

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

DOLTEN 50 mg filmom obalené tablety
DOLTEN 75 mg filmom obalené tablety
DOLTEN 100 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 58,24 mg tapentadólum-chloridu, čo zodpovedá 50 mg tapentadolu.

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 87,36 mg tapentadólum-chloridu, čo zodpovedá 75 mg tapentadolu.

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 116,48 mg tapentadólum-chloridu, čo zodpovedá 100 mg tapentadolu.

Pomocné látky so známym účinkom:

DOLTEN 50 mg filmom obalené tableta obsahuje 25,00 mg monohydrátu laktózy.

DOLTEN 75 mg filmom obalené tableta obsahuje 37,50 mg monohydrátu laktózy.

DOLTEN 100 mg filmom obalené tableta obsahuje 50,00 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

DOLTEN 50 mg biele, okrúhle, obojstranne vypuklé, filmom obalené tablety s vyrazeným logom „Medochemie“ na jednej strane a hladké na druhej strane, s priemerom 7,0 mm.

DOLTEN 75 mg sú žlté, okrúhle, obojstranne vypuklé, filmom obalené tablety s priemerom 8,0 mm.

DOLTEN 100 mg sa javí ako tmavoružové, okrúhle, obojstranne vypuklé, filmom obalené tablety s vyrazeným „MC“ na jednej strane a hladké na druhej strane, s priemerom 9,0 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

DOLTEN je indikovaný na liečbu stredne silnej až silnej akútnej bolesti u dospelých, ktorú možno primerane tlmiť len opioidnými analgetikami.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovací režim sa má určiť individuálne podľa závažnosti liečenej bolesti, predchošej skúsenosti s liečbou a možnosti sledovať pacienta.

Pacienti majú začať liečbu jednotlivými dávkami 50 mg tapentadolu vo forme filmom obalených tabliet podávaných každých 4 až 6 hodín. V závislosti od intenzity bolesti a predchádzajúcich požiadaviek pacienta na analgetiká môžu byť potrebné vyššie začiatkové dávky.

V prvý deň podávania sa môže užiť ďalšia dávka už hodinu po úvodnej dávke, ak sa nedosiahne kontrola bolesti. Dávka sa má potom individuálne titrovať na úroveň, ktorá zabezpečí primeranú analgéziu a minimalizuje nežiaduce účinky pod prísnym dohľadom predpisujúceho lekára.

Celkové denné dávky vyššie ako 700 mg tapentadolu v prvý deň liečby a udržiavacie denné dávky vyššie ako 600 mg tapentadolu sa neskúmali, a preto sa neodporúčajú.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava dávkovania (pozri časť 5.2). U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa účinnosť tapentadolu v kontrolovaných klinických štúdiách neskúmala, preto sa použitie v tejto populácii neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene sa úprava dávkovania nevyžaduje (pozri časť 5.2). Tapentadol sa má používať s opatnosťou u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Liečba týchto pacientov sa má začať s najnižšou dostupnou dávkou, t.j. s jednou 50 mg filmom obalenou tabletou tapentadolu a nemá sa podávať častejšie než jedenkrát za 8 hodín. Na začiatku liečby sa neodporúča denná dávka vyššia ako 150 mg filmom obalená tableta tapentadolu. Pri ďalšej liečbe sa má prihliadať na udržanie analgetického účinku pri prijateľnej znášanlivosti (pozri časti 4.4 a 5.2). Tapentadol sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, a preto sa použitie v tejto populácii neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Starší pacienti (osoby vo veku 65 rokov a staršie)

Vo všeobecnosti sa u starších pacientov nevyžaduje úprava dávkovania. U starších pacientov je však vyššia pravdepodobnosť zníženia renálnych a hepatálnych funkcií, a preto sa odporúča venovať pozornosť výberu dávky (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť tapentadolu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nie je stanovená. Použitie tapentadolu sa preto v tejto populácii neodporúča.

Spôsob podávania

DOLTEN sa má užívať s dostatočným množstvom tekutiny. DOLTEN sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ciele liečby a ukončenie liečby

Pred začatím liečby liekom DOLTEN sa má spolu s pacientom dohodnúť stratégia liečby vrátane trvania liečby, cieľov liečby a plán ukončenia liečby, v súlade s usmerneniami pre liečbu bolesti. Počas liečby má byť častý kontakt medzi lekárom a pacientom na zhodnotenie potreby pokračovania liečby, zváženie ukončenia liečby a v prípade potreby úpravy dávkovania. Keď pacient už liečbu liekom DOLTEN nepotrebuje, môže byť vhodné znižovať dávku postupne, aby sa predišlo abstinenčným príznakom. Ak

chýba dostatočná kontrola bolesti, má sa zvážiť možnosť hyperalgézie, tolerancie a progresie primárneho ochorenia (pozri časť 4.4).

