

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TADOMON 25 mg compresse a rilascio prolungato
TADOMON 50 mg compresse a rilascio prolungato
TADOMON 100 mg compresse a rilascio prolungato
TADOMON 150 mg compresse a rilascio prolungato
TADOMON 200 mg compresse a rilascio prolungato
TADOMON 250 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene tapentadolo tartrato equivalente a 25 mg di tapentadolo.

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene tapentadolo tartrato equivalente a 50 mg di tapentadolo.

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene tapentadolo tartrato equivalente a 100 mg di tapentadolo.

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene tapentadolo tartrato equivalente a 150 mg di tapentadolo.

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene tapentadolo tartrato equivalente a 200 mg di tapentadolo.

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene tapentadolo tartrato equivalente a 250 mg di tapentadolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato

[25 mg]: Compressa a rilascio prolungato di colore beige chiaro, rotonda e biconvessa, con un diametro di circa 8 mm.

[50 mg]: Compressa a rilascio prolungato di colore da bianco a biancastro, rotonda e biconvessa, con un diametro di circa 12 mm.

[100 mg]: Compressa a rilascio prolungato di colore giallo chiaro, oblunga e biconvessa, con una lunghezza di circa 16 mm e uno spessore di circa 7 mm.

[150 mg]: Compressa a rilascio prolungato di colore rosa chiaro, oblunga e biconvessa, con una lunghezza di circa 18 mm e uno spessore di circa 7,5 mm.

[200 mg]: Compressa a rilascio prolungato di colore ocra chiaro, oblunga e biconvessa, con una lunghezza di circa 18 mm e uno spessore di circa 7,5 mm.

[250 mg]: Compressa a rilascio prolungato di colore rosso-marrone, oblunga e biconvessa, con una lunghezza di circa 21 mm e uno spessore di circa 7,5 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

TADOMON è indicato per il trattamento, negli adulti, del dolore cronico severo che può essere trattato in modo adeguato solo con analgesici oppioidi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il regime posologico deve essere definito individualmente in base alla intensità del dolore da trattare, alla precedente esperienza di trattamento e alla capacità di monitorare il paziente. TADOMON deve essere assunto due volte al giorno, ogni 12 ore circa.

Inizio della terapia

Inizio della terapia in pazienti che, al momento, non stanno assumendo analgesici oppioidi
I pazienti devono iniziare il trattamento con dosi singole da 50 mg di tapentadolo in compresse a rilascio prolungato somministrate due volte al giorno.

Inizio della terapia in pazienti in trattamento con analgesici oppioidi

Quando si passa dagli oppioidi a TADOMON e si sceglie la dose iniziale, si deve tener conto della natura del precedente farmaco, della somministrazione e della dose media giornaliera. Ciò può richiedere dosi iniziali più elevate di TADOMON per i pazienti che attualmente assumono oppioidi rispetto a quelli che non hanno assunto oppioidi prima di iniziare la terapia con TADOMON.

Titolazione e mantenimento

Dopo l'inizio della terapia, la dose deve essere titolata su base individuale fino a un livello che fornisca un'adeguata analgesia e minimizzi gli effetti indesiderati, sotto la stretta supervisione del medico prescrittore.

Gli studi clinici hanno dimostrato che un regime di titolazione con incrementi di 50 mg di tapentadolo in compresse a rilascio prolungato due volte al giorno ogni 3 giorni era appropriato per ottenere un adeguato controllo del dolore nella maggior parte dei pazienti. La compressa a rilascio prolungato da 25 mg di tapentadolo può anche essere somministrata per regolare la dose in modo da soddisfare le esigenze individuali del paziente.

Dosi giornaliere totali di TADOMON superiori a 500 mg di tapentadolo non sono state ancora studiate e quindi non sono raccomandate.

Interruzione del trattamento

In seguito a improvvisa interruzione del trattamento con tapentadolo potrebbero verificarsi sintomi da astinenza (vedere paragrafo 4.8). Quando un paziente non richiede più una terapia con tapentadolo, si consiglia di ridurre gradualmente la dose per prevenire i sintomi di astinenza.

