazienti con ipersensibilità al tapentadolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (elencati al paragrafo 6.1)
- nelle situazioni in cui sono controindicate molecole con attività agonista sui recettori mu-oppioidi, come pazienti con significativa depressione respiratoria (in condizioni di non monitoraggio o in assenza di apparecchiature per la rianimazione), e in pazienti con asma bronchiale o ipercapnia acuta o grave
- in pazienti in cui è presente o si sospetti l'ileo paralitico
- Nei pazienti con intossicazione acuta da alcol, ipnotici, sostanze analgesiche ad azione centrale o sostanze attive psicotrope /vedere paragrafo 4.5).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

##### *Potenziale di abuso e tolleranza/ dipendenza*

TAPENTADOLO GRÜNENTHAL ha un potenziale di abuso e dipendenza. Tale evenienza va presa in considerazione nel prescrivere o dispensare TAPENTADOLO GRÜNENTHAL in situazioni nelle quali insorgono preoccupazioni circa un aumentato rischio di uso improprio, abuso, dipendenza psichica o deviazione.

Tutti i pazienti trattati con farmaci che presentino attività agonista dei recettori mu-oppioidi vanno monitorati con attenzione per l'eventuale comparsa di segni di abuso e di dipendenza psichica.

##### *Rischi derivanti dall'uso concomitante di farmaci ad azione sedativa come benzodiazepine e sostanze correlate*

L'uso concomitante di TAPENTADOLO GRÜNENTHAL e farmaci ad azione sedativa come le benzodiazepine, o sostanze correlate, può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di questi farmaci ad azione sedativa deve essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili alternative terapeutiche. Se si decide di prescrivere TAPENTADOLO GRÜNENTHAL insieme a farmaci sedativi, si deve prendere in considerazione la riduzione di dosaggio di uno o di entrambi i farmaci e la durata della terapia deve essere la più breve possibile.

I pazienti devono essere strettamente monitorati per la comparsa di segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. Pertanto si raccomanda fortemente di informare i pazienti e chi li assiste che devono prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5)

##### *Depressione respiratoria*

A dosi elevate o nei pazienti sensibili agli agonisti del recettore mu -oppioide, TAPENTADOLO GRÜNENTHAL può indurre depressione respiratoria dose correlata; per questo motivo, nei pazienti con disturbi della funzione respiratoria, occorre usare cautela nel somministrare TAPENTADOLO GRÜNENTHAL. È necessario prendere in considerazione degli analgesici alternativi, non agonisti dei recettori  $\mu$ , e, in tali pazienti, TAPENTADOLO GRÜNENTHAL va impiegato solo sotto attenta supervisione medica e alla più bassa dose efficace. In caso si manifesti depressione respiratoria, questa va trattata come una qualsiasi depressione respiratoria indotta da agonisti dei recettori mu-oppioidi (vedere paragrafo 4.9).

##### *Lesioni craniche e pressione intracranica aumentata*

TAPENTADOLO GRÜNENTHAL non va usato nei pazienti che possono essere particolarmente suscettibili agli effetti intracranici dell'accumulo del biossido di carbonio, come ad esempio coloro i quali presentano evidenze di aumento della pressione intracranica, alterazioni dello stato di coscienza o coma. Gli analgesici con attività di agonisti sui recettori mu-oppioidi possono mascherare il decorso clinico dei pazienti con lesioni craniche. Occorre avere cautela nell'impiegare TAPENTADOLO GRÜNENTHAL in pazienti con lesioni craniche o tumore encefalico.

##### *Convulsioni*

Nei pazienti soggetti a convulsioni TAPENTADOLO GRÜNENTHAL non è stato sottoposto a una valutazione sistematica, e tali soggetti sono stati esclusi dalle sperimentazioni cliniche. Tuttavia, come nel caso di altri analgesici dotati di attività agonista sui recettore mu-oppioidi, TAPENTADOLO GRÜNENTHAL non è raccomandato per pazienti con anamnesi di convulsioni o a rischio di

convulsioni. Inoltre, TAPENTADOLO GRÜNENTHAL può aumentare il rischio di convulsioni nei pazienti in terapia con farmaci che abbassano la soglia convulsivogena (vedere paragrafo 4.5)

#### *Insufficienza renale*

TAPENTADOLO GRÜNENTHAL non è stato studiato nel corso di sperimentazioni controllate di efficacia, pertanto non è raccomandato l'uso in pazienti con grave insufficienza renale, (vedere paragrafo 4.2 e 5.2).

