CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

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

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

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

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

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

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek Tadomon jest wskazany w leczeniu:

- silnego bólu przewlekłego u dorosłych, który może być skutecznie opanowany jedynie za pomocą opioidowych leków przeciwbólowych.
- silnego bólu przewlekłego u dzieci w wieku powyżej 6 lat i młodzieży, który może być właściwie opanowany jedynie po zastosowaniu opioidowych leków przeciwbólowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Schemat dawkowania powinien być zindywidualizowany dla danego pacjenta w zależności od nasilenia leczonego bólu, dotychczasowego doświadczenia w leczeniu oraz możliwości monitorowania pacjenta.
Tadomon powinien być stosowany dwa razy na dobę, w przybliżeniu co 12 godzin.

Dorośli
Rozpoczęcie leczenia
Rozpoczęcie leczenia u pacjentów, którzy obecnie nie przyjmują opioidowych leków przeciwbólowych
Pacjenci powinni rozpocząć leczenie od pojedynczych dawek 50 mg tapentadolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, podawanych dwa razy na dobę.

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

Dobieranie dawki i jej utrzymywanie
Po rozpoczęciu terapii, dawkowanie powinno być dostosowywane indywidualnie do poziomu, który zapewnia właściwy efekt analgetyczny i minimalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych przy ścisłej kontroli ze strony lekarza.
Doświadczenie wynikające z badań klinicznych wykazało, że schemat dawkowania przy zwiększaniu po 50 mg tapentadolu w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu stosowanej dwa razy na dobę co 3 dni było właściwe do osiągnięcia adekwatnego łagodzenia bólu u większości pacjentów. Tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawierające 25 mg tapentadolu mogą być również stosowane do indywidualnego dostosowania dawki w zależności od potrzeb pacjenta.

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

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagana zmiana dawkowania (patrz punkt 5.2).
Nie badano skuteczności leku Tadomon w grupie kontrolnej pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagana zmiana dawkowania (patrz punkt 5.2).
U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność w stosowaniu leku Tadomon. Leczenie u tych pacjentów należy rozpoczynać od najmniejszej dostępnej dawki, tj. 25 mg tapentadolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, i nie podawać jej częściej niż raz na 24 godziny. W momencie rozpoczynania leczenia nie zaleca się stosowania dawki dobowej większej niż 50 mg tapentadolu w postaci tabletek o przedłużonym

uwalnianiu. Dalsze leczenie powinno podtrzymywać działanie przeciwbólowe z akceptowalną tolerancją (patrz punkty 4.4 i 5.2).
Nie badano stosowania laku Tadomon u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (osoby w wieku 65 lat i starsze)
Ogólnie rzecz biorąc, dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku nie jest wymagane. Jednakże, ponieważ u pacjentów w podeszłym wieku częściej występuje zmniejszona czynność nerek i wątroby, należy zachować ostrożność podczas dobierania dawki zgodnie z zaleceniami (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Dzieci i młodzież
Zalecana dawka dla dzieci zależy od wieku i masy ciała.

Rozpoczęcie leczenia
Rozpoczęcie leczenia u pacjentów nieprzyjmujących obecnie opioidowych leków przeciwbólowych
Dla dzieci i młodzieży w wieku od 6 do mniej niż 18 lat zalecana dawka początkowa wynosi 1,5 mg na kg masy ciała podawana co 12 godzin. Niemniej jednak nie należy przekraczać dawki początkowej 50 mg. Spośród dostępnych mocy tabletek, jako dawki początkowe należy rozważyć 25 mg lub 50 mg.

Rozpoczęcie leczenia u pacjentów przyjmujących obecnie opioidowe leki przeciwbólowe
Podczas zamiany opioidów na lek Tadomon i wyboru dawki początkowej należy wziąć pod uwagę charakter poprzedniego produktu leczniczego, sposób podawania i średnią dawkę dobową. Może to wymagać większych dawek początkowych leku Tadomon u pacjentów przyjmujących obecnie opioidy w porównaniu z pacjentami, którzy nie przyjmowali opioidów przed rozpoczęciem leczenia lekiem Tadomon.