Compromissione renale

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

TADOMON non è stato valutato in studi di efficacia controllati in pazienti con grave compromissione renale, pertanto l'uso in questa popolazione non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve non occorre modificare la dose (vedere paragrafo 5.2).

TADOMON deve essere somministrato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata. Il trattamento in questi pazienti deve essere iniziato con la più bassa dose disponibile, cioè 25 mg, 50 mg di tapentadolo in compresse a rilascio prolungato, e non deve essere somministrato più di una volta ogni 24 ore. All'inizio della terapia non è raccomandata una dose giornaliera superiore a 50 mg di tapentadolo in compresse a rilascio prolungato. Il trattamento successivo deve riflettere il mantenimento dell'analgesia con una tollerabilità accettabile (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

TADOMON non è stato valutato in pazienti con compromissione epatica severa, pertanto l'uso in questa popolazione non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

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

In generale, non è richiesto un adattamento della dose nei pazienti anziani. Tuttavia, poiché è più probabile che i pazienti anziani abbiano una ridotta funzionalità renale ed epatica, occorre prestare attenzione nella selezione del dosaggio come raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di TADOMON nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono ancora state stabilite. Pertanto l'uso di TapentadoloLiconsal non è raccomandato in questa popolazione.

Modo di somministrazione

TADOMON deve essere assunto intero, senza dividerlo o masticarlo, per assicurare che il meccanismo di rilascio prolungato sia mantenuto. TADOMON deve essere assunto con una quantità sufficiente di liquido. TADOMON può essere assunto sia a digiuno che a stomaco pieno.

Il rivestimento (matrice) della compressa di tapentadolo può non essere digerito completamente e quindi può essere eliminato e rilevato nelle feci del paziente. Tuttavia, ciò non ha alcuna rilevanza clinica, poiché il principio attivo della compressa sarà già stato assorbito.

4.3 Controindicazioni

TADOMON è controindicato

1

- nei pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- in situazioni in cui i principi attivi con attività agonista sui recettori mu-oppioidi sono controindicati, vale a dire nei pazienti con depressione respiratoria significativa (in ambienti non monitorati o in assenza di attrezzature di rianimazione), e nei pazienti con asma bronchiale acuta o severa o ipercapnia
- in tutti i pazienti con ileo paralitico accertato o sospetto
- nei pazienti con intossicazione acuta da alcol, sostanze ipnotiche, analgesici ad azione centrale o principi attivi psicotropi (vedere paragrafo 4.5)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Potenziale di abuso e dipendenza/sindrome da dipendenza

TADOMON ha un potenziale di abuso e dipendenza. Questo deve essere preso in considerazione quando si prescrive o si dispensa TADOMON in situazioni in cui si teme un aumento del rischio di misuso, abuso, dipendenza o diversione.

Tutti i pazienti trattati con sostanze attive che hanno attività agonista sui recettori mu-oppioidi devono essere attentamente monitorati per l'eventuale comparsa di sintomi di abuso e dipendenza.

Rischio dovuto all'uso concomitante di farmaci sedativi come le benzodiazepine o sostanze correlate

L'uso concomitante di TADOMON e di farmaci sedativi come le benzodiazepine o sostanze correlate può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante con questi farmaci sedativi deve essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili opzioni di trattamento alternative. Se si decide di prescrivere

TADOMON insieme a farmaci sedativi, si deve prendere in considerazione la riduzione del dosaggio di uno o di entrambi gli agenti e la durata del trattamento concomitante deve essere la più breve possibile.

I pazienti devono essere monitorati attentamente per la comparsa di eventuali segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A questo proposito, si raccomanda fortemente di informare i pazienti e chi li assiste affinché siano a conoscenza di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Depressione respiratoria

A dosi elevate o nei pazienti sensibili agli agonisti dei recettori mu-oppioidi, TADOMON può produrre depressione respiratoria dose correlata. Pertanto, TADOMON deve essere somministrato con cautela a pazienti con funzionalità respiratorie compromesse. È necessario prendere in considerazione degli analgesici alternativi, non agonisti dei recettori mu-oppioidi e, in tali pazienti, TADOMON deve essere somministrato solo sotto attenta supervisione medica alla più bassa dose efficace. In caso si manifesti depressione respiratoria, questa deve essere trattata come una qualsiasi depressione respiratoria indotta da agonisti dei recettori mu-oppioidi (vedere paragrafo 4.9).