#### *Insufficienza epatica*

Soggetti con lieve o moderata insufficienza epatica, presentano un aumento da 2 a 4.5 volte della concentrazione ematica rispetto a soggetti con funzione epatica normale.

TAPENTADOLO GRÜNENTHAL va usato con attenzione nei pazienti con insufficienza epatica moderata (vedere paragrafo 4.2 e 5.2), specialmente all'inizio del trattamento..

TAPENTADOLO GRÜNENTHAL non è stato studiato nei pazienti con grave insufficienza epatica perciò in questa popolazione se ne sconsiglia l'utilizzo (si veda i paragrafi 4.2 and 5.2).

#### *Uso nelle malattie pancreatiche/del tratto biliare*

I farmaci con attività di agonista sui recettori  $\mu$ -oppiacei possono indurre spasmo dello sfintere di Oddi. TAPENTADOLO GRÜNENTHAL deve essere utilizzato con cautela in pazienti con disturbi del tratto biliare, pancreatite acuta inclusa

#### *Oppioidi con azione mista agonista/antagonista*

Occorre cautela nell'utilizzare TAPENTADOLO GRÜNENTHAL con farmaci agonisti//antagonisti dei recettori  $\mu$ -oppioidi (come pentazocina, nalbufina) od agonisti parziali dei recettori  $\mu$ -oppioidi (come buprenorfina), In pazienti trattati con buprenorfina per il trattamento della dipendenza da oppioidi, occorre prendere in considerazione trattamenti alternativi (come la sospensione temporanea della buprenorfina), nel caso in cui la somministrazione di  $\mu$ -agonisti completi (come tapentadolo) sia necessaria in condizione di dolore acuto. Con l'uso concomitante di buprenorfina, è stata segnalata una richiesta di dosaggi più alti del farmaco agonista completo dei recettori  $\mu$ -oppioidi e pertanto, in questa situazione, è necessario uno stretto monitoraggio degli eventi avversi come la depressione respiratoria.

Le compresse rivestite con film di TAPENTADOLO GRÜNENTHAL contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

## **4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione**

#### *Farmaci sedativi come benzodiazepine e sostanze correlate*

L'uso concomitante di oppioidi con farmaci ad azione sedativa come le benzodiazepine o altri farmaci ad azione depressiva sul SNC e sulla respirazione (altri oppioidi, antitosse o trattamenti sostitutivi, barbiturici, antipsicotici, H1-antistaminici, alcol) aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC. Pertanto, ove si contempli una terapia combinata con TAPENTADOLO GRÜNENTHAL e una sostanza ad azione depressiva sul SNC o sull'apparato respiratorio, occorre prendere in considerazione la riduzione della dose di uno o di entrambi i farmaci e la durata del trattamento concomitante deve essere limitata (vedere paragrafo 4.4.).

#### *Oppioidi con azione mista agonista/antagonista*

Occorre cautela nell'associare TAPENTADOLO GRÜNENTHAL con farmaci agonisti/antagonisti dei recettori  $\mu$ -oppioidi (come pentazocina, nalbufina) o agonisti parziali dei recettori  $\mu$ -oppioidi (come buprenorfina) (vedere paragrafo 4.4.).

TAPENTADOLO GRÜNENTHAL può indurre convulsioni ed aumentare il potenziale convulsivogeno degli inibitori del re-uptake della serotonina (SSRIs), degli inibitori del re-uptake

della serotonina-noradrenalina (SNRIs), degli antidepressivi triciclici, degli antipsicotici e di altri farmaci che abbassano la soglia convulsivogena.