Trvanie liečby

Filmom obalené tablety sú určené na liečbu akútnej bolesti. Ak sa predpokladá alebo sa stane nevyhnutnou dlhodobejšia liečba a tapentadolom sa dosiahla účinná úľava od bolesti pri absencii netolerovateľných nežiaducich účinkov, má sa zvážiť možnosť prechodu pacienta na liečbu tabletami s predĺženým uvoľňovaním tapentadolu. Tak ako pri všetkých symptomatických liečbach, aj ďalšie užívanie tapentadolu sa musí priebežne vyhodnocovať.

DOLTEN sa nemá užívať dlhšie, ako je potrebné.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na tapentadol alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

V situáciách, keď sú kontraindikované liečivá s agonistickou aktivitou na μ -opioidných receptoroch, t.j. u pacientov so signifikantnou respiračnou depresiou (v podmienkach kedy pacient nie je monitorovaný alebo pri absencii resuscitačného vybavenia) a u pacientov s akútnou alebo ťažkou bronchiálnou astmou alebo hyperkapniou.

U každého pacienta, ktorý má alebo je podozrenie, že má paralytický ileus.

U pacientov s akútnou intoxikáciou alkoholom, hypnotikami, centrálnie pôsobiacimi analgetikami alebo psychotropnými liekmi (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Tolerancia a porucha užívania opioidov (zneužívanie a závislosť)

Pri opakovanom podávaní opioidov ako je DOLTEN, sa môže vyvinúť tolerancia, fyzická a psychická závislosť a porucha používania opioidov (*opioid use disorder*, OUD). Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opioidmi môžu zvýšiť riziko vzniku OUD. Zneužitie alebo úmyselné nesprávne používanie opioidov môže viesť k predávkovaniu a/alebo úmrtiu. Riziko vzniku OUD je zvýšené u pacientov s osobnou alebo rodinnou anamnézou (rodičia alebo súrodenci) porúch súvisiacich s používaním návykových látok (vrátane poruchy užívania alkoholu), u súčasných používateľov tabaku alebo u pacientov s inými poruchami duševného zdravia (napr. s veľkou depresiou, úzkosťou a poruchami osobnosti) v osobnej anamnéze.

Pred začatím liečby liekom DOLTEN a počas liečby sa majú dohodnúť s pacientom ciele liečby a plán ukončenia liečby (pozri časť 4.2). Pred liečbou a počas nej má byť pacient informovaný tiež o rizikách a prejavoch OUD. Ak sa tieto prejavy vyskytnú, pacientov je potrebné poučiť, aby kontaktovali svojho lekára.

U pacientov je potrebné sledovať prejavy správania pri vyhľadávaní lieku (napr. príliš skoré žiadosti o doplnenie). To zahŕňa prehľad súbežného užívania opioidov a psychoaktívnych liekov (ako sú benzodiazepíny). U pacientov s prejavmi a príznakmi OUD je potrebné zvážiť konzultáciu s odborníkom na závislosti.

Riziko súbežného používania sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné látky

Súbežné používanie tapentadolu a sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné látky, môže viesť k sedácii, respiračnej depresii, kóme a smrti. Vzhľadom na tieto riziká má byť predpisovanie súbežne so sedatívnymi liekmi vyhradené pre pacientov, u ktorých nie je možné použiť iné možnosti liečby. V prípade, že sa prijme rozhodnutie predpísať tapentadol súbežne so sedatívnymi liekmi, je potrebné zvážiť zníženie dávky jedného alebo oboch liekov a dĺžka súbežnej liečby má byť čo

najkratšia. U pacientov je potrebné dôsledne sledovať výskyt prejavov a príznakov respiračnej depresie a sedácie. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o tom, aby na tieto príznaky pamätali (pozri časť 4.5).

Respiračná depresia

Pri vysokých dávkach alebo u pacientov citlivých na agonistov μ -opioidných receptorov môže tapentadol vyvolať od dávky závislú respiračnú depresiu. Preto sa má tapentadol podávať s obozretnosťou u pacientov s poškodenými respiračnými funkciami. U týchto pacientov sa má zvážiť použitie alternatívnych analgetík nepôsobiacich ako agonisty μ -opioidných receptorov a tapentadol sa u týchto pacientov má použiť len pod starostlivým lekárskeym dohľadom a v najnižšej účinnej dávke. Ak dôjde k respiračnej depresii, lieči sa ako každá iná agonistami μ -opioidných receptorov indukovaná respiračná depresia (pozri časť 4.9).