Lesioni craniche e pressione intracranica aumentata

TADOMON non va usato nei pazienti che possono essere particolarmente sensibili 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 agonista sui recettori mu-oppioidi possono mascherare il decorso clinico dei pazienti con lesioni craniche. TADOMON deve essere usato con cautela nei pazienti con lesioni craniche e tumori cerebrali.

Convulsioni

TADOMON non è stato sottoposto a una valutazione sistematica nei pazienti soggetti a convulsioni, e tali pazienti sono stati esclusi dagli studi clinici. Tuttavia, come altri analgesici con attività agonista sui recettori mu-oppioidi, TADOMON deve essere prescritto con cautela nei pazienti con un'anamnesi di convulsioni o qualsiasi condizione medica correlata a un aumentato rischio di convulsioni. Inoltre, il tapentadolo può aumentare il rischio di convulsioni nei pazienti che assumono altri farmaci che diminuiscono la soglia convulsiva (vedere paragrafo 4.5).

Compromissione renale

TADOMON non è stato studiato in studi di efficacia controllati in pazienti con grave compromissione renale, pertanto l'uso in questa popolazione non è raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Compromissione epatica

I soggetti con compromissione epatica lieve e moderata hanno mostrato rispettivamente un aumento di 2 volte e 4,5 volte dell'esposizione sistemica, rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale. TADOMON deve essere somministrato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata (vedere paragrafi 4.2 e 5.2), specialmente all'inizio del trattamento.

TADOMON non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa, pertanto l'uso in questa popolazione non è raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Impiego nelle malattie del pancreas e delle vie biliari

I principi attivi con attività agonista sui recettori mu-oppioidi possono causare spasmo dello sfintere di Oddi. TADOMON deve essere usato con cautela in pazienti con disturbi delle vie biliari, inclusa la pancreatite acuta.

Disturbi della respirazione correlati al sonno

Gli oppioidi possono causare disturbi della respirazione correlati al sonno, compresa l'apnea centrale nel sonno (CSA) e l'ipossiemia correlata al sonno. L'uso di oppioidi aumenta il rischio di CSA in modo dose-dipendente. Nei pazienti che presentano CSA, prendere in considerazione la riduzione del dosaggio totale di oppioidi.

Agonisti/antagonisti misti degli oppioidi

Si deve fare attenzione quando si combina TADOMON con agonisti/antagonisti misti dei mu-oppioidi (come pentazocina, nalbufina) o agonisti parziali dei mu-oppioidi (come buprenorfina). Nei pazienti trattati con buprenorfina per il trattamento della dipendenza da oppioidi, occorre prendere in considerazione opzioni di trattamento alternative (come ad esempio la sospensione temporanea della buprenorfina), nel caso in cui la somministrazione di agonisti completi dei recettori mu (come il tapentadolo) sia necessaria in condizioni di dolore acuto. Con l'uso combinato con la buprenorfina, sono state segnalate richieste di dosaggi più elevati per gli agonisti completi dei recettori mu e in tali circostanze è necessario uno stretto monitoraggio degli eventi avversi come la depressione respiratoria.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Farmaci sedativi come le benzodiazepine o farmaci correlati

L'uso concomitante di TADOMON con farmaci ad azione sedativa come le benzodiazepine o altri sedativi delle vie respiratorie o del SNC (altri oppioidi, antitussivi o trattamenti sostitutivi, barbiturici, antipsicotici, antistaminici anti-H₁, alcol) aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC. Pertanto, ove si contempra una terapia combinata di TADOMON con un sedativo delle vie respiratorie o del SNC, deve essere presa in considerazione la riduzione del dosaggio di uno o di entrambi gli agenti e deve essere limitata la durata dell'uso concomitante (vedere paragrafo 4.4).

Oppioidi con azione mista agonista/antagonista

Occorre cautela nell'associare Tapentadolo con agonisti/antagonisti misti dei mu-oppioidi (come pentazocina, nalbufina) o agonisti parziali dei mu-oppioidi (come buprenorfina) (vedere anche paragrafo 4.4).

