

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DOLUPREN 50 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

DOLUPREN 100 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

DOLUPREN 150 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 58,24 mg tapentadol-hydrochloridu, což odpovídá 50 mg tapentadolu.

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 116,48 mg tapentadol-hydrochloridu, což odpovídá 100 mg tapentadolu.

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 174,72 mg tapentadol-hydrochloridu, což odpovídá 150 mg tapentadolu.

Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktosy

Jedna tableta s prodlouženým účinkem obsahuje 2,825 mg monohydrátu laktosy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním

50 mg: broskvové, oválné, bikonvexní, potahované tablety, s vyraženým „D“ na jedné straně a hladké na druhé straně o rozměrech 15 x 7 mm

100 mg: žluté, oválné, bikonvexní, potahované tablety s vyraženým „C“ na jedné straně a hladké na druhé straně o rozměrech 15 x 7 mm

150 mg: hnědé, oválné, bikonvexní, potahované tablety, s vyraženým „E“ na jedné straně a hladké na druhé straně o rozměrech 15 x 7 mm

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

DOLUPREN je určen k léčbě:

- silné chronické bolesti u dospělých, kterou adekvátně tlumí pouze opioidní analgetika
- silné chronické bolesti u dětí od 6 let a dospívajících, kterou adekvátně tlumí pouze opioidní analgetika.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkovací režim má být stanoven individuálně podle intenzity bolesti, předchozí zkušenosti s podobnými léky a možností sledovat pacienta.

DOLUPREN se užívá dvakrát denně přibližně po 12 hodinách.

DOLUPREN je dostupný pouze jako tablety s prodlouženým uvolňováním o síle 50 mg, 100 mg a 150 mg. Pro dávky, které nelze podat uvedenými silami, jsou dostupné jiné přípravky obsahující tapentadol s prodlouženým uvolňováním.

Dospělí

Zahájení léčby

Zahájení léčby u pacientů, kteří v současnosti neužívají opioidní analgetika

Doporučená zahajovací dávka je 50 mg tapentadolu podaného dvakrát denně ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním

Zahájení léčby u pacientů, kteří v současnosti užívají opioidní analgetika

Při volbě zahajovací dávky u pacientů přecházejících na DOLUPREN po předchozí léčbě opioidy se přihlíží k povaze předchozího léčivého přípravku a průměrné denní dávce. U pacientů, kteří v současnosti užívají opioidní analgetika, mohou být zapotřebí vyšší zahajovací dávky přípravku DOLUPREN než u pacientů, kteří před přípravkem DOLUPREN neužívali opioidy.

Titrace a udržovací léčba

Po zahájení léčby se dávka pod pečlivým dohledem ošetřujícího lékaře individuálně upravuje na úroveň, která zajišťuje adekvátní analgesii při minimálních nežádoucích účincích. Podle zkušeností z klinických studií je k dosažení adekvátního útlumu bolesti u většiny pacientů vhodný titrační režim, při kterém se zvyšuje dávka tapentadolu každé 3 dny o 50 mg tapentadolu podaného dvakrát denně ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním.

K úpravě dávky tak, aby vyhovovala individuálním požadavkům pacienta, lze také použít 25mg tabletu tapentadolu s prodlouženým uvolňováním.

Celkové denní dávky přípravku DOLUPREN vyšší než 500 mg tapentadolu nebyly dosud hodnoceny, a proto se nedoporučují.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebyla účinnost tapentadolu studována, proto se použití u této skupiny pacientů nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

DOLUPREN má být u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater používán s opatrností. Léčba těchto pacientů má být zahájena nejnižší možnou dávkou, tj. jedna 25mg tableta tapentadolu s prodlouženým uvolňováním nejvýše jednou za 24 hodin. Na počátku léčby se nedoporučuje vyšší denní dávka než jedna 50 mg tableta tapentadolu s prodlouženým uvolňováním. Při další léčbě se přihlíží k udržení analgetického účinku při přijatelné snášenlivosti (viz body 4.4 a 5.2).

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyl tapentadol studován, proto se používání u této populace nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Starší pacienti (osoby nad 65 let)

U starších pacientů není obecně úprava dávek nutná. Doporučuje se však věnovat pozornost volbě dávky (viz body 4.2 a 5.2), protože u starších pacientů je vyšší pravděpodobnost snížené funkce ledvin a jater.

Pediatrickí pacienti

Doporučení pro dávkování u dětí závisí na věku a tělesné hmotnosti.

Zahájení léčby

Zahájení léčby u pacientů, kteří v současnosti neužívají opioidní analgetika

U dětí a dospívajících od 6 let do méně než 18 let je doporučená zahajovací dávka 1,5 mg na kg tělesné hmotnosti podávaná každých 12 hodin. Zahajovací dávka 50 mg nesmí být překročena. Vzhledem k dostupné síle tablet je možné za zahajovací dávku považovat buď 25 mg nebo 50 mg.