Sono stati riportati casi di sindrome serotoninergica in connessione temporale all'utilizzo di TAPENTADOLO GRÜNENTHAL in combinazione con farmaci serotoninergici come gli inibitori del re-uptake della serotonina (SSRIs), inibitori del re-uptake della serotonina-noradrenalina (SNRIs) e antidepressivi triciclici. La sindrome serotoninergica è probabile quando si osserva una delle condizioni seguenti:

- mioclono spontaneo
- clono inducibile o oculare con agitazione o diaforesi
- tremori e iperriflessia
- ipertonìa e temperatura corporea >38° e clono inducibile.

La sospensione del farmaco serotoninergico porta, in genere, ad un rapido miglioramento della sintomatologia. Il trattamento dipende dalla natura ed alla gravità dei sintomi.

La principale via di metabolizzazione di tapentadolo è la coniugazione con acido glucuronico, attraverso l'enzima uridina difosfato glucuroniltransferasi (UGT), principalmente le isoforme UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7. Quindi, la somministrazione concomitante con potenti inibitori di questi enzimi (come ketoconazolo, fluconazolo, acido meclofenamico) possono portare ad un aumento dell'esposizione sistemica di tapentadolo (vedere paragrafo 5.2).

Nei pazienti in trattamento con tapentadolo occorre cautela quando si inizia o si termina la somministrazione contemporanea di farmaci forti induttori enzimatici (come rifampicina, fenobarbital, erba di San Giovanni (iperico perforato)), in quanto si potrebbe verificare, rispettivamente, una riduzione dell'efficacia e rischio di effetti indesiderati.

Il trattamento con TAPENTADOLO GRÜNENTHAL va evitato nei pazienti che stanno assumendo inibitori della monoammina ossidasi (MAO) o che li hanno assunti negli ultimi 14 giorni, a causa dei potenziali effetti additivi sulle concentrazioni sinaptiche di noradrenalina, che possono determinare eventi avversi cardiovascolari *come ad esempio crisi ipertensive*

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### *Gravidanza*

I dati sull'utilizzo nelle donne in gravidanza sono molto limitati.

Studi effettuati sugli animali non hanno evidenziato effetti teratogeni; tuttavia, sviluppo ed embriotossicità sono stati osservati a dosi farmacologicamente eccessive (effetti sull'attività  $\mu$ -oppioide a livello del SNC collegati a dosaggi superiori al range terapeutico). Effetti sullo sviluppo post-natale sono stati riportati a dosi tossiche per le madri (vedere paragrafo 5.3).

In gravidanza, TAPENTADOLO GRÜNENTHAL va usato solo nel caso in cui il potenziale beneficio giustifichi il possibile rischio per il feto.

##### *Travaglio e parto*

Negli esseri umani non si conosce l'effetto del tapentadolo sul travaglio e sul parto. L'uso di TAPENTADOLO GRÜNENTHAL non è raccomandato immediatamente prima o durante il parto. A causa dell'attività di  $\mu$ -agonista di tapentadolo, i neonati le cui madri hanno assunto tapentadolo vanno monitorati per la depressione respiratoria.

##### *Allattamento*

Non vi sono informazioni circa l'escrezione del tapentadolo nel latte materno umano. Da uno studio eseguito su cuccioli di ratto allattati da madri alle quali era stato somministrato tapentadolo si è concluso che quest'ultimo è escreto nel latte (vedere paragrafo 5.3). Per tale ragione, non è possibile escludere dei rischi anche per il lattante. TAPENTADOLO GRÜNENTHAL non deve essere usato durante il periodo di allattamento al seno.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

TAPENTADOLO GRÜNENTHAL può avere effetti marcati sulla capacità di guida e di impiego di macchinari, perché può influenzare in maniera negativa le funzioni del sistema nervoso centrale (vedere paragrafo 4.8). Ciò è da attendersi in particolare all'inizio del trattamento, ad ogni modifica del dosaggio così come in associazione con l'alcol o con i tranquillanti (vedere paragrafo 4.4). I pazienti devono essere informati se sia loro permesso guidare o utilizzare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse al farmaco riferite dai pazienti nel corso degli studi clinici controllati con placebo, condotti con TAPENTADOLO GRÜNENTHAL o segnalate nell'esperienze post-marketing, sono state in prevalenza di entità lieve o moderata. Gli effetti indesiderati più frequenti hanno riguardato il tratto gastrointestinale e il sistema nervoso centrale (nausea, vertigini, stipsi, cefalea e sonnolenza).