TADOMON può indurre convulsioni ed aumentare il potenziale degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), degli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI), degli antidepressivi triciclici, degli antipsicotici e di altri farmaci che abbassano la soglia convulsiva.

Ci sono state segnalazioni di sindrome serotoninergica in connessione temporale con l'uso terapeutico di tapentadolo in combinazione con farmaci serotoninergici come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) e gli antidepressivi triciclici.

La sindrome serotoninergica è probabile quando si osserva una delle seguenti condizioni:

- Clono spontaneo
- Clono inducibile od oculare con agitazione o diaforesi
- Tremore e iperreflessia
- Ipertonia e temperatura corporea > 38°C e clono oculare inducibile.

La sospensione dei farmaci serotoninergici porta solitamente a un rapido miglioramento. Il trattamento dipende dalla natura e dalla gravità dei sintomi.

La principale via di eliminazione del tapentadolo è la coniugazione con l'acido glucuronico mediante l'enzima uridina-difosfato glucuronosiltransferasi (UGT), principalmente le isoforme

UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7. Pertanto, la somministrazione concomitante con forti inibitori di questi isoenzimi (ad es. ketoconazolo, fluconazolo, acido meclofenamico) può portare a un aumento dell'esposizione sistemica di tapentadolo (vedere paragrafo 5.2).

Nei pazienti in trattamento con tapentadolo, occorre cautela se si inizia o si sospende la somministrazione concomitante di farmaci forti induttori enzimatici (ad es. rifampicina, fenobarbital, erba di San Giovanni (*hypericum perforatum*)) poiché ciò può portare rispettivamente a una diminuzione dell'efficacia o al rischio di effetti avversi.

Il trattamento con TADOMON deve essere evitato nei pazienti che stanno assumendo inibitori delle monoamino ossidasi (MAO) o che li hanno assunti negli ultimi 14 giorni a causa dei potenziali effetti additivi sulle concentrazioni sinaptiche di noradrenalina che possono provocare eventi avversi cardiovascolari, come ad esempio crisi ipertensive (vedere paragrafo 4.4)

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Studi effettuati sugli animali non hanno mostrato effetti teratogeni. Tuttavia, sviluppo ritardato ed embriotossicità sono stati osservati a dosi che hanno determinato una farmacologia esagerata (effetti sul sistema nervoso centrale legati ai mu-oppioidi relativi a dosaggi superiori al range terapeutico). Gli effetti sullo sviluppo postnatale sono stati osservati già al NOAEL materno (vedere paragrafo 5.3).

TADOMON deve essere somministrato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifichi il potenziale rischio per il feto.

Travaglio e parto

L'effetto del tapentadolo sul travaglio e sul parto negli esseri umani non è noto. TADOMON non è raccomandato per l'uso nelle donne durante e immediatamente prima del travaglio e del parto. A causa dell'attività agonista sui recettori mu-oppioidi di tapentadolo, i neonati le cui madri hanno assunto tapentadolo devono essere monitorati per la depressione respiratoria.

Allattamento

Non esistono dati sull'escrezione di tapentadolo nel latte umano. Da uno studio eseguito su cuccioli di ratto allattati da madri a cui era stato somministrato il tapentadolo si è concluso che il tapentadolo viene escreto nel latte materno (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, non si può escludere un rischio per il bambino che viene allattato. TADOMON non deve essere somministrato durante l'allattamento al seno.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi all'effetto di TADOMON sulla fertilità nell'uomo. In uno studio sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale precoce, non sono stati osservati effetti sui parametri riproduttivi nei ratti maschi o femmine (vedere paragrafo 5.3)

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

TADOMON può avere un'influenza importante sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari perché può influenzare negativamente le funzionalità del sistema nervoso centrale (vedere paragrafo 4.8). Ciò deve essere previsto soprattutto all'inizio del trattamento, ad ogni cambiamento di dosaggio così come in relazione all'assunzione di alcol o tranquillanti (vedere paragrafo 4.4). I pazienti devono essere informati se possono guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse al farmaco riferite dai pazienti nel corso degli studi clinici controllati con placebo eseguiti con tapentadolo sono state prevalentemente di entità lieve e moderata. Gli effetti indesiderati più frequenti sono stati riscontrati a livello gastrointestinale e del sistema nervoso centrale (nausea, vertigini, stipsi, cefalea e sonnolenza).