Poranenie hlavy a zvýšený intrakraniálny tlak

Tapentadol sa nemá používať u pacientov, ktorí môžu byť obzvlášť citliví na intrakraniálne účinky zadržiavania oxidu uhličitého, ako sú pacienti s potvrdeným zvýšeným intrakraniálnym tlakom, poruchami vedomia alebo v kóme. Analgetiká s agonistickým pôsobením na μ -opioidné receptory môžu maskovať klinický priebeh úrazu hlavy. Tapentadol sa má používať s opatrnosťou u pacientov s poraneniami hlavy a nádormi mozgu.

Záchvaty

Tapentadol sa nehodnotil systematicky u pacientov so záchvatovým ochorením, pretože títo pacienti boli z klinických štúdií vylúčení. Rovnako ako ostatné agonisty μ -opioidných receptorov, ani tapentadol sa neodporúča u pacientov so záchvatovým ochorením v anamnéze alebo pri akomkoľvek stave, ktorý zvyšuje riziko vzniku záchvatov u pacienta. Okrem toho, tapentadol môže zvýšiť riziko záchvatu u pacientov užívajúcich iné lieky, ktoré znižujú prahovú hodnotu vzniku záchvatov (pozri časť 4.5).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa účinnosť tapentadolu v klinických skúšaníach nehodnotila, preto sa použitie v tejto populácii neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Pacienti s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene vykazovali 2-násobne, resp. 4,5-násobne vyššiu systémovú expozíciu v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene. Tapentadol sa má používať s opatrnosťou u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 5.2), najmä na začiatku liečby.

Tapentadol sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, preto sa použitie v tejto populácii neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

Použitie pri ochoreniach pankreasu/biliárneho traktu

Liečivá pôsobiace ako agonisty μ -opioidných receptorov môžu vyvolať spazmus Oddiho sfinkteru. U pacientov s ochorením biliárneho traktu vrátane akútnej pankreatitídy sa má tapentadol používať s opatrnosťou.

Poruchy dýchania súvisiace so spánkom

Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom vrátane centrálného spánkového apnoe (CSA) a hypoxémie spojené so spánkom. Užívanie opioidov zvyšuje riziko CSA v závislosti od dávky. U pacientov s CSA zvážte zníženie celkovej dávky opioidov.

Zmiešané agonisty/antagonisty opioidných receptorov

Pri kombinovanom podávaní tapentadolu so zmiešanými agonistami/antagonistami opioidných receptorov (ako je pentazocín, nalbufín) alebo parciálnymi agonistami opioidných μ -receptorov (ako je buprenorfín) je potrebné postupovať opatrne. Pacienti, ktorým sa dlhodobo podáva buprenorfín na liečbu závislosti od opioidov, majú byť v prípade, ak je u nich nutné z dôvodu liečby akútnej bolesti začať podávanie úplných agonistov μ -receptorov (ako je tapentadol), prestavení na alternatívnu liečbu (napr. s dočasným vysadením buprenorfinu). Hlásilo sa, že pri súčasnom podávaní s buprenorfinom je potrebné podávať vyššie dávky úplných agonistov μ -receptorov, a za týchto okolností je potrebné starostlivé sledovanie výskytu nežiaducich príhod, ako je útlm dýchania.

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Centrálne pôsobiace lieky/lieky s tlmivým účinkom na centrálny nervový systém (CNS) vrátane alkoholu a omamných látok s tlmivým účinkom na CNS

Súbežné používanie tapentadolu s liekmi, ako sú benzodiazepíny alebo iné liečivá s tlmivým účinkom na dýchanie alebo CNS (iné opioidy, antitusiká alebo substitučné liečby, barbituráty, antipsychotiká, H1-antihistaminiká, alkohol) zvyšuje riziko sedácie, respiračnej depresie, kómy a smrti z dôvodu aditívneho tlmivého účinku na CNS. Preto v prípade, že sa uvažuje o liečbe kombináciou tapentadolu s liečivom s tlmivým účinkom na dýchanie alebo CNS, je potrebné zvážiť zníženie dávky jedného alebo oboch liekov a dĺžka súbežného používania má byť obmedzená (pozri časť 4.4).