La tabella sottostante riporta le reazioni avverse al farmaco identificate nel corso di studi clinici condotti con TAPENTADOLO GRÜNENTHAL ed elencate per classe e frequenza. La frequenza è definita come molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000$  e  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10,000$  e  $< 1/1000$ ); molto rara ( $< 1/10000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

#### EFFETTI INDESIDERATI

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non noto
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Ipersensibilità al farmaco *		
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		Calo dell'appetito	Diminuzione di peso		
<b>Disturbi psichiatrici</b>		Ansia, depressione, disordini del sonno, irritabilità, irrequietezza	Disorientamento, stato confusionale, agitazione, disturbi della percezione, sogni anomali, euforia	Farmaco dipendenza, pensieri anomali,	Delirio **
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Vertigini, sonnolenza, cefalea	Disturbi dell'attenzione, tremori, contrazioni muscolari involontarie	Depressione del livello di coscienza, riduzione della memoria, riduzione delle capacità mentali, sincope, sedazione, disordine dell'equilibrio, disartria, ipoestesia, parestesie	Convulsioni, presincope, anomalie della coordinazione	
<b>Patologie dell'occhio</b>			Disturbi visivi		
<b>Patologie cardiache</b>			Aumento della frequenza cardiaca, diminuzione della frequenza cardiaca, palpitazioni		
<b>Patologie vascolari</b>		Vampate di calore	Riduzione della pressione arteriosa		

<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		Dispnea		Depressione respiratoria	
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Nausea, stipsi	Vomito, diarrea, dispepsia	Fastidio a livello addominale	rallentamento o dello svuotamento gastrico	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Prurito, iperidrosi, <i>rash</i>	Orticaria		
<b>Patologie renali e urinarie</b>			Difficoltà della minzione, pollachiuria		
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>			Disfunzioni sessuali		
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Astenia, affaticamento, sensazione di variazione della temperatura corporea, secchezza delle mucose, edema	Sindrome da astinenza, sensazione di malessere, irritabilità	Sensazione di ubriachezza, sensazione di rilassamento	
*Post-marketing: sono stati riportati rari eventi di angioedema, anafilassi e shock anafilattico					
**Sono stati osservati casi post-marketing di delirio in pazienti con ulteriori fattori di rischio come il cancro e l'età avanzata					

Studi clinici condotti con TAPENTADOLO GRÜNENTHAL con trattamento dei pazienti fino a 90 giorni hanno dimostrato un basso rischio di sviluppo di sintomi da astinenza in seguito a interruzioni improvvise, e generalmente classificati lieve entità. In ogni caso i medici devono prestare attenzione all'insorgenza di eventuali sintomi da astinenza (vedere paragrafo 4.2) e conseguentemente trattare i pazienti in caso tali sintomi dovessero palesarsi.

Il rischio di idee suicide e di tentato suicidio è noto essere più elevato in pazienti con dolore cronico. Inoltre, sostanze con una pronunciata influenza sul sistema monoaminergico sono state associate ad un aumentato rischio di suicidio in pazienti sofferenti di depressione, specialmente all'inizio del trattamento. I dati derivati dagli studi clinici e dai rapporti di post-marketing, non rilevano un aumento del rischio.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### 4.9 Sovradosaggio

##### *Sintomi*

Per quanto concerne il sovradosaggio di tapentadolo, le esperienze sull'uomo sono molto limitate. Dati preclinici suggeriscono che, in seguito a intossicazione con tapentadolo è da attendere l'insorgenza di sintomi analoghi a quelli causati da altri analgesici centrali con attività di agonista sui recettori mu-

oppioidi. Da un punto di vista clinici questi sintomi comprendono: miosi, vomito, collasso cardiovascolare, disordini dello stato di coscienza fino al coma, convulsioni e depressione respiratoria fino all'arresto respiratorio.