La tabella sottostante riporta le reazioni avverse al farmaco identificate nel corso degli studi clinici condotti con prodotti a rilascio prolungato di tapentadolo. Sono elencate per classe e frequenza. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto rara ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

REAZIONI AVVERSE AI FARMACI					
Classificazione per sistemi e organi	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Rara	Non nota
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità al farmaco*		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Calo dell'appetito	Perdita di peso		
Disturbi psichiatrici		Ansia, Depressione, Disturbo del sonno, Nervosismo, Irrequietezza	Disorientamento, Stato confusionale, Agitazione, Disturbi della percezione, Sogni anomali, Euforia	Dipendenza da farmaci, Disturbi del pensiero	Delirio**
Disturbi del sistema nervoso	Vertigini, Sonnolenza, Mal di testa	Disturbo dell'attenzione, Tremore, Contrazioni muscolari involontarie	Livello di coscienza ridotto, Perdita di memoria, Disturbi mentali, Sincope, Sedazione, Disturbo dell'equilibrio, Disartria, Ipoestesia, Parestesia	Convulsioni, Presincope, Disturbi della coordinazione	
Disturbi agli occhi			Disturbi visivi		
Disturbi cardiaci			Tachicardia, Bradicardia, Palpitazioni		

Disturbi vascolari		Vampate di calore	Diminuzione della pressione sanguigna		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea		Depressione respiratoria	
Disturbi gastrointestinali	Nausea, Stipsi	Vomito, Diarrea, Dispepsia	Disturbo addominale	Svuotamento gastrico alterato	
Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito, Iperidrosi, Eruzioni cutanee	Orticaria		
Disturbi renali e urinari			Esitazione minzionale, Pollachiuria		
Disturbi del sistema riproduttivo e della mammella			Disfunzione sessuale		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia Affaticamento, Percezione di variazione della temperatura corporea, Secchezza delle mucose, Edema	Sindrome da astinenza da farmaco, Sensazione di anormalità, Irritabilità	Sensazione di ubriachezza, Sensazione di rilassamento	

* Dopo l'immissione in commercio sono stati registrati eventi rari di angioedema, anafilassi e shock anafilattico.

** Dopo l'immissione in commercio sono stati osservati casi di delirio in pazienti con ulteriori fattori di rischio come il cancro e l'età avanzata.

Gli studi clinici condotti con le compresse a rilascio prolungato di tapentadolo con esposizione del paziente fino a 1 anno hanno mostrato una scarsa evidenza di sintomi di astinenza in caso di brusca interruzione e questi sono stati generalmente classificati come di lieve entità, laddove si sono verificati. Ciononostante, i medici devono valutare con attenzione l'insorgenza di eventuali sintomi da astinenza (vedere paragrafo 4.2) e trattare i pazienti di conseguenza qualora dovessero verificarsi.

È noto che il rischio di ideazione suicidaria e di suicidi commessi è maggiore nei pazienti che soffrono di dolore cronico. Inoltre, le sostanze con una marcata influenza sul sistema monoaminergico sono state associate a un aumento del rischio di suicidalità nei pazienti che soffrono di depressione, specialmente all'inizio del trattamento. Per il tapentadolo i dati derivati dagli studi clinici e dai rapporti dopo l'immissione in commercio non forniscono prove di 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

L'esperienza sull'uomo relativa al sovradosaggio di tapentadolo è molto limitata. I dati preclinici suggeriscono che sintomi simili a quelli di altri analgesici ad azione centrale con attività agonista sui recettori mu-oppioidi sono da ritenersi probabili in caso di intossicazione da tapentadolo. In linea di massima, questi sintomi comprendono, con riferimento al contesto clinico, in particolare miosi, vomito, collasso cardiovascolare, disturbi 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 agonista sui recettori mu-oppioidi. Quando si sospetta un sovradosaggio di tapentadolo l'attenzione in primo luogo deve essere rivolta a garantire la pervietà delle vie aeree e all'istituzione di una ventilazione assistita o controllata.