Súbežné užívanie opioidov a gabapentínoidov (gabapentínu a pregabalínu) zvyšuje riziko predávkovania opioidmi, respiračnej depresie a úmrtia.

Zmiešané agonisty/antagonisty opioidných receptorov

Pri kombinovanom podávaní tapentadolu so zmiešanými agonistami/antagonistami opioidných μ -receptorov (ako je pentazocín, nalbufín) alebo parciálnymi agonistami opioidných μ -receptorov (ako je buprenorfín) je potrebné postupovať opatrne (pozri tiež časť 4.4).

Tapentadol môže vyvolať kŕče a zvýšiť riziko vzniku kŕčov vyvolaných selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (*serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI), tricyklickými antidepresívami, antipsychotikami a inými liekmi, ktoré znižujú prahovú hodnotu vzniku záchvatov.

Bol hlásený výskyt sérotonínového syndrómu v časovej súvislosti s terapeutickým použitím tapentadolu v kombinácii so sérotonínergickými liekmi, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI) a tricyklické antidepresíva.

Výskyt sérotonínového syndrómu je pravdepodobný, ak sa pozoruje jeden z nasledovných príznakov:

- Spontánny klonický kŕč
- Indukovateľný alebo očný klonický kŕč s agitáciou alebo diaforézou
- Tras a hyperreflexia
- Hypertónia a telesná teplota $> 38^{\circ}\text{C}$ a indukovateľný očný klonický kŕč.

Vysadenie sérotonínergických liekov zvyčajne prináša rýchle zlepšenie. Liečba závisí od charakteru a závažnosti symptómov.

Tapentadol sa z organizmu vylučuje predovšetkým konjugáciou s kyselinou glukurónovou pomocou uridíndifosfáttransferázy (UGT), najmä jej izoforiem UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7. Súbežné podávanie so silným inhibítormi týchto izoenzýmov (napr. ketokonazol, flukonazol, kyselina meklofenamová) môže preto viesť k zvýšenej systémovej expozícii tapentadolu (pozri časť 5.2).

U pacientov liečených tapentadolom je potrebná zvýšená opatrnosť pri začatí alebo ukončení súbežne podávaných liekov so silným indukčným enzymatickým účinkom (napr. rifampicín, fenobarbital, ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)), pretože to môže viesť k zníženiu účinnosti alebo k zvýšenému riziku nežiaducich účinkov.

Liečba tapentadolom sa neodporúča u pacientov, ktorí užívajú alebo počas posledných 14 dní užívali inhibítory monoaminoxidázy (MAO) kvôli potenciálnym aditívnym účinkom na koncentrácie synaptického noradrenalinu, čo môže viesť k nežiaducim kardiovaskulárnym príhodám, ako je hypertenzná kríza.

Súbežné podávanie lieku DOLTEN s anticholinergikami alebo liekmi s anticholinergickou aktivitou (napr. tricyklické antidepresíva, antihistaminiká, antipsychotiká, svalové relaxanciá, antiparkinsoniká) môže viesť k zosilneniu anticholinergických nežiaducich účinkov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii je iba veľmi obmedzené množstvo údajov o použití u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nepreukázali teratogénne účinky. Pri dávkach vedúcich k nadmernej farmakologickej aktivite sa však pozoroval oneskorený vývoj a embryotoxicita (účinky na opioidné μ -receptory v CNS v dôsledku podania vyšších než terapeutických dávok). Pri koncentráciách zatiaľ nevyvolávajúcich nežiaduce účinky u matky sa však už zistili účinky na postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Dlhodobé používanie opioidov u matky počas gravidity súbežne vystavuje účinku aj plod. U novorodenca sa môže následne objaviť novorodenecký abstinenčný syndróm (*neonatal withdrawal syndrome*, NOWS). Novorodenecký abstinenčný syndróm môže byť život ohrozujúci, ak sa nerozpozná a nelieči. Pre novorodenca má byť ľahko dostupné antidotum.

Tapentadol sa má v gravidite používať len v prípade, ak potenciálny prínos prevyšuje nad potenciálnym rizikom pre plod.

Prvá doba pôrodná a pôrod

Účinok tapentadolu na priebeh pôrodu u ľudí nie je známy. Použitie tapentadolu u žien v čase pôrodu alebo tesne pred ním sa neodporúča. U novorodencov, ktorých matky užívali tapentadol, sa má sledovať prípadný útlm dýchania spôsobený agonistickou aktivitou tapentadolu na μ -opioidných receptoroch.