### *Gestione*

La gestione del sovradosaggio deve essere incentrata sul trattamento dei sintomi conseguenti all'azione antagonista sui recettori mu-oppioidi. Quando vi sia il sospetto di un sovradosaggio di tapentadolo, occorre prestare attenzione in primo luogo occorre garantire la pervietà delle vie aeree e l'istituzione di una ventilazione assistita o controllata.

Gli antagonisti puri del recettore degli oppioidi, come il naloxone, rappresentano degli antidoti specifici per la depressione respiratoria dovuta a sovradosaggio di un oppioide. La depressione respiratoria conseguente a sovradosaggio può avere una durata superiore rispetto a quella dell'antagonista del recettore mu-oppiaceo. La somministrazione di un antagonista non costituisce un'alternativa al monitoraggio continuo delle vie aeree, della funzione respiratoria e della funzione cardiovascolare dopo sovradosaggio di un oppioide. Se la risposta agli antagonisti del recettore degli oppioidi è subottimale o soltanto di breve durata, è necessario somministrare un altro antagonista attenendosi alle istruzioni fornite dal produttore del farmaco.

La decontaminazione gastrointestinale può essere presa in considerazione per eliminare la sostanza attiva non assorbita. La decontaminazione gastrointestinale con carbone attivato o mediante lavanda gastrica deve essere presa in considerazione entro 2 ore dall'assunzione. Prima di tentare la decontaminazione gastrointestinale, però, bisogna prestare attenzione a garantire la pervietà delle vie aeree.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Gruppo farmacoterapeutico: analgesici; oppiacei; altri oppiacei  
Codice ATC: N02AX06

Tapentadolo è un potente analgesico che possiede un'attività agonista sui recettori oppioidi e di inibizione della ricaptazione della noradrenalina. Il tapentadolo esercita i propri effetti analgesici in modo diretto senza alcun metabolita farmacologicamente attivo.

Il tapentadolo ha dimostrato efficacia in modelli preclinici di dolore nocicettivo, viscerale, infiammatorio e neuropatico. L'efficacia di tapentadolo compresse a rilascio prolungato è stata valutata nel corso di studi clinici su pazienti con dolore nocicettivo e neuropatico cronico. Gli studi in pazienti con artrosi o lombalgia cronica hanno dimostrato un'efficacia analgesica simile a quella di un forte oppioide di confronto. In uno studio condotto su pazienti affetti da neuropatia diabetica, tapentadolo si differenziava dal placebo usato come confronto.

Effetti sul sistema cardiovascolare: nel corso di uno specifico studio sugli effetti di tapentadolo sull'intervallo QT condotto nell'uomo, non si sono evidenziati effetti dopo somministrazione di dosi multiple o oltre il dosaggio terapeutico. Analogamente tapentadolo non ha mostrato effetti rilevanti sugli altri parametri ECG (frequenza cardiaca, intervallo PR, durata QRS, morfologia dell'onda T o dell'onda U).

### *Popolazione pediatrica*

L'Agenzia Europea dei farmaci (EMA) ha prorogato l'obbligo di invio dei risultati degli studi sul dolore da moderato a severo, con TAPENTADOLO GRÜNENTHAL in tutte le fasce d'età pediatriche. (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso in pediatria).

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### *Assorbimento*

Tapentadolo viene assorbito rapidamente e completamente dopo somministrazione orale di TAPENTADOLO GRÜNENTHAL .

La biodisponibilità media assoluta di tapentadolo dopo somministrazione in singola dose (a digiuno) di TAPENTADOLO GRÜNENTHAL è del 32% circa per via di un esteso metabolismo di primo passaggio. Le concentrazioni sieriche massime di tapentadolo si osservano tra le 3 e le 6 ore dopo la somministrazione di compresse a rilascio prolungato.

In seguito a somministrazione di compresse a rilascio prolungato è stato dimostrato un incremento dei valori di AUC proporzionale alle dosi somministrate per tutto il range di dosi terapeutiche (AUC è il principale parametro per indicare l'esposizione al farmaco).