Gli antagonisti puri dei recettori degli oppioidi, come il naloxone, rappresentano degli antidoti specifici per la depressione respiratoria dovuta a sovradosaggio di oppioidi. La depressione respiratoria conseguente a sovradosaggio può avere una durata superiore a quella dell'antagonista del recettore degli oppioidi. La somministrazione di un antagonista sui recettori degli oppioidi non sostituisce il monitoraggio continuo delle vie aeree, della respirazione e della funzione cardiovascolare in seguito a un sovradosaggio di oppioidi. Se la risposta agli antagonisti sui recettori degli oppioidi è subottimale o solo di breve durata, deve essere somministrata una dose aggiuntiva di antagonista (ad es. naloxone) come indicato dal produttore.

La decontaminazione gastrointestinale può essere contemplata per eliminare il principio attivo non assorbito. La decontaminazione gastrointestinale con carbone attivo o tramite lavanda gastrica può essere presa in considerazione entro 2 ore dall'assunzione. Prima di tentare la decontaminazione gastrointestinale, bisogna prestare attenzione a garantire la pervietà delle vie aeree.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analgesici; oppioidi; altri oppioidi

Codice ATC: N02AX06

Il tapentadolo è un potente analgesico con proprietà agoniste dei μ -oppioidi e di inibizione aggiuntiva della ricaptazione della noradrenalina. Il tapentadolo esercita i suoi effetti analgesici in modo diretto senza un metabolita farmacologicamente attivo.

Effetti sul sistema cardiovascolare: In uno studio accurato sul QT nell'uomo, non è stato dimostrato alcun effetto di dosi multiple terapeutiche e sovraterapeutiche di tapentadolo sull'intervallo QT. Allo stesso modo, il tapentadolo non ha avuto effetti rilevanti su altri parametri ECG (frequenza cardiaca, intervallo PR, durata del QRS, morfologia delle onde T o U).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha prorogato l'obbligo di presentare i risultati degli studi condotti con tapentadolo in compresse a rilascio prolungato sul dolore cronico grave in tutte le fasce d'età pediatriche.

Vedere il paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

Dati post-marketing

Sono stati eseguiti due studi dopo l'immissione in commercio per valutare l'uso pratico del tapentadolo.

L'efficacia di tapentadolo compresse a rilascio prolungato è stata verificata in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, su pazienti affetti da dolore lombosacrale con componente neuropatica (KF5503/58). La riduzione dell'intensità media del dolore è stata simile nel gruppo di trattamento con tapentadolo e nel gruppo di trattamento di confronto, che ha ricevuto una combinazione di tapentadolo compresse a rilascio prolungato e pregabalin compresse a rilascio immediato.

In uno studio clinico in aperto, multicentrico, randomizzato su pazienti con dolore lombosacrale cronico di grado severo con componente neuropatica (KF5503/60), tapentadolo compresse a rilascio prolungato è stato associato a riduzioni significative dell'intensità media del dolore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità media assoluta di tapentadolo dopo somministrazione di una singola dose (a digiuno) è di circa il 32% a causa 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 delle compresse a rilascio prolungato sono stati osservati aumenti dei valori di AUC (il parametro di esposizione più rilevante per le formulazioni a rilascio prolungato) proporzionali alle dosi somministrate, per tutto il range di dosi terapeutiche.

Uno studio a dosi multiple in cui tapentadolo in compresse a rilascio prolungato è stato somministrato a dosi di 86 mg e 172 mg due volte al giorno, ha mostrato un rapporto di accumulo di circa 1,5 per il principio attivo parent che è determinato principalmente dall'intervallo di dosaggio e dall'emivita apparente del tapentadolo.

Effetto del cibo

Quando le compresse a rilascio prolungato sono state somministrate dopo una colazione ad alto contenuto di grassi e calorie, l'AUC e la C_{max} sono aumentate, rispettivamente, dell'8% e del 18%. Si è ritenuto che ciò non rivestisse rilevanza clinica dato che ricade nella normale variabilità inter-soggetto relativa ai parametri PK del tapentadolo. TADOMON può essere assunto sia a stomaco pieno che a digiuno.

Distribuzione

Il tapentadolo è ampiamente distribuito in tutto l'organismo. In seguito a somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione (V_z) del tapentadolo è di 540 +/- 98 l. Il legame con le proteine plasmatiche è basso e ammonta a circa il 20%.