Dojčenie

Nie sú dostupné žiadne informácie o vylučovaní tapentadolu do ľudského mlieka. Závery štúdie s potkaniami mláďatami kŕmenými samicami po podaní tapentadolu poukazujú na vylučovanie tapentadolu do mlieka (pozri časť 5.3). Nie je preto možné vylúčiť riziko pre dojčatá. Tapentadol sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch tapentadolu na fertilitu u ľudí. V štúdií fertility a skorého embryonálneho vývoja sa pozorovali žiadne účinky na reprodukčné parametre u samcov alebo samíc potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tapentadol môže mať veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože môže nepriaznivo ovplyvniť funkcie centrálného nervového systému (pozri časť 4.8). To sa má očakávať najmä na začiatku liečby, pri akejkoľvek zmene dávkovania, a tiež v kombinácii s alkoholom alebo trankvilizérmi (pozri časť 4.4). Pacienti majú byť upozornení, či môžu viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V placebom kontrolovaných štúdiách s tapentadolom sa u pacientov vyskytovali nežiaduce účinky prevažne miernej až strednej závažnosti. Najčastejšie nežiaduce účinky postihovali gastrointestinálny a centrálny nervový systém (nauzea, vracanie, somnolencia, závrat a bolesť hlavy).

V nižšie uvedenej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré sa zistili v klinických skúšaníach s tapentadolom a zo skúseností po uvedení lieku na trh. Uvádzajú sa podľa druhu a frekvencie. Frekvencie výskytu sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

<i>Triedy orgánových systémov</i>	<i>Veľmi časté</i>	<i>Časté</i>	<i>Menej časté</i>	<i>Zriedkavé</i>	<i>Neznáme</i>
<i>Poruchy imunitného systému</i>				Hypersensitivita na liek*	
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>		Znížená chuť do jedla			
<i>Psychické poruchy</i>		Úzkosť, stavy zmätenosti, halucinácie, poruchy spánku, abnormálne sny	Depresívna nálada, dezorientácia, agitovanosť, nervozita, nepokoj, euforická nálada, lieková závislosť	Abnormálne myslenie	Delírium**
<i>Poruchy nervového systému</i>	Závrat, somnolencia, bolesť hlavy	Tremor	Poruchy pozornosti, poruchy pamäti, presynkopa, sedácia, ataxia, dyzartria, hypoestézia,	Krče, znížený stupeň vedomia, abnormálna koordinácia	

<i>Triedy orgánových systémov</i>	<i>Veľmi časté</i>	<i>Časté</i>	<i>Menej časté</i>	<i>Zriedkavé</i>	<i>Neznáme</i>
			parestézia, mimovoľné svalové záškľby		
<i>Poruchy oka</i>			Poruchy videnia		
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>			Zvýšenie srdcovej frekvencie, palpitácie	Zníženie srdcovej frekvencie,	
<i>Poruchy ciev</i>		Návaly tepla	Zníženie krvného tlaku		
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>			Respiračný útlm, zníženie saturácie kyslíkom, dyspnoe		
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Nauzea, vracanie,	Zápcha hnačka, dyspepsia, sucho v ústach	Abdominálny diskomfort	Porucha vyprázdňovania žalúdka	
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		Pruritus, hyperhidróza, vyrážka	Urtikária		
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>		Svalové kŕče	Pocit ťažoby		
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>			Váhanie s močením, polakizúria		
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>		Asténia, únava, pocit zmeny telesnej teploty	Abstinenčné príznaky, edém, pocit abnormálnosti, pocit opitosti, podráždenosť, pocit uvoľnenia		
* Po uvedení lieku na trh sa hlásili zriedkavé prípady angioedému, anafylaxie a anafylaktického šoku. ** Hlásenia delíria po uvedení lieku na trh sa pozorovali u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi, ako je nádorové ochorenie a pokročilý vek.					

V klinických skúšaníach s tapentadolom s expozíciou pacienta do 90 dní sa po náhlom ukončení liečby preukázal malý výskyt abstinenčných príznakov a pokiaľ sa objavili, boli vo všeobecnosti klasifikované

ako mierne. Napriek tomu majú byť lekári pozorní voči prejavom abstinenčných príznakov (pozri časť 4.2) a pri ich výskyte pacienta primerane liečiť.

Riziko samovražedných myšlienok a spáchaných samovrážd je vyššie u pacientov, ktorí majú chronickú bolesť. Okrem toho sa lieky s výrazným vplyvom na monoaminergický systém spájali so zvýšeným rizikom samovrážd u pacientov, ktorí mali depresie, najmä na začiatku liečby. Údaje o tapentadole z klinických skúšaní a z hlásení po uvedení lieku na trh neposkytujú dôkaz zvýšenia tohto rizika.

Lieková závislosť

Opakované užívanie lieku DOLTEN môže viesť k liekovej závislosti dokonca aj pri terapeutických dávkach. Riziko liekovej závislosti sa môže líšiť v závislosti od individuálnych rizikových faktorov pacienta, dávkovania a trvania liečby opioidmi (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Skúsenosti s predávkovaním tapentadolom u ľudí sú obmedzené. Predklinické údaje naznačujú, že pri intoxikácii tapentadolom možno očakávať príznaky podobné tým, ktoré vyvolávajú ostatné centrálné pôsobiace analgetiká s agonistickým pôsobením na μ -opioidných receptoroch. V podstate tieto príznaky podľa klinického stavu zahŕňajú najmä miózu, vracanie, kardiovaskulárny kolaps, poruchy vedomia až kómu, kŕče a útlm až zastavenie dýchania, ktoré môže byť smrteľné.

Liečba

Liečba predávkovania sa má zamerať na liečbu príznakov μ -opioidného agonizmu. Pri podozrení na predávkovanie tapentadolom sa má zásadná pozornosť venovať udržaniu priechodnosti dýchacích ciest a zavedeniu asistovanej alebo kontrolovanej ventilácie.

Čisté antagonisty opioidných receptorov, ako je naloxón, sú špecifickými antidotami pri útlme dýchania vyvolaného predávkovaním opioidmi. Respiračný útlm po predávkovaní môže trvať dlhšie ako účinok antagonistov opioidných receptorov. Podávanie antagonistov opioidných receptorov po predávkovaní opioidmi nenahrádza nepretržité sledovanie priechodnosti dýchacích ciest, dýchania a obehu. Ak je odpoveď na antagonistu opioidných receptorov nedostatočná alebo je krátka, má sa podľa pokynov výrobcu lieku podať ďalšia dávka antagonistu (napr. naloxón).

Na elimináciu neabsorbovaného liečiva možno zvážiť gastrointestinálnu dekontamináciu. O eliminácii neabsorbovaného liečiva z gastrointestinálneho traktu aktívnym uhlím alebo výplachom žalúdka možno uvažovať do 2 hodín od požitia. Pred pokusom o gastrointestinálnu dekontamináciu je potrebné venovať pozornosť zaisteniu priechodnosti dýchacích ciest.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetiká, opioidy, iné opioidy ATC kód: N02AX06.

Tapentadol je silné analgetikum s agonistickým pôsobením na μ -opioidné receptory a s inhibičnými účinkami na spätné vychytávanie noradrenalínu. Tapentadol pôsobí analgeticky priamo bez farmakologicky aktívneho metabolitu.

Tapentadol preukázal účinnosť v predklinických modeloch nociceptívnej, neuropatickej, viscerálnej a zápalovej bolesti. Účinnosť bola overená v klinických skúšaníach s filmom obalenými tabletami tapentadol, ktoré pokrývajú nociceptívne bolestivé stavy vrátane pooperačnej ortopedickej a brušnej bolesti, ako aj chronickej bolesti spôsobenej osteoartrózou bedrového alebo kolenného kĺbu. Vo všeobecnosti bol analgetický účinok tapentadolu v štúdiách s nociceptívnou bolesťou podobný tomu, ktorý sa pozoroval pri silnom opioide použitom ako komparátor.

Účinky na kardiovaskulárny systém: pri podrobnom skúšaní QT intervalu u ľudí sa nepreukázal žiadny účinok terapeutických a supratherapeutických dávok tapentadolu na QT interval. Podobne tapentadol nemal relevantný účinok na ostatné parametre EKG (srdcová frekvencia, PR interval, dĺžka QRS, tvar T-vlny alebo U-vlny).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s tapentadolom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri silnej chronickej bolesti (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Tapentadol sa po perorálnom podaní tapentadolu rýchlo a úplne absorbuje. Priemerná biologická dostupnosť je po podaní jednorazovej dávky tapentadolu (nalačno) kvôli rozsiahlemu metabolizmu prvého priechodu pečeňou približne 32 %. Maximálne sérové koncentrácie tapentadolu sa zvyčajne pozorujú približne 1,25 hodiny po podaní filmom obalených tabliet. Po podaní filmom obalených tabliet sa v rozsahu perorálnej terapeutickej dávky pozorovalo dávkovo úmerné zvýšenie hodnôt C_{max} a AUC tapentadolu.

Štúdia s viacnásobným dávkovaním (každých 6 hodín) s dávkami od 75 do 175 mg tapentadolu podávanými vo forme filmom obalených tabliet ukázala pomer kumulácie medzi 1,4 a 1,7 pre materskú účinnú látku a medzi 1,7 a 2,0 pre hlavný metabolit tapentadol-O-glukuronid, ktoré sú primárne určené dávkovacím intervalom a zdanlivým polčasom tapentadolu a jeho metabolitu. Ustálené sérové koncentrácie tapentadolu sa dosiahnu na druhý deň liečebného režimu.

Vplyv jedla

AUC a C_{max} sa zvýšili o 25 %, resp. 16 %, keď sa filmom obalené tablety podávali po raňajkách s vysokým obsahom tuku a kalórií. Čas dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie sa za týchto podmienok oneskoril o 1,5 hodiny. Na základe údajov o účinnosti získaných v skorých časových bodoch hodnotenia počas štúdií fázy II/III sa zdá, že účinok jedla nemá klinický význam tapentadol sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Tapentadol sa v organizme rozsiahlo distribuuje. Po intravenóznom podaní je distribučný objem tapentadolu 540 ± 98 l. Väzba na sérové proteíny je nízka, a to približne 20 %.

Biotransformácia

Tapentadol sa u ľudí rozsiahle metabolizuje. Metabolizuje sa asi 97 % pôvodného liečiva. Hlavnou cestou metabolizmu tapentadolu je konjugácia s kyselinou glukurónovou s tvorbou glukuronidov. Po perorálnom

podaní sa asi 70 % dávky vylučuje močom vo forme konjugátov (55 % glukuronidov a 15 % sulfátu tapentadolu). Najdôležitejší enzým, ktorý sa zúčastňuje glukuronidácie, je uridíndifosfát-glukuronyltransferáza (UGT), najmä jej izoformy UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7. Celkom 3 % liečiva sa vylučujú močom v nezmenenej podobe. Okrem toho sa tapentadol metabolizuje na N-demetyltapentadol (13 %) prostredníctvom CYP2C9 a CYP2C19 a na hydroxytapentadol (2 %) prostredníctvom CYP2D6 a tie sa potom ďalej metabolizujú konjugáciou. Metabolizmus liečiva prostredníctvom cytochrómu P450 má preto menšiu dôležitosť ako glukuronidácia. Žiadny z metabolitov neprispieva k analgetickému účinku lieku.

Eliminácia

Tapentadol a jeho metabolity sa vylučujú takmer výhradne obličkami (99 %). Celkový klírens po intravenóznom podaní je $1\,530 \pm 177$ ml/min. Terminálny polčas je po perorálnom podaní v priemere 4 hodiny.

Špeciálne skupiny pacientov

Starší pacienti

Priemerná expozícia (AUC) tapentadolu je u starších pacientov (vo veku 65 – 78 rokov) v porovnaní s mladými dospelými pacientmi (vo veku 19 – 43 rokov) podobná, v skupine starších pacientov sa v porovnaní s mladými dospelými pacientmi pozorovala o 16 % nižšia priemerná $C_{\max}$.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s rôznym stupňom renálnej funkcie (od normálnej funkcie až po jej ťažké poškodenie) bola AUC a $C_{\max}$ porovnateľná. So zvyšujúcim sa stupňom poruchy funkcie obličiek sa naopak pozorovala narastajúca expozícia (AUC) tapentadol-O-glukuronidu. U pacientov s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek je AUC tapentadol-O-glukuronidu 1,5-krát, resp. 2,5- a 5,5-krát vyššia ako u pacientov s normálnou renálnou funkciou.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene viedlo podanie tapentadolu k vyšším expozíciám a sérovým hladinám tapentadolu ako u pacientov s normálnou funkciou pečene. Pomery farmakokinetických parametrov tapentadolu v skupine s miernou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní so skupinou s normálnou funkciou pečene boli 1,7 a 4,2 pre AUC; 1,4 a 2,5 pre $C_{\max}$ a 1,2 a 1,4 pre $t_{1/2}$. Stupeň tvorby tapentadol-O-glukuronidu bol nižší u pacientov s vyšším stupňom poruchy funkcie pečene.