Uno studio multi dose (ogni 6 ore) con dosaggi da 75 a 175 mg di tapentadolo, somministrato come compresse rivestite con film, ha dimostrato un rapporto di accumulo di circa 1.7 per la molecola attiva e fra 1.7 e 2.0 per il principale metabolita tapentadolo-O-glucuronide, determinato dall'intervallo fra le dosi e l'emivita apparente di tapentadolo e del suo metabolita. Le concentrazioni sieriche di tapentadolo allo steady state vengono raggiunte al secondo giorno del regime di trattamento.

#### *Effetto del cibo*

Quando compresse rivestite con film sono state somministrate dopo una colazione ad alto contenuto di grassi e di calorie, l'AUC e la  $C_{max}$  aumentavano, rispettivamente, del 25% e del 16%. Il  $T_{max}$  della concentrazione plasmatica era ritardato di 1,5 ore . Basandosi sui dati di efficacia ottenuti durante gli studi di fase II/II, l'effetto del cibo non sembra avere rilevanza clinica.

TAPENTADOLO GRÜNENTHAL può essere assunto sia a stomaco pieno che a digiuno.

#### *Distribuzione*

Il tapentadolo è ampiamente distribuito in tutto l'organismo. Dopo somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione ( $V_z$ ) per il tapentadolo è 540 +/- 98 l. Il legame con le proteine plasmatiche è basso, circa il 20%.

#### *Metabolismo*

Nell'uomo il metabolismo del tapentadolo è esteso: circa il 97% della molecola, infatti, viene metabolizzato. La via principale di metabolismo del tapentadolo è la coniugazione con acido glucuronico con produzione di glucuronidi. In seguito a somministrazione orale, circa il 70% della dose è escreto nelle urine come forme coniugate (55% di glucuronide e 15% di solfato di tapentadolo). L'enzima primario implicato nella glucuronidazione è l'uridina difosfato glucuroniltrasferasi (UGT) (in prevalenza le isoforme UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7). Un totale pari al 3% della sostanza attiva è escreto nelle urine come farmaco inalterato. Il tapentadolo è inoltre metabolizzato a N-desmetiltapentadolo (13%) da CYP2C9 e CYP2C19, e a idrossitapentadolo (2%) da CYP2D6, che vengono ulteriormente metabolizzati per coniugazione; perciò il metabolismo della sostanza attiva mediato dal sistema del citocromo P450 ha un'importanza minore rispetto alla glucuronidazione. Nessuno dei metaboliti contribuisce all'attività analgesica.

#### *Eliminazione*

L'escrezione del tapentadolo e dei suoi metaboliti avviene quasi esclusivamente (99%) per via renale. La *clearance* totale, dopo somministrazione endovenosa è di 1530 +/- 177 ml/min. L'emivita terminale è in media di 4 ore dopo la somministrazione orale.

#### *Popolazioni particolari*

##### *Pazienti anziani*

In uno studio clinico condotto su soggetti anziani (età compresa tra i 65 e i 78 65-78 anni), l'esposizione media (AUC) al tapentadolo è risultata simile a quella di giovani adulti (19-43 anni di età), con una  $C_{max}$  media inferiore del 16% osservata nel gruppo degli anziani rispetto ai giovani adulti.

##### *Insufficienza renale*

L'AUC e la  $C_{max}$  del tapentadolo sono risultati simili in soggetti con gradi variabili di funzionalità renale (da normale fino a molto compromessa). All'aumentare del livello di insufficienza renale si è avuto un aumento dell'esposizione al tapentadolo-O-glucuronide. Nei soggetti con danno renale lieve,

moderato e severo, le AUC del tapentadolo-O-glucuronide sono, rispettivamente, 1,5, 2,5 e 5,5 volte superiori rispetto a quelle che si rilevano in soggetti con funzionale renale nella norma.

#### *Insufficienza epatica*

La somministrazione di tapentadolo ha comportato concentrazioni ematiche più elevate nei soggetti con funzione epatica ridotta rispetto agli individui con funzionalità epatica normale. In caso di insufficienza epatica lieve o moderata rispetto a soggetti con funzionalità nella norma il rapporto dei parametri farmacocinetici del tapentadolo, era rispettivamente 1,7 e 4,2 per l'AUC, e 1,4 e 2,5 per la  $C_{max}$  e rispettivamente 1,2 e 1,4 per il  $t_{1/2}$ . Le percentuali di tapentadolo-O-glucuronide sono risultate inferiori nei soggetti con danno epatico più accentuato.

#### *Interazioni farmacocinetiche*

Il tapentadolo viene metabolizzato prevalentemente tramite glucuronidazione di fase 2 e solo una piccola quota è metabolizzata attraverso vie ossidative.

Dato che la glucuronidazione è un sistema ad alta capacità/bassa affinità, che non si satura facilmente anche in corso di malattia, e dal momento che le concentrazioni terapeutiche delle sostanze attive sono in generale ben al di sotto di quelle che occorrono per una potenziale inibizione della glucuronidazione, è poco probabile che si verifichino interazioni clinicamente rilevanti conseguenti alla glucuronidazione. In diversi studi di interazione con paracetamolo, naproxene, acido acetilsalicilico e probenecid, è stata valutata una eventuale interferenza di queste molecole sulla glucuronidazione del tapentadolo.

Gli studi con naproxene (500 mg due volte al giorno per 2 giorni) e probenecid (500 mg due volte al giorno per 2 giorni) hanno evidenziato incrementi dell'AUC del tapentadolo pari, rispettivamente, al 17% e al 57%. Nel complesso, in questi studi non è stato osservato alcun effetto clinicamente rilevante sulle concentrazioni sieriche di tapentadolo.

Oltre a ciò, sono stati condotti studi di interazione di tapentadolo con metoclopramide e omeprazolo al fine di valutare i possibili effetti di queste molecole sull'assorbimento di tapentadolo, ma anche queste ricerche non hanno mostrato effetti clinicamente rilevanti sulle concentrazioni sieriche di tapentadolo. Studi *in vitro* non hanno rivelato alcuna capacità del tapentadolo di inibire o indurre gli enzimi del citocromo P450; pertanto, è improbabile che si manifestino interazioni clinicamente rilevanti mediate dal sistema.

Il legame del tapentadolo alle proteine plasmatiche è basso (approssimativamente il 20%); per tale ragione, la probabilità di interazioni farmacocinetiche tra farmaci dovuta allo spiazzamento è bassa.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Al test di Ames, il tapentadolo non è risultato genotossico sui batteri. Riscontri ambigui sono stati osservati in un test di aberrazione cromosomica *in vitro*, ma quando questo è stato ripetuto i risultati sono stati chiaramente negativi. Usando i due *endpoint* dell'aberrazione cromosomica e della sintesi non programmata di DNA, il tapentadolo, analizzato fino alla massima dose tollerata, non è risultato genotossico *in vivo*. Gli studi a lungo termine sugli animali non hanno identificato un potenziale rischio carcinogenetico rilevante per l'uomo.

Nei ratti il tapentadolo non presentava alcuna influenza sulla fertilità maschile o femminile ma ad alte dosi ha ridotto la sopravvivenza *in utero*. Non è noto se ciò è mediato per via maschile o femminile. Tapentadolo ha dimostrato di non avere effetti teratogeni nei ratti e nei conigli dopo esposizione endovenosa e sottocutanea. Tuttavia, sono stati osservati ritardo dello sviluppo e tossicità embrionale a seguito di somministrazione di dosi che portavano ad effetti farmacologici esagerati (effetti sull'attività  $\mu$ -oppioidi a livello del SNC dovuti a dosaggi superiori al range terapeutico). Dopo somministrazione endovenosa nei ratti, è stata notata una riduzione della sopravvivenza *in utero*. Il tapentadolo induceva un aumento della mortalità dei neonati  $F_1$  che subivano un'esposizione diretta attraverso il latte tra i giorni 1 e 4 dopo il parto già a dosaggi che non provocavano tossicità materna. Non vi era alcun neurocomportamentale.

L'escrezione nel latte materno è stata studiata in cuccioli di ratto allattati da madri sottoposte a tapentadolo: i neonati erano esposti in maniera dose-dipendente al tapentadolo e al tapentadolo O-glucuronide. Se ne conclude che il tapentadolo viene escreto nel latte.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

[50 mg]:

Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, caramellosa sodica, povidone K30, magnesio stearato. Rivestimento della compressa: polivinilalcol, titanio biossido, macrogol 3350, talco

[75 mg]:

Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, caramellosa sodica, povidone K30, magnesio stearato. Rivestimento della compressa: polivinil alcol, titanio biossido, macrogol 3350, talco, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172)

[100 mg]:

Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, caramellosa sodica, povidone K30, magnesio stearato. Rivestimento della compressa: polivinil alcol, titanio biossido, macrogol 3350, talco, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro nero (E172)

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinenti

### 6.3 Periodo di validità

3 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo prodotto medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PVDC-alluminio

Confezioni con 5, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 compresse rivestite con film.

Blister di PVC/PVDC alluminio perforati a dose unitaria.

Confezioni con 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 100x1 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Grünenthal Italia S.r.l. Via Carlo Bo, 11 20143 Milano

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

50 mg compresse rivestite con film 5 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 040425011
50 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 040425023
50 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 040425035

50 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 040425047
50 mg compresse rivestite con film 24 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 041572049
50 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 040425050
50 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 040425062
50 mg compresse rivestite con film 40 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 040425074
50 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 040425086
50 mg compresse rivestite con film 54 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 041572052
50 mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 040425098
50 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 040425100
50 mg compresse rivestite con film 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 040425112
50 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 040425124
75 mg compresse rivestite con film 5 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 040425136
75 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 040425148
75 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 040425151
75 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 040425163
75 mg compresse rivestite con film 24 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 041572064
75 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 040425175
75 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 040425187
75 mg compresse rivestite con film 40 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 040425199
75 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 040425201
75 mg compresse rivestite con film 54 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 041572076
75 mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 040425213
75 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 040425225
75 mg compresse rivestite con film 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 040425237
75 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 040425249
100 mg compresse rivestite con film 5 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 040425252
100 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 040425264
100 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 040425276
100 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 040425288
100 mg compresse rivestite con film 24 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 041572088
100 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 040425290
100 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 040425302
100 mg compresse rivestite con film 40 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 040425314
100 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 040425326
100 mg compresse rivestite con film 54 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 041572090
100 mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 040425338
100 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 040425340
100 mg compresse rivestite con film 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 040425353
100 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL	AIC n. 040425365
50 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL monodose	AIC n. 040425973
50 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL monodose	AIC n. 040425985
50 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL monodose	AIC n. 040425997
50 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL monodose	AIC n. 040428017
50 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL monodose	AIC n. 040428029
50 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL monodose	AIC n. 040428031
50 mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister PVC/PVDC/AL monodose	AIC n. 040428043
50 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL monodose	AIC n. 040428056

50 mg compresse rivestite con film 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL monodose AIC n. 040428068  
50 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL monodose AIC n. 040428070  
75 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL monodose AIC n. 040428082  
75 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL monodose AIC n. 040428094  
75 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL monodose AIC n. 040428106  
75 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL monodose AIC n. 040428118  
75 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL monodose AIC n. 040428120  
75 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL monodose AIC n. 040428132  
75 mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister PVC/PVDC/AL monodose AIC n. 040428144  
75 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL monodose AIC n. 040428157  
75 mg compresse rivestite con film 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL monodose AIC n. 040428169  
75 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL monodose AIC n. 040428171  
100 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL monodose AIC n. 040428183  
100 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL monodose AIC n. 040428195  
100 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL monodose AIC n. 040428207  
100 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL monodose AIC n. 040428219  
100 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL monodose AIC n. 040428221  
100 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL monodose AIC n. 040428233  
100 mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister PVC/PVDC/AL monodose AIC n. 040428245  
100 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL monodose AIC n. 040428258  
100 mg compresse rivestite con film 90 compresse in blister PVC/PVDC/AL monodose AIC n. 040428260  
100 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL monodose AIC n. 040428272

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Prima registrazione Luglio 2011

Rinnovo: 27.10.17

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*