Ustalenie dawki i utrzymanie
Po rozpoczęciu leczenia dawka powinna być dopasowana indywidualnie pod ścisłym nadzorem lekarza prowadzącego do poziomu, który zapewnia odpowiednią analgezję i minimalizuje działania niepożądane, z przyrostami dawki o 25 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg lub z przyrostami dawki o 25 mg lub 50 mg dla pacjentów o masie ciała >40 kg po upływie co najmniej 2 dni od ostatniego zwiększenia dawki.
Maksymalna zalecana dawka wynosi 3,5 mg na kg masy ciała podawana co 12 godzin. Należy rozważyć dostępne moce tabletek, aby uzyskać optymalną dawkę w ogólnym zalecanym zakresie dawek (od 1,5 mg/kg do 3,5 mg/kg), zgodnie z opinią lekarza przepisującego lek. Nie należy przekraczać całkowitej dawki 500 mg na dobę, tj. 250 mg podawanych co 12 godzin. Niektórzy pacjenci odnieśli korzyści z dawek do 1,0 mg/kg.

Zaburzenia czynności nerek
Lek Tadomon nie był badany u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek, dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej populacji (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Lek Tadomon nie był badany u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej populacji (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tadomon u dzieci w wieku poniżej 6 lat, dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów.

Sposób podawania
Produkt leczniczy Tadomon stosuje się doustnie.

Aby zapewnić zachowanie mechanizmu przedłużonego uwalniania, tabletki Tadomon należy przyjmować w całości, nie dzielić ich ani nie żuć. Należy je popić odpowiednią ilością płynu. Lek Tadomon może być przyjmowany z pokarmem lub niezależnie od posiłków.
Otoczka (matryca) tabletki tapentadolu może nie zostać całkowicie strawiona i dlatego może zostać wyeliminowana i być widoczna w stolcu pacjenta. Nie ma to jednak znaczenia klinicznego, ponieważ substancja czynna zawarta w tabletce została już wchłonięta.

Cele leczenia i zakończenie leczenia
Przed rozpoczęciem leczenia produktem Tadomon należy uzgodnić z pacjentem strategię leczenia obejmującą czas trwania i cele leczenia oraz plan zakończenia leczenia, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia bólu. Podczas leczenia lekarz powinien mieć częsty kontakt z pacjentem w celu oceny konieczności dalszego leczenia, rozważenia jego przerwania i modyfikacji dawkowania w razie konieczności. Jeśli pacjent nie potrzebuje już leczenia produktem Tadomon, wskazane może być stopniowe zmniejszanie dawki, aby zapobiec objawom odstawienia. Jeśli ból nie zostaje odpowiednio uśmierzony, należy rozważyć możliwość wystąpienia hiperalgezji, tolerancji i progresji choroby podstawowej (patrz punkt 4.4).

Czas trwania leczenia
Produktu Tadomon nie należy stosować dłużej niż to konieczne.

4.3 Przeciwwskazania

Lek Tadomon jest przeciwwskazany

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1

- w sytuacjach, w których przeciwwskazane są leki z grupy agonistów receptora opioidowego μ, np. u pacjentów z istotną depresją oddechową (w pomieszczeniach pozbawionych nadzoru medycznego lub przy braku sprzętu resuscytacyjnego) oraz u pacjentów z ostrą lub ciężką astmą oskrzelową lub hiperkapnią

- u pacjentów, u których występuje lub podejrzewa się występowanie paralitycznej niedrożności jelit

- u pacjentów w stanie ostrego zatrucia alkoholem, lekami nasennymi, działającymi ośrodkowo lekami przeciwbólowymi lub substancjami psychotropowymi (patrz punkt 4.5)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tolerancja i zaburzenia związane ze stosowaniem opioidów (nadużywanie i uzależnienie)
Podczas wielokrotnego podawania opioidów może rozwinąć się tolerancja, uzależnienie fizyczne i psychiczne oraz zaburzenia związane ze stosowaniem opioidów (OUD, ang. opioid use disorder) takich jak produkt leczniczy Tadomon. Większa dawka i dłuższy czas leczenia opioidami mogą zwiększać ryzyko OUD. Nadużycie lub świadome niewłaściwe użycie opioidów może

spowodować przedawkowanie i (lub) zgon. Ryzyko rozwoju OUD jest zwiększone u pacjentów, u których w wywiadzie lub w rodzinie (rodzice lub rodzeństwo) stwierdzono zaburzenia związane z używaniem substancji (w tym zaburzenia spowodowane używaniem alkoholu), u pacjentów aktualnie używających tytoniu lub u pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie (np. ciężkie zaburzenie depresyjne, zaburzenia lękowe i zaburzenia osobowości).
Przed rozpoczęciem i podczas leczenia produktem Tadomon należy uzgodnić z pacjentem cele i plan zakończenia leczenia (patrz punkt 4.2). Przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie należy informować pacjenta o zagrożeniach i objawach OUD. Należy zalecić pacjentowi, aby skontaktował się z lekarzem w razie wystąpienia takich objawów.
Konieczna będzie obserwacja, czy u pacjenta nie występują objawy zachowań związanych z poszukiwaniem produktu leczniczego (np. zbyt wczesne zgłaszanie się po nowy zapas leku). Obejmuje to przegląd stosowanych równocześnie opioidów i leków psychoaktywnych (takich jak benzodiazepiny). U pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami OUD należy rozważyć konsultację ze specjalistą ds. uzależnień.

Lekarze powinni zwracać uwagę na objawy odstawienia po wielokrotnym podaniu tapentadolu i unikać nagłego odstawienia leku (patrz punkt 4.2 i 4.8).

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

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

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

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

Drgawki
Nie oceniano systematycznie leku Tadomon u pacjentów z napadami drgawek, ponieważ pacjentów tych wykluczano z badań klinicznych. Jednakże, tak jak w przypadku innych leków z

grupy agonistów receptora opioidowego μ, lek Tadomon należy przepisywać z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami napadowymi w wywiadzie lub w jakimkolwiek stanie, który narażałby pacjenta na ryzyko wystąpienia napadów. Ponadto, tapentadol może zwiększać ryzyko wystąpienia napadów u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy (patrz punkt 4.5).

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

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

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

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

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

Dzieci i młodzież
Te same ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania produktu leczniczego Tadomon dotyczą dzieci, z następującymi dodatkowymi uwagami:

Produkt leczniczy Tadomon nie był badany u dzieci w wieku poniżej 6 lat (patrz punkt 4.1 i 4.2), dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów.

Produkt leczniczy Tadomon nie był systematycznie oceniany u dzieci i młodzieży z otyłością, dlatego pacjenci pediatryczni z otyłością powinni być ściśle monitorowani i nie należy przekraczać zalecanej dawki maksymalnej.

Produkt leczniczy Tadomon nie był badany u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, dlatego nie zaleca się stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

Istnieją doniesienia o występowaniu zespołu serotoninowego w związku czasowym z terapeutycznym stosowaniem tapentadolu w skojarzeniu z produktami leczniczymi o działaniu serotoninergicznym, takimi jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne.

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

- spontaniczny klonus
- indukowany lub oczny klonus z pobudzeniem lub nadmierną potliwością
- drżenie i hiperrefleksja
- hipertonia i temperatura ciała > 38°C oraz indukowalny klonus oczny.

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

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

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

Należy unikać stosowania leku Tadomon u pacjentów, którzy przyjmują inhibitory monoaminooksydazy (MAO) lub przyjmowali je w ciągu ostatnich 14 dni, ze względu na potencjalny addytywny wpływ na synaptyczne stężenie noradrenaliny, co może powodować niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe, takie jak przełom nadciśnieniowy (patrz punkt 4.4) Jednoczesne podawanie produktu Tadomon z lekami przeciwcholinergicznymi lub lekami o działaniu przeciwcholinergicznym (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwhistaminowe, leki przeciwpsychotyczne, leki zwiotczające mięśnie, leki przeciw chorobie Parkinsona) może powodować nasilenie działań niepożądanych o charakterze przeciwcholinergicznym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Ilość danych dotyczących stosowania leku przez kobiety w ciąży jest bardzo ograniczona.
Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego. Jednakże obserwowano opóźnienie rozwoju i działanie embriotoksyczne podczas stosowania dawek powodujących wystąpienie nasilonego działania farmakodynamicznego (skutkujące objawami ze strony OUN związanymi z aktywnością receptora opioidowego μ, po zastosowaniu dawek większych niż z zakresu terapeutycznego). Wpływ na rozwój pourodzeniowy obserwowano podczas stosowania u matki dawki na poziomie niewywołującym dających się zaobserwować działań niepożądanych (ang. No Observable Adverse Effect Level-NOAEL) (patrz punkt 5.3).
Lek Tadomon powinien być stosowany w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści uzasadniają potencjalne ryzyko dla płodu. Długotrwałe stosowanie przez matkę opioidów podczas ciąży może wpływać na rozwijający się płód. W efekcie u noworodka może wystąpić zespół odstawienny. Noworodkowy zespół odstawienny opioidów może zagrażać życiu, jeśli nie jest rozpoznany i leczony. Powinna być dostępna odtrutka gotowa do podania noworodkowi.

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

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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Lek Tadomon może mieć istotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn, ponieważ może niekorzystnie wpływać na funkcje ośrodkowego układu nerwowego

(patrz punkt 4.8). Należy się tego spodziewać zwłaszcza na początku leczenia, przy każdej zmianie dawkowania, a także w połączeniu z alkoholem lub lekami uspokajającymi (patrz punkt 4.4). Należy poinformować pacjenta, czy dozwolone jest prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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

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

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE LEKU					
Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**				
	Bardzo często	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Brak danych**
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość na lek*		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Brak apetytu	Zmniejszenie masy ciała		
Zaburzenia psychiczne		Lęk, obniżony nastrój, zaburzenia snu, nerwowość, niepokój	Dezorientacja, stan splątania, pobudzenie, zaburzenia percepcji, nietypowe sny, nastrój euforyczny	Uzależnienie od leku, dziwne myśli	Majaczenie**
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, senność, ból głowy	Zaburzenia uwagi, drżenie, mimowolne skurcze mięśni	Obniżony poziom świadomości, zaburzenia pamięci, zaburzenia psychiczne, omdlenia, sedacja, zaburzenia równowagi, dyzartria, hipoestezja, paraestezja	Drgawki, omdlenia, zaburzenia koordynacji	

Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia		
Zaburzenia serca			Zwiększona częstość rytmu serca, zmniejszona częstość rytmu serca, palpitacje		
Zaburzenia naczyniowe		Nagłe zaczerwienie nie twarzy	Obniżone ciśnienie krwi		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność		Depresja oddechowa	
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Nudności, zaparcia	Wymioty, biegunka, niestrawność	Dyskomfort w jamie brzusznej	Zaburzone opróżnianie żołądka	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd, nadmierne pocenie się, wysypka	Pokrzywka		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zaburzenia oddawania moczu, częstomocz		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia czynności seksualnych		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia, zmęczenie, uczucie zmiany temperatury ciała, suchość błon śluzowych, obrzęk	Zespół odstawienia leku, dziwne samopoczucie, drażliwość	Uczucie upojenia, uczucie odprężenia	

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

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

Badania kliniczne prowadzone z tapentadolem w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, w których pacjenci przyjmowali ten produkt leczniczy przez okres do 1 roku, wykazały niewiele dowodów na występowanie objawów odstawienia po nagłym przerwaniu stosowania leku, a objawy te, jeśli wystąpiły, były na ogół klasyfikowane jako łagodne. Niemniej jednak lekarze

powinni zwracać uwagę na objawy odstawienia (patrz punkt 4.2) i w razie ich wystąpienia odpowiednio leczyć pacjentów.

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

Uzależnienie od leków
Wielokrotne stosowanie produktu Tadomon może prowadzić do uzależnienia od leku, nawet podczas stosowania dawek terapeutycznych. Ryzyko uzależnienia od leków może się różnić w zależności od czynników ryzyka występujących u danego pacjenta, dawkowania i czasu trwania leczenia opioidami (patrz punkt 4.4).

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

Dzieci i młodzież

Oczekuje się, że częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży leczonych produktem Tadomon będą takie same jak u dorosłych leczonych produktem Tadomon. W zakończonych badaniach pediatrycznych nie zidentyfikowano żadnych nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa w żadnej z badanych podgrup wiekowych. Dostępne są ograniczone dane z badań klinicznych dotyczące objawów odstawienia u dzieci stosujących tapentadol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

4.9 Przedawkowanie

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

Postępowanie
Postępowanie w przypadku przedawkowania powinno koncentrować się na leczeniu objawów pobudzenia receptora opioidowego μ. W przypadku podejrzenia przedawkowania tapentadolu

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbólowe; opioidy; inne opioidy
Kod ATC: N02AX06

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

Wykazano skuteczność tapentadolu w modelach przedklinicznych w leczeniu bólu nocyceptywnego, neuropatycznego, trzewnego i zapalnego. Skuteczność została zweryfikowana w badaniach klinicznych tapentadolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu obejmujących leczenie bólu nienowotworowego nocyceptywnego i przewlekłego bólu neuropatycznego jak również przewlekłego bólu nowotworowego. Badania dotyczące bólu związanego z chorobą zwyrodnieniową oraz przewlekłego bólu okolicy lędźwiowo-krzyżowej wykazały porównywalne działanie przeciwbólowe tapentadolu do silnego opioidu, użytego jako komparatora.
W badaniach nad bolesną, obwodową neuropatią cukrzycową, tapentadol miał działanie różne od placebo użytego jako komparatora.

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

Dzieci i młodzież
Rozszerzenie wskazania na dzieci w wieku powyżej 6 lat opiera się na podejściu ekstrapolacji dopasowania ekspozycji popartym symulacjami modelu popPK. Przy stosowaniu zalecanych dawek u dzieci osiąga się podobną ekspozycję na tapentadol jak u dorosłych.

Przeprowadzono jedno randomizowane, aktywnie kontrolowane, otwarte badanie typu non-inferiority (KF5503/66) z udziałem 69 dzieci w wieku od 6 do mniej niż 18 lat cierpiących na silny ból, który wymagał leczenia opioidami przez co najmniej 14 dni. 45 z tych dzieci zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej tapentadol PR. Dzieci leczono dawkami dostosowanymi do masy ciała, wynoszącymi od 25 mg do 250 mg tapentadolu PR dwa razy na dobę lub równoważnymi dawkami leku porównawczego podczas 14-dniowego okresu leczenia.

Profil bezpieczeństwa tapentadolu PR u tych dzieci był porównywalny z lekiem porównawczym i podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego u dorosłych leczonych tapentadolem PR. Profil bezpieczeństwa tapentadolu PR został utrzymany u 9 dzieci podczas otwartego okresu przedłużenia trwającego do jednego roku.

Dane z badań po wprowadzeniu do obrotu
Przeprowadzono dwa badania dotyczące praktycznego zastosowania tapentadolu po wprowadzeniu do obrotu.
Skuteczność tapentadolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu została zweryfikowana w wieloośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu w grupach równoległych z udziałem pacjentów cierpiących na ból w dolnej części pleców z komponentem neuropatycznym (KF5503/58). Zmniejszenie średniego natężenia bólu było podobne w grupie leczonej tapentadolem i w grupie porównawczej, tj. otrzymującej połączenie tapentadolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i pregabaliny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu.
W otwartym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z udziałem pacjentów z silnym, przewlekłym bólem dolnej części pleców z komponentem neuropatycznym (KF5503/60), stosowanie tapentadolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wiązało się z istotnym zmniejszeniem bólu o średnim natężeniu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Średnia bezwzględna biodostępność tapentadolu po podaniu pojedynczej dawki (na czczo) wynosi około 32% z powodu znacznego metabolizmu pierwszego przejścia. Maksymalne stężenie tapentadolu w surowicy obserwuje się po upływie od 3 do 6 godzin po podaniu tabletek o przedłużonym uwalnianiu.
Po podaniu tabletek o przedłużonym uwalnianiu w zakresie dawek terapeutycznych obserwowano proporcjonalny do dawki wzrost wartości AUC (najistotniejszy parametr ekspozycji dla preparatów o przedłużonym uwalnianiu).
W badaniu z zastosowaniem dawek wielokrotnych, w którym dwa razy na dobę podawano 86 mg i 172 mg tapentadolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, stwierdzono, że współczynnik akumulacji macierzystej substancji czynnej wynosi około 1,5, co jest głównie uzależnione od odstępu pomiędzy dawkami i pozornego okresu półtrwania tapentadolu.

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

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

Metabolizm
U ludzi tapentadol jest metabolizowany w znacznym stopniu. Metabolizmowi ulega około 97% związku macierzystego. Głównym szlakiem metabolizmu tapentadolu jest sprzęganie z kwasem glukuronowym w celu wytworzenia glukuronidów. Po podaniu doustnym około 70% dawki jest wydalane z moczem w postaci sprzężonej (55% glukuronidów i 15% siarczanów tapentadolu). Glukuronylotransferaza difosforanu urydyny (UGT) jest głównym enzymem biorącym udział w glukuronidacji (głównie jej izoformy UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7). Ogółem 3% przyjętej substancji czynnej jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Tapentadol jest dodatkowo

metabolizowany do N-desmetylowego tapentadolu (13%) przez CYP2C9 i CYP2C19 oraz do hydroksy tapentadolu (2%) przez CYP2D6, które są dalej metabolizowane przez sprzęganie. Dlatego też metabolizm substancji czynnej przy udziale układu cytochromu P450 ma mniejsze znaczenie niż koniugacja w fazie 2.
Żaden z metabolitów nie ma udziału w działaniu przeciwbólowym.

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

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

Zaburzenia czynności nerek
AUC i C_{max} tapentadolu były porównywalne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia (od prawidłowej do ciężkiego zaburzenia czynności). Natomiast wraz ze wzrostem stopnia zaburzeń czynności nerek obserwowano zwiększającą się ekspozycję (AUC) na O-glukuronid tapentadolu. U osób z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, AUC O-glukuronidu tapentadolu było odpowiednio 1,5, 2,5 i 5,5 razy większe w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek.

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

Interakcje farmakokinetyczne
Tapentadol jest metabolizowany głównie w reakcjach glukuronidacji fazy 2, a tylko niewielka ilość jest metabolizowana w reakcjach fazy 1 na drodze utleniania.
Ponieważ glukuronidacja jest układem o dużej wydajności i małym powinowactwie, który niełatwo ulega wysyceniu nawet podczas choroby, a stężenia terapeutyczne substancji czynnych są na ogół znacznie niższe od stężeń potrzebnych do potencjalnego zahamowania glukuronidacji, wystąpienie jakichkolwiek istotnych klinicznie interakcji spowodowanych metabolizmem w fazie 2 jest mało prawdopodobne. W badaniach interakcji lek-lek z zastosowaniem paracetamolu, naproksenu, kwasu acetylosalicylowego i probenecydu zbadano możliwy wpływ tych substancji czynnych na proces glukuronidacji tapentadolu. Badania kliniczne z testowanymi substancjami czynnymi: naproksenem (500 mg dwa razy na dobę przez 2 dni) i probenecydem (500 mg dwa razy na dobę przez 2 dni) wykazały zwiększenie AUC tapentadolu odpowiednio o 17% i 57%. Ogólnie rzecz biorąc, podczas tych badań nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu na stężenie tapentadolu w surowicy.
Ponadto przeprowadzono badania interakcji tapentadolu z metoklopramidem i omeprazolem w celu zbadania możliwego wpływu tych substancji czynnych na wchłanianie tapentadolu. Badania te również nie wykazały klinicznie istotnego wpływu na stężenie tapentadolu w surowicy.
W badaniach *in vitro* nie wykazano żadnego potencjalnego wpływu tapentadolu na hamowanie lub indukcję enzymów cytochromu P450. W związku z tym jest mało prawdopodobne, aby wystąpiły klinicznie istotne interakcje, w których pośredniczy układ cytochromu P450.

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

Dzieci i młodzież
Wchłanianie
Stosując dawkowanie dostosowane do masy ciała, średnie stężenia tapentadolu w surowicy obserwowane w populacji pediatrycznej mieściły się w zakresie stężeń obserwowanych u osób dorosłych.

Efekt przyjmowania leku po spożyciu posiłku
U dzieci i młodzieży nie przeprowadzono specjalnych badań wpływu podania leku po posiłku. W badaniu fazy II/III przeprowadzonym u dzieci i młodzieży lek Tadomon podawano niezależnie od przyjmowanej żywności.
W oparciu o dane uzyskane podczas badania u dzieci i młodzieży dotyczące skuteczności, efekt podania leku po posiłku nie wydaje się mieć znaczenia klinicznego. Lek Tadomon może być podawany z jedzeniem lub bez jedzenia.

Dystrybucja
Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej, średnia (± SD) pozorna objętość dystrybucji (V/F) tapentadolu po doustnym podaniu tabletek tapentadolu PR w populacji pediatrycznej wynosiła 528 L (± 227 L) dla dzieci w wieku od 6 lat do mniej niż 12 lat i 795 L (± 220 L) dla dzieci w wieku od 12 lat do mniej niż 18 lat.

Biotransformacja
U pacjentów w wieku powyżej 5 miesięcy metabolizm tapentadolu jest ekstensywny.

Wydalanie
Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej, średni (± SD) pozorny klirens doustny (CL/F) tapentadolu po doustnym podaniu tabletek tapentadolu PR w populacji pediatrycznej wynosił 135 L/h (± 51 L/h) dla dzieci w wieku od 6 lat do mniej niż 12 lat i 180 L/h (± 45 L/h) dla dzieci w wieku od 12 lat do mniej niż 18 lat.

Szczególne grupy pacjentów
Zaburzenia czynności nerek i wątroby
Lek Tadomon nie był badany u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek i wątroby.

Interakcje farmakokinetyczne
Nie przeprowadzono specjalnych badań interakcji między lekami u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Tapentadol nie miał wpływu na płodność osobników męskich ani żeńskich szczurów, jednak po podaniu dużych dawek obserwowano zmniejszoną przeżywalność w macicy. Nie wiadomo, czy było to spowodowane przez samca czy samicę. Tapentadol nie wykazywał działania teratogennego u szczurów i królików po podaniu dożylnym i podskórnym. Jednak po podaniu

dawek o nasilonym działaniu farmakodynamicznym obserwowano opóźnienie rozwoju i działanie embriotoksyczne (objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, związane z aktywnością receptora opioidowego μ, po zastosowaniu dawek większych niż z zakresu terapeutycznego). Po podaniu dożylnym u szczurów obserwowano zmniejszoną przeżywalność w macicy. U szczurów tapentadol powodował zwiększoną śmiertelność osesków szczurzych F_1, które były bezpośrednio narażone na działanie produktu leczniczego poprzez mleko matki pomiędzy 1 a 4 dniem po porodzie, już przy dawkach, które nie wywoływały toksyczności u samicy. Nie stwierdzono wpływu na parametry neurobehawioralne.

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

Młode szczury były leczone od 6 do 90 dnia po urodzeniu, co obejmowało okres rozwoju odpowiadający niemowlęctwu, dzieciństwu i dojrzewaniu u ludzi. W ciągu pierwszych 3 dni leczenia obserwowano liczbowo większą śmiertelność przy dawkach ≥ 25 mg/kg/dobę, przy czym ekspozycja na tapentadol w osoczu przy najniższym obserwowanym poziomie działania niepożądanego (LOAEL) była porównywalna z przewidywaną kliniczną ekspozycją na tapentadol w osoczu u dzieci. Tapentadol był dobrze tolerowany u młodych szczurów w wieku powyżej 10 dni. Nie zaobserwowano objawów klinicznych związanych z leczeniem, wpływu na masę ciała, spożycie pokarmu, rozwój przed odsadzeniem lub rozwój reprodukcyjny, wzrost kości długich, aktywność ruchową, zachowanie lub uczenie się i pamięć. Masa narządów oraz ocena makroskopowa lub mikroskopowa nie wykazały zmian związanych z leczeniem. Tapentadol nie wpływał na rozwój płciowy, krycie ani parametry ciąży u leczonych zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wykaz substancji pomocniczych:
Powidon K30
Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloza
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki 25 mg i 250 mg:
Hypromeloza (E 464)
Polidekstroza (E 1200)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Maltodekstryna
Triglicerydy kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172).

Otoczka tabletki 50 mg:
Hypromeloza (E 464)
Polidekstroza (E 1200)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Maltodekstryna
Triglicerydy kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha.

Otoczka tabletki 100 mg:
Hypromeloza (E 464)
Polidekstroza (E 1200)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Maltodekstryna
Triglicerydy kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha
Żelaza tlenek żółty (E 172).

Otoczka tabletki 150 mg i 200 mg:
Hypromeloza (E 464)
Polidekstroza (E 1200)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Maltodekstryna
Triglicerydy kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

Blistry z folii PVC/PVDC/PVC/Aluminium: 3 lata
Butelki z HDPE: 3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku, zawierające po 7, 28, 30, 40, 60 lub 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.
Tadomon, 50 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Butelki z HDPE zawierające 110 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności przy usuwaniu odpadów

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1,
A-8502 Lannach
Austria
biuro@gl-pharma.pl
Tel: +48 22 636 52 23; +48 22 636 53 02

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

Tadomon, 25 mg, pozwolenie nr: 27335
Tadomon, 50 mg, pozwolenie nr: 27336
Tadomon, 100 mg, pozwolenie nr: 27337

Tadomon, 150 mg, pozwolenie nr: 27338
Tadomon, 200 mg, pozwolenie nr: 27339
Tadomon, 250 mg, pozwolenie nr: 27340

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.09.2022

10. DATA AKTUALIZACJI TEKSTU

10.09.2026