Farmakokinetické interakcie

Tapentadol sa metabolizuje najmä glukuronidáciou a len malé množstvo sa metabolizuje oxidáciou. Keďže glukuronidácia je systém s vysokou kapacitou a nízkou afinitou, ktorý sa ľahko nepresýti ani v čase ochorenia a keďže terapeutické koncentrácie liečiva sú všeobecne nižšie ako koncentrácie potrebné pre prípadnú inhibíciu glukuronidácie, akékoľvek klinicky relevantné interakcie vyvolané glukuronidáciou nie sú pravdepodobné. V klinických štúdiách farmakokinetických interakcií liečiv sa skúmal prípadný vplyv paracetamolu, naproxénu, kyseliny acetylsalicylovej a probenecidu na glukuronidáciu tapentadolu. V klinických štúdiách s naproxénom (500 mg dvakrát denne počas 2 dní) a s probenecidom (500 mg dvakrát denne počas 2 dní) sa preukázalo zvýšenie AUC tapentadolu o 17 %, resp. o 57 %. Celkovo sa v týchto štúdiách nepozoroval žiadny klinicky relevantný účinok na sérové koncentrácie tapentadolu.

Okrem toho sa vykonali štúdie interakcií tapentadolu s metoklopramidom a omeprazolom pre zistenie prípadného vplyvu týchto liečiv na absorpciu tapentadolu. Tieto štúdie rovnako nepreukázali žiadne klinicky relevantné účinky na sérové koncentrácie tapentadolu.

Štúdie *in vitro* neodhalili žiadny potenciál tapentadolu inhibovať alebo indukovať enzýmy cytochrómu P450. Klinicky relevantné interakcie sprostredkované systémom cytochrómu P450 sú preto nepravdepodobné.

Väzba tapentadolu na plazmatické bielkoviny je nízka (približne 20 %). Preto je pravdepodobnosť výskytu farmakokinetických liekových interakcií v dôsledku substitúcie na väzbových miestach proteínov nízka.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Amesov test nepreukázal genotoxickosť tapentadolu u baktérií. Pri vyšetrení chromozomálneho poškodenia *in vitro* sa pozorovali nejednoznačné výsledky, avšak pri opakovanom teste boli výsledky jednoznačne negatívne. Pri testovaní tapentadolu až do maximálne tolerovanej dávky a pri použití dvoch cieľových ukazovateľov, chromozómového poškodenia a neplánovanej syntézy DNA, nebol tapentadol genotoxický *in vivo*. Dlhodobé štúdie na zvieratách nepreukázali možné kancerogénne riziko relevantné pre ľudí.

Tapentadol nemal žiadny vplyv na fertilitu samcov alebo samíc potkanov, ale pri vysokých dávkach bola znížená miera prežitia *in utero*. Nie je známe, či k tomu došlo prostredníctvom samca alebo samice. Tapentadol nepreukázal žiadne teratogénne účinky u potkanov a králikov po intravenózne alebo subkutánnej expozícii. Po podaní dávok vedúcich k nadmernej farmakologickej aktivite sa však pozoroval oneskorený vývoj a embryotoxicita (účinky na μ -opidoiné receptory v CNS súvisiace s podaním dávok vyšších ako je terapeutické rozmedzie). Po intravenózne dávke sa u potkanov pozorovalo zníženie miery prežitia *in utero*. Tapentadol vyvolal zvýšenie mortality mláďat F1 u potkanov po priamej expozícii prostredníctvom mlieka medzi 1. až 4. dňom po pôrode už v dávkach, ktoré nevyvolali toxicitu u matky. Nepozorovali sa žiadne účinky na neurobehaviorálne parametre.

Vylučovanie do materského mlieka sa sledovalo u mláďat potkanov kŕmených samicami užívajúcimi tapentadol. Tapentadol a tapentadol-O-glukuronid pôsobil na mláďatá v závislosti od dávky. Z toho vyplýva, že sa tapentadol do mlieka vylučuje.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza E460
monohydrát laktózy
sodná soľ kroskarmelózy E468
povidón E1201
stearát horečnatý E470b

Filmový obal

polyvinylalkohol E1203
oxid titaničitý E171
makrogol 4000 E1521
mastenec E553b
žltý oxid železitý E172 (75 mg tablety)
červený oxid železitý E172 (100 mg tablety)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
Blistre uchovávajú vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Priehľadné PVC/PE/PVDC-hliníkové blistre

Veľkosti balenia: 5, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MEDOCHEMIE Ltd.
1-10 Constantinoupoleos Street
3011 Limassol
Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

DOLTEN 50 mg filmom obalené tablety: 65/0144/24-S

DOLTEN 75 mg filmom obalené tablety: 65/0145/24-S

DOLTEN 100 mg filmom obalené tablety: 65/0146/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. júl 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2025