Metabolismo

Nell'uomo, il metabolismo del tapentadolo è esteso. Circa il 97% della molecola viene metabolizzato. La via principale di metabolismo del tapentadolo è la coniugazione con acido glucuronico per produrre glucuronidi. In seguito a somministrazione orale, circa il 70% della dose è escreto nelle urine in forma coniugata (55% di glucuronide e 15% di solfato di tapentadolo). L'uridina difosfato glucuroniltransferasi (UGT) è il principale enzima coinvolto nella glucuronidazione (in prevalenza le isoforme UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7). Un totale pari al 3% del principio attivo è escreto nelle urine come principio attivo inalterato. Il tapentadolo è inoltre metabolizzato a N-desmetiltapentadolo (13%) dal CYP2C9 e CYP2C19 e ad idrossi tapentadolo (2%) dal CYP2D6, che vengono ulteriormente metabolizzati per coniugazione. Pertanto, il metabolismo del principio attivo 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. L'emivita terminale è in media di 5-6 ore dopo la somministrazione orale. La clearance totale è di 1530 +/- 177 ml/min.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

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

Compromissione renale

L'AUC e la C_{max} di tapentadolo sono risultati simili in soggetti con gradi variabili di funzionalità renale (da normale fino a gravemente compromessa). All'aumentare del grado di compromissione renale si è avuto, invece, un aumento dell'esposizione (AUC) a tapentadolo-O-glucuronide. Nei soggetti con compromissione renale lieve, moderata e severa, le AUC di tapentadolo-O-glucuronide sono rispettivamente di 1,5-, 2,5- e 5,5 volte superiori rispetto a quelle che si rilevano in soggetti con funzionalità renale nella norma.

Compromissione epatica

La somministrazione di tapentadolo ha comportato un aumento delle esposizioni e dei livelli sierici di tapentadolo nei soggetti con funzionalità epatica compromessa rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale. Il rapporto dei parametri farmacocinetici di tapentadolo per i gruppi con compromissione lieve e moderata della funzionalità epatica rispetto al gruppo con funzionalità epatica normale erano rispettivamente 1,7 e 4,2 per l'AUC; 1,4 e 2,5 per la C_{max} ; e 1,2 e 1,4 per il $t_{1/2}$. Il tasso di formazione di tapentadolo-O-glucuronide era inferiore nei soggetti con maggiore compromissione epatica.

Interazioni farmacocinetiche

Il tapentadolo è metabolizzato prevalentemente tramite glucuronidazione di fase 2 e solo una piccola frazione è metabolizzata attraverso le vie ossidative di fase 1.

Dato che la glucuronidazione è un sistema ad elevata capacità/bassa affinità, che non si satura facilmente anche in corso di malattia, e dal momento che le concentrazioni terapeutiche dei principi attivi sono generalmente ben al di sotto delle concentrazioni necessarie per una potenziale inibizione della glucuronidazione, è poco probabile che si verifichino interazioni clinicamente rilevanti causate dal metabolismo di fase 2. In una serie di studi di interazione con paracetamolo, naprossene, acido acetilsalicilico e probenecid, è stata studiata una possibile influenza di questi principi attivi sulla glucuronidazione di tapentadolo. Gli studi con naprossene (500 mg due volte al giorno per 2 giorni) e probenecid (500 mg due volte al giorno per 2 giorni) hanno mostrato aumenti dell'AUC di tapentadolo rispettivamente del 17% e del

57%. Nel complesso, in questi studi non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti sulle concentrazioni sieriche di tapentadolo.

Inoltre, sono stati condotti studi di interazione di tapentadolo con metoclopramide e omeprazolo al fine di valutare una possibile influenza di questi principi attivi sull'assorbimento di tapentadolo. Questi studi, inoltre, non hanno mostrato effetti clinicamente rilevanti sulle concentrazioni sieriche di tapentadolo.

Gli studi *in vitro* non hanno rilevato alcuna capacità del tapentadolo di inibire o indurre gli enzimi del citocromo P450. Pertanto, è improbabile che si verifichino interazioni clinicamente rilevanti mediate dal sistema del citocromo P450.