Zahájení léčby u pacientů, kteří v současnosti užívají opioidní analgetika

Při převodu z opioidů na tapentadol a při volbě zahajovací dávky je třeba vzít v úvahu povahu dříve užívaného léčivého přípravku, způsob podání a průměrnou denní dávku. U pacientů, kteří v současnosti užívají opioidní analgetika, mohou být zapotřebí vyšší úvodní dávky tapentadolu než u pacientů, kteří před zahájením léčby tapentadolem opioidy neužívali.

Titrace a udržovací léčba

Po zahájení léčby je zapotřebí dávku individuálně titrovat na úroveň, která zajistí adekvátní analgesii při minimálních nežádoucích účincích, a to za pečlivého dohledu předepisujícího lékaře; u pacientů s tělesnou hmotností menší než 40 kg je třeba dávku postupně zvyšovat po 25 mg, u pacientů s tělesnou hmotností >40 kg s přírůstkem po 25 mg nebo 50 mg s minimálním odstupem 2 dnů od posledního zvýšení dávky.

Maximální doporučená dávka je 3,5 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná každých 12 hodin. Pro dosažení optimální dávky v rámci doporučeného rozsahu dávkování (1,5 mg/kg až 3,5 mg/kg) je zapotřebí vzít v úvahu dostupné síly tablet, podle uvážení předepisujícího lékaře. Celková dávka 500 mg denně, tj. 250 mg podávaných každých 12 hodin, nesmí být překročena. U jednotlivých pacientů byl prokázán přínos u dávek do 1,0 mg/kg.

Porucha funkce ledvin

Tapentadol nebyl studován u dětí a dospívajících s poruchou funkce ledvin, a proto se u této skupiny pacientů nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Tapentadol nebyl studován u dětí a dospívajících s poruchou funkce jater, a proto se u této skupiny pacientů nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Bezpečnost a účinnost tapentadolu u dětí do 6 let věku nebyla dosud potvrzena. Proto se u této skupiny pacientů použití tapentadolu nedoporučuje.

Způsob podání

DOLUPREN se užívá perorálně.

DOLUPREN se kvůli zajištění prodlouženého účinku užívá vcelku, nedělí se ani nežvýká, a zapíjí se dostatečným množstvím tekutiny.

DOLUPREN lze užívat nezávisle na jídle.

Skořápka (matrice) tablety tapentadolu nemusí být zcela strávena, proto může být spatřena ve stolici pacienta. Toto zjištění však nemá klinický význam, jelikož léčivá látka tablety již byla absorbována.

Cíle léčby a ukončení léčby

Před zahájením léčby přípravkem DOLUPREN má být s pacientem v souladu s pokyny pro léčbu bolesti dohodnuta strategie léčby, včetně délky léčby a cílů léčby a plánu na ukončení léčby. Během léčby má být lékař v častém kontaktu s pacientem, aby mohl vyhodnotit potřebu další léčby, zvážit její ukončení a v případě potřeby upravit dávkování. Pokud pacient již léčbu přípravkem DOLUPREN nepotřebuje, může být prospěšné snižovat dávku postupně, aby se předešlo abstinenčním příznakům. Není-li dosaženo dostatečné kontroly bolesti, má se zvážit možnost hyperalgie, tolerance a progresu základního onemocnění (viz bod 4.4).

Délka léčby

Přípravek DOLUPREN se nemá užívat déle, než je nutné.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

V situacích, kdy jsou kontraindikovány látky s agonistickým působením na μ -opioidních receptorech, tj. u pacientů se závažným útlumem dýchání (v podmínkách, kdy není možné monitorování pacientů nebo chybí resuscitační vybavení) a u pacientů s akutním nebo těžkým bronchiálním astmatem nebo hyperkapnií

U pacientů s manifestním nebo suspektním paralytickým ileem.

U pacientů s akutní intoxikací alkoholem, hypnotiky, centrálně působícími analgetiky nebo psychotropními léky (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tolerance a porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)

Při opakovaném podávání opioidů, jako je přípravek DOLUPREN, se může vyvinout tolerance, fyzická a psychická závislost a porucha z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). Riziko vzniku OUD může zvýšit vyšší dávka a delší doba léčby opioidy. Zneužívání nebo úmyslné nesprávné používání může způsobit předávkování a/nebo úmrtí. U pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) zahrnující poruchy ze zneužívání návykové látky (včetně onemocnění z užívání alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví v osobní anamnéze (např. deprese, úzkost a poruchy osobnosti) je zvýšené riziko vývoje OUD.

Před zahájením léčby přípravkem DOLUPREN a během léčby je třeba se s pacientem dohodnout na cílech léčby a plánu ukončení léčby (viz bod 4.2). Před léčbou a v jejím průběhu má být pacient rovněž informován o rizicích a známkách OUD. Pokud se tyto známky objeví, pacienti mají být poučeni, že se musí obrátit na svého lékaře.

Pacienti budou vyžadovat sledování zaměřené na známky chování vedoucí k vyhledávání léku (např. příliš časté žádosti o doplnění). To se týká i kontroly souběžně podávaných opioidů a psychoaktivních léků (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů se známkami a příznaky OUD se má zvážit konzultace se specialistou na léčbu závislostí.

Lékaři mají věnovat pozornost příznakům z vysazení po opakovaném podání tapentadolu a vyvarovat se náhlého ukončení léčby (viz body 4.2 a 4.8).

Riziko plynoucí ze současného užívání se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky

Současné užívání tapentadolu a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat tapentadol současně se sedativy, je třeba předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby.

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

Respirační útlum

Při vysokých dávkách nebo u pacientů citlivých na agonisty μ -opioidních receptorů může tapentadol vyvolat respirační útlum závislý na dávce. Z toho důvodu je třeba opatrnosti při podávání tapentadolu pacientům s poruchou respiračních funkcí. Jinou možností je u takových pacientů volba neopioidních analgetik a použití tapentadolu pouze pod pečlivým lékařským dohledem a v co nejnižších účinných dávkách. Jestliže vznikne respirační útlum, musí být léčen stejně jako jakýkoli jiný respirační útlum vyvolaný agonisty μ -opioidních receptorů (viz bod 4.9).

Úraz hlavy a zvýšený nitrolební tlak

Tapentadol nemají užívat pacienti s projevy zvýšení nitrolebního tlaku, poruchou vědomí nebo kómatem, protože mohou být mimořádně citliví na nitrolební účinky retence oxidu uhličitého. Analgetika působící jako agonisté μ -opioidních receptorů mohou zakrýt klinický průběh úrazu hlavy. Tapentadol má být podáván s opatrností u pacientů s úrazem hlavy a nádory mozku.

Epileptické záchvaty

Tapentadol nebyl systematicky hodnocen u pacientů se záchvatovitými poruchami, protože tito pacienti byli z klinických hodnocení vyloučeni. Tapentadol, stejně jako ostatní μ -opioidní agonisté, se nedoporučuje podávat pacientům se záchvatovým onemocněním v anamnéze nebo za jakýchkoli podmínek zvyšujících riziko epileptických záchvatů. Kromě toho může tapentadol zvýšit riziko epileptických záchvatů u pacientů užívajících jiné léčivé přípravky, které snižují práh pro vznik záchvatů (viz bod 4.5).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebyla účinnost tapentadolu studována, proto se použití u této skupiny pacientů nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce jater

Pacienti s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater vykazovali 2krát, resp. 4,5krát vyšší systémovou expozici ve srovnání s pacienty s normální jaterní funkcí. Tapentadol má být u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater podáván s opatrností (viz body 4.2 a 5.2), a to zejména na začátku léčby.

Tapentadol nebyl klinicky hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, a proto se použití u této skupiny pacientů nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

Použití při onemocnění pankreatu/biliárního traktu

Léčivé látky působící jako agonisté μ -opioidních receptorů mohou vyvolat spasmus Oddiho sfinkteru. U pacientů s onemocněním biliárního traktu včetně akutní pankreatitidy má být tapentadol podáván s opatrností.

Poruchy dýchání související se spánkem

Opioidy mohou způsobovat poruchy dýchání související se spánkem včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a spánkové hypoxemie související se spánkem. Použití opioidů zvyšuje riziko CSA úměrně dávce. U pacientů, u nichž se vyskytne CSA, je třeba zvážit snížení celkové dávky opioidů.

Smíšení agonisté/antagonisté opioidních receptorů

Při podávání tapentadolu spolu se smíšenými agonisty/antagonisty μ -opioidních receptorů (např. pentazocin, nalbuprin) nebo parciálními agonisty μ -opioidních receptorů (např. buprenorfin) je třeba postupovat s opatrností. Pacienti, kterým je dlouhodobě podáván buprenorfin k léčbě závislosti na opioidech, mají být v případě, že je u nich z důvodu léčby akutní bolesti nutné zahájit podávání plných agonistů μ -receptorů (jako je tapentadol), převedeni na alternativní léčbu (s např. dočasným vysazením buprenorfinu). Bylo hlášeno, že při současném podávání s buprenorfinem je třeba podávat vyšší dávky plných agonistů μ -receptorů, a v těchto případech je pak nutné pečlivě sledovat možný výskyt nežádoucích účinků, např. respiračního útlumu.

DOLUPREN tablety s prodlouženým uvolňováním obsahují laktosu.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Pediatrická populace

Stejná upozornění a opatření jako u dospělých platí při podávání tapentadolu dětem s následujícími dodatky:

Tapentadol nebyl studován u dětí do 6 let (viz body 4.1 a 4.2), proto se jeho použití u této skupiny pacientů nedoporučuje.

Tapentadol nebyl systematicky hodnocen u obézních dětí a dospívajících, a proto je při jeho použití u obézních pediatrických pacientů nutné pečlivé sledování a nesmí být překročena maximální denní dávka.

Tapentadol nebyl studován u dětí a dospívajících s poruchou funkce ledvin nebo jater, proto se jeho použití u této skupiny pacientů nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Centrálně působící léčivé přípravky / látky tlumící centrální nervový systém (CNS), včetně alkoholu a narkotik tlumících CNS

Současné užívání tapentadolu spolu se sedativními léčivými přípravky, jako jsou benzodiazepiny, nebo jiná léčiva tlumící dýchání nebo CNS (jiné opioidy, antitusika nebo substituční léčba, barbituráty, antipsychotika, H1-antihistaminika, alkohol) zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a úmrtí z důvodu aditivního tlumivého účinku na CNS. Proto pokud se zvažuje kombinovaná léčba tapentadolem s látkou tlumící dýchání nebo CNS, je třeba zvážit snížení dávky a omezit dobu souběžného užívání (viz bod 4.4). Současné užívání opioidů a gabapentinoidů (gabapentin a pregabalin) zvyšuje riziko předávkování opioidy, respirační deprese a úmrtí.

Smíšení agonisté/antagonisté opioidních receptorů

Při podávání tapentadolu spolu se smíšenými agonisty/antagonisty μ -opioidních receptorů (např. pentazocin, nalbupin) nebo parciálními agonisty μ -opioidních receptorů (např. buprenorfin) je třeba postupovat s opatrností (viz také bod 4.4).

Tapentadol může vyvolat konvulze a zvýšit potenciál pro vznik křečí selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI), tricyklických antidepresiv, antipsychotik a jiných léčivých přípravků, které snižují práh pro vznik křečí.

Při léčbě tapentadolem byl hlášen vznik serotoninového syndromu časově související s užitím v kombinaci se serotonergními léčivými přípravky, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) a tricyklická antidepresiva.

Serotoninový syndrom je pravděpodobný, jestliže je pozorován jeden z následujících symptomů:

- Spontánní myoklonus
- Indukovaný nebo oční myoklonus s agitovaností nebo pocením
- Tremor a hyperreflexie
- Hypertonie a tělesná teplota $> 38^{\circ}\text{C}$ a indukovaný oční myoklonus

Vysazení serotonergních přípravků obvykle vede k rychlému zlepšení. Léčba závisí na povaze a závažnosti příznaků.

Tapentadol se vylučuje především konjugací s kyselinou glukuronovou pomocí uridindifosfát glukuronosyltransferázy (UGT), zejména jejích izoform UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7. Souběžná léčba silnými inhibitory těchto izoenzymů (např. ketokonazol, flukonazol, kyselina meklofenamová) může proto vést ke zvýšené systémové expozici tapentadolu (viz bod 5.2).

U pacientů užívajících tapentadol je nutná zvýšená opatrnost při zahájení nebo vysazení souběžně podávaných přípravků, které jsou silnými induktory enzymů (např. rifampicin, fenobarbital, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)), protože to může vést ke snížení účinnosti nebo zvýšenému riziku nežádoucích účinků.

Tapentadol se nemá podávat pacientům, kteří užívají nebo v posledních 14 dnech užívali inhibitory monoaminooxidázy (MAO), a to z důvodu možného aditivního účinku na koncentrace norepinefrinu na synapsích, což může vést k nežádoucím kardiovaskulárním účinkům, např. hypertenzní krizi.

Současné podávání přípravku DOLUPREN s anticholinergiky nebo přípravky s anticholinergní aktivitou (např. tricyklická antidepresiva, antihistaminika, antipsychotika, myorelaxancia, antiparkinsonika) může vést ke zvýšení anticholinergních nežádoucích účinků.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O použití u těhotných žen je k dispozici velmi omezené množství údajů.

Studie na zvířatech neprokázaly teratogenní účinky. Při dávkách vedoucích k nadměrné farmakologii byl však zjištěn opožděný vývoj a embryotoxicita (nežádoucí účinky na CNS v důsledku podání vyšších než terapeutických dávek a jejich účinků na μ -opioidní receptory v CNS). Při koncentracích dosud nevyvolávajících nežádoucí účinky u matky byly již zjištěny účinky na postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Tapentadol má být v těhotenství užíván pouze v případě, že potenciální přínos převyšuje potenciální riziko pro plod. Dlouhodobé užívání opioidů během těhotenství vystavuje plod jejich působení. Následkem toho se u novorozence může objevit novorozenecký opioidní abstinenční syndrom. Novorozenecký opioidní abstinenční syndrom může být život ohrožující, není-li rozpoznán a léčen. Antidotum pro novorozence má být snadno dostupné.

Porod

Účinek tapentadolu na průběh porodu u člověka není znám. Podávat tapentadol ženám během porodu a těsně před porodem se nedoporučuje. U novorozenců, jejichž matky užívaly tapentadol, má být sledován případný útlum dýchání způsobený agonistickými účinky tapentadolu na μ -opioidní receptory.

Kojení

O vylučování tapentadolu do lidského mateřského mléka nejsou k dispozici žádné informace. Závěry studie s potkaními mláďaty kojenými samicemi po podání tapentadolu prokázaly vylučování tapentadolu do mléka (viz bod 5.3). Nelze proto vyloučit riziko pro kojence. Tapentadol nemá být užíván během kojení.

Fertilita

Údaje o vlivu tapentadolu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Studie hodnotící fertilitu a časný embryonální vývoj u samců a samic potkanů neodhalily vliv na reprodukční parametry (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

DOLUPREN může nepříznivě ovlivnit funkce centrálního nervového systému (viz bod 4.8), a proto může mít významný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. To lze očekávat zvláště na začátku léčby, při jakékoli změně dávkování nebo v kombinaci s alkoholem nebo trankvilizéry (viz bod 4.4). Pacienti musí být upozorněni na to, zda smí řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky u pacientů v placebem kontrolovaných studiích s tapentadolem byly převážně lehké až středně těžké. Nejčastější nežádoucí účinky postihovaly gastrointestinální a centrální nervový systém (nauzea, závrať, zácpa, bolest hlavy a somnolence).

V níže uvedené tabulce jsou uvedeny nežádoucí účinky zjištěné v klinických studiích s tapentadolem a po uvedení přípravku na trh. Jsou uvedeny podle druhu a četnosti výskytu. Frekvence jsou definovány takto: Velmi časté ($\geq 1/10$); Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); Velmi vzácné ($< 1/10\,000$); Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita na lék*		
Poruchy metabolismu a výživy		Snížená chuť k jídlu	Snížení tělesné hmotnosti		
Psychiatrické poruchy		Úzkost, depresivní nálada, porucha spánku, nervozita, neklid	Dezorientace, stavy zmatenosti, agitovanost, poruchy vnímání, abnormální sny, euforická nálada	Závislost na léku, abnormální myšlení	Delirium**
Poruchy nervového systému	Závratě, somnolence, bolest hlavy	Porucha pozornosti, třes, mimovolní svalové kontrakce	Snížená úroveň vědomí, porucha paměti, mentální porucha, synkopa, sedace, porucha rovnováhy, dysartrie, hypestezie, parestezie	Konvulze, presynkopa, abnormální koordinace	
Poruchy oka			Porucha vidění		
Srdeční poruchy			Zvýšení srdeční frekvence, snížení srdeční frekvence, palpitace		
Cévní poruchy		Návaly horka	Snížení krevního tlaku		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe		Respirační útlum	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, zácpa	Zvracení, průjem, dyspepsie	Abdominální diskomfort	Porucha vyprazdňování žaludku	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Pruritus, hyperhidróza, vyrážka	Urtikarie		
Poruchy ledvin a močových cest			Opožděný začátek močení, polakisurie		

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy reprodukčního systému a prsou			Sexuální dysfunkce		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Astenie, únava, pocit změny tělesné teploty, suché sliznice, edém	Abstinenční příznaky, abnormální pocity, podrážděnost	Pocit opilsti, pocit relaxace	
<p>*Po uvedení přípravku na trh byly vzácně hlášeny případy angioedému, anafylaxe a anafylaktického šoku.</p> <p>** U pacientů s dalšími rizikovými faktory, jako je onkologické onemocnění a pokročilý věk, byly po uvedení na trh pozorovány případy deliria.</p>					

V klinických studiích s tapentadolem s expozicí až po dobu 1 roku byl po náhlém ukončení léčby prokázán malý výskyt abstinčních příznaků, a pokud se objevily, byly obecně klasifikovány jako lehké. Lékaři nicméně mají být pozorní k projevům abstinčních příznaků (viz bod 4.2) a při jejich výskytu pacienta adekvátně léčit.

U pacientů trpících chronickou bolestí je zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a sebevražd. Látka s výrazným vlivem na monoaminergní systém navíc souvisí se zvýšeným rizikem sebevražedného myšlení a chování u pacientů trpících depresí, a to zejména na počátku léčby. Údaje z klinických studií a postmarketingových hlášení neposkytují důkazy o zvýšeném riziku.

Pediatrická populace

Očekává se, že frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí a dospívajících léčených tapentadolem budou stejné jako u dospělých léčených tapentadolem. V dokončené pediatrické studii nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní problémy u žádné ze zkoumaných věkových podskupin. K dispozici jsou omezené údaje z klinických studií o abstinčních příznacích u dětí užívajících tapentadol v lékové formě s prodlouženým uvolňováním.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Symptomy

Zkušenosti s předávkováním tapentadolem u člověka jsou omezené. Z předklinických údajů lze usuzovat, že při intoxikaci tapentadolem lze očekávat stejné příznaky jako u jiných centrálně působících analgetik s působením na μ -opioidní receptory. V zásadě tyto příznaky podle klinického stavu zahrnují zejména miónu, zvracení, kardiovaskulární kolaps, poruchy vědomí až kóma, epileptické záchvaty a útlum dýchání až zástavu dechu, která může být fatální.

Léčba

Léčba předávkování se má zaměřit na léčbu příznaků vyplývajících z μ -opioidního agonismu. Při podezření na předávkování tapentadolem je nutné věnovat zásadní pozornost udržení průchodnosti dýchacích cest a zavedení asistované či kontrolované ventilace.

Specifickým antidotem útlumu dýchání z předávkování opioidy jsou čistí antagonisté opioidních receptorů, např. naloxon. Respirační útlum po předávkování může trvat déle než účinek antagonistů opioidních receptorů. Podání antagonistů opioidních receptorů po předávkování opioidy nenahrazuje souvislé sledování průchodnosti dýchacích cest, dýchání a oběhu. Není-li odpověď na antagonisty opioidních receptorů dostatečná nebo je pouze krátká, má být podle doporučení výrobce přípravku podána další dávka antagonisty (např. naloxonu).

K odstranění nevstřebané léčivé látky lze zvážit dekontaminaci gastrointestinálního traktu O eliminaci neabsorbovaného přípravku z gastrointestinálního traktu dekontaminací aktivním uhlím nebo výplachem žaludku lze uvažovat do 2 hodin po požití. Před pokusem o gastrointestinální dekontaminaci je třeba věnovat pozornost zajištění průchodnosti dýchacích cest.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analgetika; opioidní analgetika; jiná opioidní analgetika, ATC kód: N02AX06.

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Tapentadol je silné analgetikum s agonistickým působením na μ -opioidní receptory a s inhibičními účinky na zpětné vychytávání norepinefrinu. Tapentadol působí analgeticky přímo bez farmakologicky aktivního metabolitu.

Účinnost tapentadolu byla prokázána v předklinických modelech nociceptivní, neuropatické, viscerální a zánětlivé bolesti. Účinnost byla ověřena v klinických studiích s tabletami tapentadolu s prodlouženým uvolňováním u pacientů s nemaligní nociceptivní a neuropatickou chronickou bolestí i bolestí spojenou s tumorem.

Údaje získané ze studií bolesti způsobené osteoartrózou a chronickou bolestí v dolní části zad prokázaly obdobnou analgetickou účinnost tapentadolu jako srovnávacího silného opioidu. Ve studii s pacienty s diabetickou periferní neuropatickou bolestí se tapentadol odlišoval od placeba použitého pro srovnání.

Účinek na kardiovaskulární systém: Během podrobného studia intervalu QT u člověka nebyl prokázán vliv opakovaných terapeutických a supratherapeutických dávek tapentadolu na interval QT. Podobně neměl tapentadol relevantní účinek na ostatní parametry EKG (srdeční frekvence, PR interval, trvání QRS a tvar T nebo U vlny).

Pediatrická populace

Rozšíření indikace na děti > 6 let je založeno na extrapolacním přístupu odpovídajícím expozici, který je podporován simulacemi modelu popPK. Při doporučených dávkách u dětí je dosaženo obdobné expozice tapentadolu jako u dospělých.

Byla provedena jedna randomizovaná, aktivně kontrolovaná, otevřená studie noninferiority (KF5503/66) u 69 dětí ve věku od 6 let do méně než 18 let trpících silnou bolestí, kde se očekávalo, že léčba opioidy bude vyžadována minimálně po dobu 14 dnů. 45 z těchto dětí bylo randomizováno do skupiny léčené tapentadolem s prodlouženým uvolňováním. Děti byly léčeny dávkami upravenými podle tělesné hmotnosti v rozmezí 25 mg až 250 mg tapentadolu s prodlouženým uvolňováním dvakrát denně nebo ekvivalentními dávkami komparátoru během 14denního léčebného období. Bezpečnostní profil tapentadolu s prodlouženým uvolňováním u těchto dětí byl srovnatelný s komparátorem a podobný bezpečnostnímu profilu u dospělých léčených tapentadolem s prodlouženým uvolňováním.

Bezpečnostní profil tapentadolu s prodlouženým uvolňováním byl zachován u 9 dětí během otevřené fáze prodloužené studie až jeden rok.

Klinická účinnost a bezpečnost

Byly provedeny dvě poregistrační studie týkající se praktického využití tapentadolu.

Účinnost tablet tapentadolu s prodlouženým uvolňováním byla ověřena v multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené paralelní studii s pacienty, kteří trpí bolestí dolní části zad s neuropatickou složkou. Snížení průměrné intenzity bolesti byly podobné ve skupině léčené tapentadolem a ve srovnávací léčené skupině, tj. užívající kombinaci tablet tapentadolu s prodlouženým uvolňováním a tablet pregabalínu s okamžitým uvolňováním.

V otevřené multicentrické, randomizované studii s pacienty s těžkou chronickou bolestí zad s neuropatickou složkou tablety tapentadolu s prodlouženým uvolňováním byly spojeny s významným snížením průměrné intenzity bolesti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Průměrná absolutní biologická dostupnost po jednotlivé dávce tapentadolu (nalačno) je v důsledku rozsáhlého first-pass efektu přibližně 32 %. Maximální sérové koncentrace tapentadolu jsou pozorovány 3 až 6 hodin po podání tablet s prodlouženým uvolňováním.

Po podání tablet s prodlouženým uvolňováním v dávce přesahující terapeutické rozmezí bylo pozorováno zvýšení AUC úměrné dávce.

Studie opakovaných dávek s dávkováním dvakrát denně za použití 86 mg a 172 mg tapentadolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním prokázaly poměr akumulace přibližně 1,5 u původní léčivé látky, která je dána především dávkovacím intervalem a zdánlivým poločasem tapentadolu. Koncentrace tapentadolu v séru dosáhne rovnovážného stavu druhý den léčby.

Vliv stravy

Po podání tablet s prodlouženým uvolňováním po vysoce kalorické snídani s velkým obsahem tuků se AUC a C_{max} zvýšily o 8 %, resp. 18 %. Toto zvýšení spadá do normální interindividuální variability farmakokinetických parametrů tapentadolu, a proto není považováno za klinicky relevantní. Tapentadol lze užívat nezávisle na jídle.

Distribuce

Tapentadol je v těle rozsáhle distribuován. Distribuční objem tapentadolu po intravenózním podání je 540±98 l. Vazba na sérové proteiny je nízká a činí asi 20 %.

Biotransformace

Tapentadol je u člověka rozsáhle metabolizován. Je metabolizováno asi 97 % původní látky.

Hlavní cestou metabolismu tapentadolu je konjugace s kyselinou glukuronovou s tvorbou glukuronidů.

Po perorálním podání je přibližně 70 % dávky vyloučeno močí v konjugované formě (55 % glukuronidů a 15 % sulfátu tapentadolu). Nejdůležitější enzym účastnící se glukuronidace je uridindifosfát glukuronosyltransferáza (UGT), zejména její izoformy UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7. Celkem 3 % léčivé látky jsou vyloučena močí v nezměněné podobě. Tapentadol je navíc metabolizován pomocí CYP2C9 a CYP2C19 na N-desmethyltapentadol (13 %) a pomocí CYP2D6 na hydroxytapentadol (2 %), které jsou dále metabolizovány konjugací. Metabolismus léčivé látky prostřednictvím cytochromu P450 má proto menší význam než glukuronidace.

Žádný z metabolitů nemá analgetický účinek.

Eliminace

Tapentadol a jeho metabolity jsou vylučovány téměř výhradně ledvinami (99 %). Celková clearance po intravenózním podání je 1530 ± 177 ml/min. Terminální poločas po perorálním podání je průměrně 5–6 hodin.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Průměrná expozice (AUC) tapentadolu je u starších pacientů (65 až 78 let) ve srovnání s mladými dospělými pacienty (19 až 43 let) podobná, C_{max} byla u skupiny starších pacientů oproti mladým dospělým pacientům snížena o 16 %.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin (od normální funkce po těžkou poruchu funkce) byly AUC a C_{max} tapentadolu srovnatelné. Naproti tomu při zvyšujícím se stupni poruchy funkce ledvin byla pozorována narůstající expozice (AUC) tapentadol-O-glukuronidu. U pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin je AUC tapentadol-O-glukuronidu 1,5násobně, resp. 2,5násobně a 5,5násobně vyšší než u pacientů s normální funkcí ledvin.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater vedlo podání tapentadolu k vyšším expozicím a sérovým hladinám tapentadolu oproti pacientům s normální funkcí jater. Poměry farmakokinetických parametrů u skupin s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater v porovnání se skupinou s normální funkcí jater byly AUC 1,7 a 4,2; C_{max} 1,4 a 2,5; t_{1/2} 1,2 a 1,4. Stupeň tvorby tapentadol-O-glukuronidu byl nižší u pacientů s vyšším stupněm poruchy funkce jater.

Farmakokinetické interakce

Tapentadol je metabolizován hlavně glukuronidací a pouze malé množství je metabolizováno oxidací.

Glukuronidace je proces s vysokou kapacitou / nízkou afinitou, které není dosaženo ani při nemoci, a terapeutické koncentrace léčivé látky jsou navíc obecně mnohem nižší než koncentrace potenciálně nutné pro inhibici glukuronidace, takže klinicky relevantní interakce vyvolané glukuronidací nejsou pravděpodobné. V klinických farmakokinetických studiích lékových interakcí byl hodnocen případný vliv paracetamolu, naproxenu, kyseliny acetylsalicylové a probenecidu na glukuronidaci tapentadolu. V klinických studiích s naproxenem (500 mg dvakrát denně 2 dny) a probenecidem (500 mg dvakrát denně 2 dny) se prokázalo zvýšení AUC tapentadolu o 17 %, resp. 57 %. Při těchto klinických studiích nebyly celkově zjištěny klinicky relevantní účinky na sérové koncentrace tapentadolu.

Studie interakcí tapentadolu s metoklopramidem a omeprazolem dále hodnotily případný vliv těchto léčivých látek na absorpci tapentadolu. Ani při těchto klinických studiích nebyly zjištěny klinicky relevantní účinky na sérové koncentrace tapentadolu.

Studie *in vitro* neodhalily potenciál tapentadolu inhibovat nebo indukovat enzymy cytochromu P450. Klinicky relevantní interakce zprostředkované systémem cytochromu P450 nejsou proto pravděpodobné.

Vazba tapentadolu na plazmatické bílkoviny je nízká (asi 20 %). Proto je pravděpodobnost farmakokinetických lékových interakcí v důsledku substituce na vazebných místech proteinů nízká.

Pediatrická populace

Absorpce

Při podávání dávek upravených podle tělesné hmotnosti byly průměrné sérové koncentrace tapentadolu zjištěné u pediatrické populace v rozmezí koncentrací pozorovaných u dospělých subjektů.

Vliv stravy

U dětí a dospívajících nebyly provedeny zvláštní studie vlivu stravy. V klinických studiích fáze II/III u dětí a dospívajících byl tapentadol podáván nezávisle na jídle. Na základě údajů o účinnosti získaných

během studie u dětí a dospívajících se nezdá, že by byl vliv jídla klinicky významný. Tapentadol může být podáván s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

Na základě populační farmakokinetické analýzy byl průměrný (\pm SD) zdánlivý distribuční objem (V/F) tapentadolu po perorálním podání tapentadolu s prodlouženým uvolňováním pediatrickým pacientům 528 l (\pm 227 l) u dětí ve věku 6 let až méně než 12 let a 795 l (\pm 220 l) u dětí ve věku 12 let až méně než 18 let.

Biotransformace

U dětí ve věku od 5 měsíců je tapentadol extenzivně metabolizován.

Eliminace

Na základě populační farmakokinetické analýzy byla průměrná (\pm SD) zdánlivá perorální clearance (Cl/F) tapentadolu po perorálním podání tapentadolu s prodlouženým uvolňováním pediatrickým pacientům 135 l/h (\pm 51 l/h) u dětí ve věku 6 let až méně než 12 let a 180 l/h (\pm 45 l/h) u dětí ve věku 12 let až méně než 18 let.

Porucha funkce ledvin a jater

Tapentadol nebyl studován u dětí a dospívajících s poruchou funkce ledvin a jater.

Farmakokinetické interakce

U dětí a dospívajících nebyly provedeny zvláštní studie lékových interakcí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Amesův test neprokázal genotoxicitu tapentadolu pro bakterie. V testech chromozomální aberace *in vitro* byly zjištěny nejednoznačné výsledky, ale při opakovaném vyšetření byly výsledky jednoznačně negativní. Podle dvou cílových parametrů, kterými byly chromozomální aberace a neplánovaná syntéza DNA testovaných do maximální tolerované dávky, nebyl tapentadol *in vivo* genotoxický. Dlouhodobé studie na zvířatech neprokázaly možné kancerogenní riziko relevantní pro člověka.

Tapentadol neměl vliv na fertilitu samců nebo samic potkanů. U vysoké dávky bylo však sníženo přežití *in utero*. Není známo, zda k tomu došlo prostřednictvím samce nebo samice. Po intravenózní a subkutánní expozici tapentadolu nebyly u potkanů a králíků pozorovány teratogenní účinky. Byl však pozorován opožděný vývoj a embryotoxicita po podání dávek vedoucích k nadměrné farmakologii (nežádoucí účinky na CNS v důsledku podání vyšších než terapeutických dávek a jejich účinků na μ -opioidní receptory v CNS). U potkanů bylo po intravenózní dávce pozorováno snížené přežití *in utero*. Tapentadol vyvolal zvýšení mortality mláďat F1 u potkanů po přímé expozici prostřednictvím mléka mezi 1. a 4. dnem po porodu již v případě dávek, které nevyvolaly toxicitu u matky. Nebyly pozorovány účinky na neurobehaviorální parametry.

Vylučování do mateřského mléka bylo sledováno u potkaních mláďat kojených samicemi, které dostávaly tapentadol. Mláďata byla vystavena různým dávkám tapentadolu a tapentadol-O-glukuronidu. Byl učiněn závěr, že se tapentadol do mléka vylučuje.

Juvenilní potkani byli léčeni od 6. do 90. postnatálního dne, což odpovídá období vývoje kojence, dětství a dospívání u člověka. Během prvních 3 dnů léčby byla pozorována vyšší incidence úmrtí při dávkách ≥ 25 mg/kg/den s plazmatickou expozicí tapentadolu na nejnižší úrovni pozorovaných nežádoucích účinků (LOAEL), která byla srovnatelná s předpokládanou klinickou plazmatickou expozicí u dětí. Tapentadol byl dobře tolerován u mláďat starších 10 dnů. Nebyly pozorovány žádné klinické známky související s léčbou, účinky na tělesnou hmotnost, přijímání potravy, vývoj před odstavením nebo reprodukční vývoj, růst dlouhých kostí, motorickou aktivitu, chování nebo učení a paměť. Hmotnost orgánů a makroskopické nebo mikroskopické hodnocení neprokázaly žádné změny související s léčbou. Tapentadol neovlivnil pohlavní vývoj, páření ani parametry březosti u léčených zvířat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Silicifikovaná mikrokrytalická celulóza

Hypromelosa E 464

Magnesium-stearát E 470b

Potahová vrstva tablety

Hypromelosa E 464

Monohydrát laktosy

Mastek E 553b

Makrogol 6000 E 1521

Oxid titaničitý E 171

Propylenglykol E 1520

Červený oxid železitý E 172 (pro síly 50 mg a 150 mg)

Žlutý oxid železitý E 172

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Číré PVC/PE/PVDC-Al blistry

Velikost balení 7, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 tablet s prodlouženým uvolňováním

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleous Street, 3011 Limassol, Kypr

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

DOLUPREN 50 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/386/22-C

DOLUPREN 100 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/387/22-C

DOLUPREN 150 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/388/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. 2. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 10. 2025