Il legame di tapentadolo alle proteine plasmatiche è basso (circa il 20%). Pertanto, la probabilità di interazioni farmacocinetiche tra farmaci dovuta allo spiazzamento dal sito di legame delle proteine è bassa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Tapentadolo non ha avuto alcuna influenza sulla fertilità maschile o femminile nei ratti, ma ad alte dosi ha ridotto la sopravvivenza in utero. Non è noto se questo sia mediato per via maschile o femminile. Tapentadolo non ha mostrato effetti teratogeni nei ratti e nei conigli a seguito di esposizione endovenosa e sottocutanea; tuttavia, sono stati osservati ritardo nello sviluppo e tossicità embrionale dopo la somministrazione di dosi che hanno portato ad effetti farmacologici esagerati (effetti sull'attività mu-oppioide a livello del SNC dovuti a dosaggi superiori al range terapeutico). Dopo la somministrazione per via endovenosa nei ratti è stata osservata una riduzione della sopravvivenza *in utero*. Nei ratti il tapentadolo ha causato un aumento della mortalità dei cuccioli F1 che sono stati esposti direttamente attraverso il latte tra i giorni 1 e 4 post-partum già a dosaggi che non provocavano tossicità materna. Non sono stati osservati effetti sui parametri neurocomportamentali.

L'escrezione nel latte materno è stata studiata in cuccioli di ratto allattati da madri trattate con tapentadolo. I cuccioli sono stati esposti in maniera dose-dipendente al tapentadolo e al tapentadolo O-glucuronide. Lo studio ha rivelato che il tapentadolo viene escreto nel latte materno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Povidone
Cellulosa microcristallina
Ipromellosa
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa 25 mg e 250 mg:

Ipromellosa (E464)
Polidestrosio (E1200)
Biossido di titanio (E171)
Maltodestrina

Trigliceridi a catena media
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro nero (E172)
Ossido di ferro rosso (E172).

Rivestimento della compressa 50 mg:

Ipromellosa (E464)
Polidestrosio (E1200)
Biossido di titanio (E171)
Maltodestrina
Trigliceridi a catena media.

Rivestimento della compressa 100 mg:

Ipromellosa (E464)
Polidestrosio (E1200)
Biossido di titanio (E171)
Maltodestrina
Trigliceridi a catena media
Ossido di ferro giallo (E172).

Rivestimento della compressa 150 mg e 200 mg:

Ipromellosa (E464)
Polidestrosio (E1200)
Biossido di titanio (E171)
Maltodestrina
Trigliceridi a catena media
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVdC/PVC//Alu contenente 7, 28, 30, 60 e 100 compresse a rilascio prolungato.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Austria

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC 049512015 - "25 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 7 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC-AL
AIC 049512066 - "25 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC-AL
AIC 049512078 - "25 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC-AL
AIC 049512128 - "25 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC-AL
AIC 049512142 - "25 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC-AL
AIC 049512155 - "50 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 7 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC-AL
AIC 049512205 - "50 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC-AL
AIC 049512217 - "50 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC-AL
AIC 049512268 - "50 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC-AL
AIC 049512282 - "50 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC-AL
AIC 049512294 - "100 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 7 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC-AL
AIC 049512344 - "100 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC-AL
AIC 049512357 - "100 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC-AL
AIC 049512407 - "100 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC-AL
AIC 049512421 - "100 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC-AL
AIC 049512433 - "150 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 7 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC-AL
AIC 049512484 - "150 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC-AL
AIC 049512496 - "150 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC-AL
AIC 049512546 - "150 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC-AL
AIC 049512561 - "150 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC-AL
AIC 049512573 - "200 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 7 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC-AL
AIC 049512623 - "200 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC-AL
AIC 049512635 - "200 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC-AL
AIC 049512686 - "200 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC-AL
AIC 049512700 - "200 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC-AL
AIC 049512712 - "250 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 7 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC-AL
AIC 049512763 - "250 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC-AL

AIC 049512775 - "250 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 COMPRESSE
IN BLISTER PVC/PVDC/PVC-AL

AIC 049512825 - "250 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 60 COMPRESSE
IN BLISTER PVC/PVDC/PVC-AL

AIC 049512849 - "250 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 100 COMPRESSE
IN BLISTER PVC/PVDC/PVC-AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco