

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Taboxea 25 mg compresse rivestite con film
Taboxea 50 mg compresse rivestite con film
Taboxea 75 mg compresse rivestite con film
Taboxea 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene tapentadolo tartrato, equivalente a 25 mg di tapentadolo.
Ogni compressa rivestita con film contiene tapentadolo tartrato, equivalente a 50 mg di tapentadolo.
Ogni compressa rivestita con film contiene tapentadolo tartrato, equivalente a 75 mg di tapentadolo.
Ogni compressa rivestita con film contiene tapentadolo tartrato, equivalente a 100 mg di tapentadolo.

Eccipiente con effetti noti

Taboxea 25 mg contiene 13 mg di lattosio (come monoidrato).
Taboxea 50 mg contiene 26 mg di lattosio (come monoidrato).
Taboxea 75 mg contiene 39 mg di lattosio (come monoidrato).
Taboxea 100 mg contiene 52 mg di lattosio (come monoidrato).

Taboxea 25 mg contiene 5 mg di croscarmellosa sodica.
Taboxea 50 mg contiene 10 mg di croscarmellosa sodica.
Taboxea 75 mg contiene 15 mg di croscarmellosa sodica.
Taboxea 100 mg contiene 20 mg di croscarmellosa sodica.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

[25 mg]: Compresse rivestite con film di colore beige, rotonde e biconvesse, con impresso "25" su un lato, con un diametro di 6 mm e uno spessore di 3 mm.

[50 mg]: Compresse rivestite con film di colore da bianco a biancastro, rotonde e biconvesse, con impresso "50" su un lato, con un diametro di 7 mm e uno spessore di 4 mm.

[75 mg]: Compresse rivestite con film di colore giallo, rotonde e biconvesse, con impresso "75" su un lato, con un diametro di 8 mm e uno spessore di 5 mm.

[100 mg]: Compresse rivestite con film di colore rosa, rotonde e biconvesse, con impresso "100" su un lato, con un diametro di 9 mm e uno spessore di 5 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Inizio della terapia

Inizio della terapia in pazienti che, al momento, non stanno assumendo analgesici oppioidi. I pazienti devono iniziare il trattamento con singole dosi da 50 mg di tapentadolo compresse rivestite con film, somministrate ogni 4-6 ore. Dosi iniziali più elevate possono essere necessarie tenendo in considerazione l'intensità del dolore e la natura delle precedenti terapie analgesiche del paziente.

Titolazione e mantenimento

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

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

Durata del trattamento

Le compresse rivestite con film sono indicate nelle situazioni di dolore acuto. Nel caso si preveda o si renda necessario un trattamento a più lungo termine e si è ottenuto un effettivo sollievo dal dolore in assenza di effetti indesiderati intollerabili con Taboxea, occorre valutare la possibilità di passare alla terapia con tapentadolo compresse a rilascio prolungato. Come per tutti i trattamenti sintomatici, l'uso continuato di tapentadolo deve essere valutato caso per caso.

Compromissione renale

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

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

Compromissione epatica

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

Taboxea deve essere somministrato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata. Il trattamento in questi pazienti deve essere iniziato con la dose più bassa possibile, e somministrato con frequenza non superiore a una volta ogni 8 ore. All'inizio della terapia una dose giornaliera superiore a 150 mg di tapentadolo in compresse rivestite con film non è raccomandata. Ulteriori trattamenti devono rispecchiare il mantenimento dell'analgesia con tollerabilità accettabile riducendo o allungando gli intervalli fra le dosi (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Taboxea non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa; pertanto, l'utilizzo in questa popolazione non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

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

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Taboxea deve essere assunto con una quantità sufficiente di liquido. Taboxea può essere assunto sia a digiuno che a stomaco pieno.

Obiettivi del trattamento e interruzione

Prima di iniziare il trattamento con Taboxea è necessario concordare con il paziente una strategia di trattamento che comprenda la durata e gli obiettivi del trattamento, e un piano per l'interruzione del trattamento, in accordo con le linee guida per la gestione del dolore. Durante il trattamento, è necessario che ci sia un contatto frequente tra il medico e il paziente al fine di valutare la necessità di proseguire il trattamento, considerare l'interruzione del trattamento e, se necessario, adeguare la posologia. Quando un paziente non ha più necessità della terapia con Taboxea, può essere consigliabile ridurre gradualmente la dose per prevenire i sintomi da astinenza. In assenza di un controllo adeguato del dolore, deve essere considerata la possibilità di iperalgesia, tolleranza e progressione della malattia preesistente (vedere paragrafo 4.4).

Durata del trattamento

Taboxea non deve essere utilizzato più a lungo del necessario.

4.3 Controindicazioni

Taboxea è controindicato

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tolleranza e disturbo da uso di oppioidi (abuso e dipendenza)

Dopo somministrazioni ripetute di oppioidi, quali Taboxea, si possono manifestare tolleranza, dipendenza fisica e psicologica e disturbo da uso di oppioidi (OUD). Una dose più elevata e una durata prolungata del trattamento con oppioidi possono aumentare il rischio di sviluppare OUD. L'abuso o l'uso improprio intenzionale di oppioidi può portare a sovradosaggio e/o morte. Il rischio di sviluppare OUD è maggiore nei pazienti con una storia personale o familiare (genitori o fratelli) di disturbi da uso di sostanze (incluso il disturbo da uso di alcol), in consumatori di tabacco o in pazienti con una storia personale di disturbi mentali (ad es. depressione maggiore, ansia e disturbi della personalità).

Prima di iniziare il trattamento con Taboxea e durante il trattamento, è necessario concordare con il paziente gli obiettivi del trattamento e un piano di interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.2). Prima e durante il trattamento il paziente deve inoltre essere informato in merito ai rischi e ai segni di OUD. Se si manifestano questi segni, i pazienti devono essere avvisati di contattare il medico.

I pazienti dovranno essere monitorati per individuare i segni di un comportamento di ricerca di farmaci (ad es. richieste troppo ravvicinate di nuove prescrizioni). Ciò include la valutazione di oppioidi e psicofarmaci concomitanti (come le benzodiazepine). Per i pazienti con segni e sintomi di OUD, deve essere preso in considerazione il consulto con uno specialista in dipendenze.

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

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

opzioni di trattamento alternative. Se si decide di prescrivere Taboxea insieme a farmaci sedativi, si deve prendere in considerazione la riduzione del dosaggio di uno o di entrambi i farmaci e la durata del trattamento concomitante deve essere la più breve possibile.

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

Depressione respiratoria

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

Lesioni craniche e pressione intracranica aumentata

Taboxea non va usato nei pazienti che possono essere particolarmente sensibili agli effetti intracranici dell'accumulo del biossido di carbonio, come ad esempio coloro i quali presentano evidenze di aumento della pressione intracranica, alterazioni dello stato di coscienza o coma. Gli analgesici con attività agonista sui recettori mu-oppioidi possono mascherare il decorso clinico dei pazienti con lesioni craniche. Taboxea deve essere usato con cautela nei pazienti con lesioni craniche e tumori cerebrali.

Convulsioni

Taboxea non è stato sottoposto a una valutazione sistematica nei pazienti soggetti a convulsioni, e tali pazienti sono stati esclusi dagli studi clinici. Tuttavia, come altri analgesici con attività agonista sui recettori mu-oppioidi, Taboxea non è raccomandato per pazienti con anamnesi di convulsioni o a rischio di convulsioni. Inoltre, il tapentadolo può aumentare il rischio di convulsioni nei pazienti che assumono altri farmaci che abbassano la soglia convulsivogena (vedere paragrafo 4.5).

Compromissione renale

Taboxea non è stato studiato nel corso di sperimentazioni controllate di efficacia in pazienti con severa compromissione renale; pertanto, l'uso in questa popolazione non è raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Compromissione epatica

Soggetti con compromissione epatica lieve o moderata, presentano un aumento da 2 a 4,5 volte dell'esposizione sistemica, rispetto a soggetti con funzionalità epatica normale. Taboxea va usato con attenzione nei pazienti con compromissione epatica moderata (vedere paragrafi 4.2 e 5.2), specialmente all'inizio del trattamento.

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

Uso nelle malattie pancreatiche/del tratto biliare

I principi attivi con attività agonista sul recettore mu-oppioide possono indurre spasmo dello sfintere di Oddi. Taboxea deve essere usato con cautela in pazienti con disturbi del tratto biliare, inclusa la pancreatite acuta.

Disturbi della respirazione correlati al sonno

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

Oppioidi con azione mista agonista/antagonista

Si deve fare attenzione quando si combina Taboxea con farmaci agonisti/antagonisti dei mu-oppioidi (come pentazocina, e nalbufina) o agonisti parziali del recettore mu-oppioide (come buprenorfina). In pazienti trattati con buprenorfina per il trattamento della dipendenza da oppioidi, occorre prendere in considerazione trattamenti alternativi (come, ad esempio, la sospensione temporanea della buprenorfina), nel caso in cui la somministrazione di mu-agonisti completi (come il tapentadolo) sia necessaria in condizioni di dolore acuto. Con l'uso concomitante di buprenorfina, è stata segnalata una richiesta di dosaggi più elevati per gli agonisti completi del recettore mu e in tali circostanze è necessario uno stretto monitoraggio degli eventi avversi come la depressione respiratoria.

Taboxea contiene lattosio

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

Taboxea contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Medicinali ad azione centrale/sostanze ad azione depressiva sul sistema nervoso centrale (SNC), compresi l'alcol e i farmaci narcotici con azione depressiva sul SNC

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

Oppioidi con azione mista agonista/antagonista

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

Taboxea può indurre convulsioni ed aumentare il potenziale degli inibitori selettivi del re-uptake della serotonina (SSRI), degli inibitori del re-uptake della serotonina-norepinefrina (SNRI), degli antidepressivi triciclici, degli antipsicotici e di altri farmaci che abbassano la soglia convulsivogena provocando convulsioni.

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

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

- Clono spontaneo
- Clono inducibile od oculare con agitazione o diaforesi
- Tremore e iperriflessia
- Ipertonica e temperatura corporea > 38°C e clono oculare inducibile

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

La principale via di eliminazione del tapentadolo è la coniugazione con l'acido glucuronico mediata dall'enzima uridina-difosfato transferasi (UGT), principalmente le isoforme UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7. Pertanto, la somministrazione concomitante con potenti inibitori di questi isoenzimi (ad es. ketoconazolo, fluconazolo, acido meclofenamico) possono portare ad un aumento dell'esposizione sistemica di tapentadolo (vedere paragrafo 5.2).

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

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

La somministrazione concomitante di Taboxea con anticolinergici o medicinali con attività anticolinergica (ad esempio antidepressivi triciclici, antistaminici, antipsicotici, miorilassanti, medicinali anti-Parkinson) può provocare un aumento degli eventi avversi anticolinergici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

Taboxea deve essere somministrato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifichi il potenziale rischio per il feto. L'uso materno a lungo termine di oppioidi durante la gravidanza espone il feto al farmaco. Il neonato può sperimentare la conseguente sindrome da astinenza neonatale (neonatal withdrawal syndrome, NOWS). La sindrome da astinenza neonatale da oppioidi può essere pericolosa per la vita se non riconosciuta e trattata. Un antidoto per il neonato deve essere prontamente disponibile.

Travaglio e parto

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

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

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza				
	Molto comune	Comune	Non comune	Rara	Non nota
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>				Ipersensibilità al farmaco*	
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>		Calo dell'appetito			
<i>Disturbi psichiatrici</i>		Ansia, Stato confusionale, Allucinazioni, Disordini del sonno, Sogni anomali	Depressione, Disorientamento, Agitazione, Nervosismo, Inquietudine, Euforia, Dipendenza da sostanze d'abuso	Pensieri anomali	Delirio**
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Vertigini, Sonnolenza, Mal di testa	Tremore	Disturbi dell'attenzione, Compromissione della memoria, Presincope, Sedazione, Atassia, Disartria, Ipoestesia, Parestesia, Contrazioni muscolari involontarie	Convulsioni, Riduzione del livello di coscienza, Anomalie della coordinazione	
<i>Patologie dell'occhio</i>			Disturbi visivi		
<i>Patologie cardiache</i>			Aumento della frequenza cardiaca, Palpitazioni	Diminuzione della frequenza cardiaca	

<i>Patologie vascolari</i>		Vampate di calore	Diminuzione della pressione sanguigna		
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			Depressione respiratoria, Riduzione della saturazione dell'ossigeno, Dispnea		
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Nausea, Vomito	Stipsi, Diarrea, Dispepsia, Secchezza delle fauci	Disturbo addominale	Rallentamento dello svuotamento gastrico	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		Prurito, Iperidrosi, eruzione cutanea	Orticaria		
<i>Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo</i>		Spasmi muscolari	Senso di pesantezza		
<i>Patologie renali e urinarie</i>			Esitazione minzionale, Pollachiuria		
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		Astenia Affaticamento, Percezione di variazione della temperatura corporea	Sindrome da astinenza da farmaco, Edema, Sensazione di anormalità, Sensazione di ubriachezza, Irritabilità, Sensazione di rilassamento		
<i>* Dopo l'immissione in commercio sono stati registrati eventi rari di angioedema, anafilassi e shock anafilattico.</i> <i>** Dopo l'immissione in commercio sono stati osservati casi di delirio in pazienti con ulteriori fattori di rischio come il cancro e l'età avanzata</i>					

Gli studi clinici condotti con esposizione del paziente fino a 90 giorni hanno mostrato una scarsa evidenza di sintomi di astinenza in caso di brusca interruzione e questi sono stati generalmente classificati come di lieve entità, laddove si sono verificati. In ogni caso, i medici devono prestare attenzione all'insorgenza di eventuali sintomi da astinenza (vedere paragrafo 4.2) e trattare i pazienti in caso tali sintomi dovessero palesarsi.

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

Dipendenza da sostanze d'abuso

L'uso ripetuto di Taboxea può causare dipendenza da sostanze d'abuso, anche a dosi terapeutiche. Il rischio di dipendenza da sostanze d'abuso può variare a seconda dei fattori di rischio individuali del paziente, della posologia e della durata del trattamento con oppioidi (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

L'esperienza sull'uomo relativa al sovradosaggio di tapentadolo è limitata. I dati preclinici suggeriscono che sintomi simili a quelli di altri analgesici ad azione centrale con attività agonista sui recettori mu-oppioidi sono da attendersi in caso di intossicazione da tapentadolo. In linea di massima, questi sintomi comprendono, con riferimento al contesto clinico, in particolare miosi, vomito, collasso cardiovascolare, disturbi dello stato di coscienza fino al coma, convulsioni e depressione respiratoria fino all'arresto respiratorio che può essere fatale.

Gestione

La gestione del sovradosaggio deve essere incentrata sul trattamento dei sintomi conseguenti all'azione agonista sui recettori mu-oppioidi. Quando si sospetta un sovradosaggio di tapentadolo l'attenzione, in primo luogo, deve essere rivolta a garantire la pervietà delle vie aeree e all'istituzione di una ventilazione assistita o controllata.

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analgesici; oppioidi; altri oppioidi, Codice ATC: N02AX06

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

Il tapentadolo ha dimostrato efficacia in modelli preclinici di dolore nocicettivo, neuropatico, viscerale e infiammatorio; l'efficacia di tapentadolo in compresse rivestite con film è stata valutata nel corso di studi clinici riguardanti condizioni dolorose nocicettive, compreso dolore ortopedico e addominale postoperatorio e dolore cronico causato dall'osteoartrosi dell'anca o del ginocchio. In generale l'effetto analgesico del tapentadolo negli studi sul dolore nocicettivo era simile a quello osservato con un oppioide forte usato come confronto.

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

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha prorogato l'obbligo di presentare i risultati degli studi condotti con Taboxea sul dolore cronico severo in tutte le fasce d'età pediatriche (vedere il paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Tapentadolo viene assorbito rapidamente e completamente dopo somministrazione orale di Taboxea. La biodisponibilità media assoluta di tapentadolo dopo somministrazione di una singola dose (a digiuno) è di circa il 32% a causa di un esteso metabolismo di primo passaggio. La concentrazione sierica massima di tapentadolo si osserva tipicamente a circa 1,25 ore dopo la somministrazione di compresse rivestite con film. In seguito a somministrazione delle compresse rivestite con film sono stati osservati aumenti dei valori di C_{max} e AUC proporzionali alle dosi somministrate, per tutto il range di dosi terapeutiche.

Uno studio multi-dose (ogni 6 ore) con dosaggi da 75 a 175 mg di tapentadolo, somministrato come compresse rivestite con film, ha dimostrato un rapporto di accumulo fra 1,4 e 1,7 per la sostanza attiva e fra 1,7 e 2,0 per il principale metabolita tapentadolo-O-glucuronide, determinato dall'intervallo fra le dosi e l'emivita apparente di tapentadolo e del suo metabolita. Le concentrazioni sieriche di tapentadolo allo steady state vengono raggiunte al secondo giorno del regime di trattamento.

Effetto del cibo

Quando le compresse rivestite con film sono state somministrate dopo una colazione ad alto contenuto di grassi e calorie, l'AUC e la C_{max} sono aumentate, rispettivamente, del 25% e del 16%. Il T_{max} della concentrazione plasmatica era ritardato di 1,5 ore in queste condizioni. Basandosi sui dati di efficacia ottenuti durante gli studi di fase II/III, l'effetto del cibo non sembra avere rilevanza clinica. Taboxea può essere assunto sia a stomaco pieno che a digiuno.

Distribuzione

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

Metabolismo

Nell'uomo, il metabolismo del tapentadolo è esteso. Circa il 97% della molecola viene metabolizzato. La via principale di metabolismo del tapentadolo è la coniugazione con acido glucuronico per produrre glucuronidi. In seguito a somministrazione orale, circa il 70% della dose è escreto nelle urine in forma coniugata (55% di glucuronide e 15% di solfato di tapentadolo). L'uridina difosfato glucuroniltransferasi (UGT) è il principale enzima coinvolto nella glucuronidazione (in prevalenza le isoforme UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7). Un totale pari al 3% del principio attivo è escreto nelle urine come principio attivo inalterato. Il tapentadolo è inoltre metabolizzato a N-desmetiltapentadolo (13%) dal CYP2C9 e CYP2C19 e ad idrossitapentadolo (2%) dal CYP2D6, che vengono ulteriormente metabolizzati per coniugazione. Pertanto, il metabolismo del principio attivo mediato dal sistema del citocromo P450 ha un'importanza minore rispetto alla glucuronidazione.

Nessuno dei metaboliti contribuisce all'attività analgesica.

Eliminazione

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

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

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

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

Interazioni farmacocinetiche

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

Dato che la glucuronidazione è un sistema ad elevata capacità/bassa affinità, che non si satura facilmente anche in corso di malattia, e dal momento che le concentrazioni terapeutiche delle sostanze attive sono generalmente ben al di sotto delle concentrazioni necessarie per una potenziale inibizione della glucuronidazione, è poco probabile che si verifichino interazioni clinicamente rilevanti conseguenti alla glucuronidazione. In una serie di studi di interazione con paracetamolo, naprossene, acido acetilsalicilico e probenecid, è stata studiata una possibile influenza di questi principi attivi sulla glucuronidazione di tapentadolo. Gli studi con naprossene (500 mg due volte al giorno per 2 giorni) e probenecid (500 mg due volte al giorno per 2 giorni) hanno mostrato aumenti dell'AUC di tapentadolo rispettivamente del 17% e del 57%. Nel complesso, in questi studi non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti sulle concentrazioni sieriche di tapentadolo.

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Croscarmellosa sodica
Povidone
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

[25 mg]:

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

[50 mg]:

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

[75 mg]:

Ipromellosa
Polidestrosio
Biossido di titanio (E171)

Maltodestrina
Trigliceridi a catena media
Ossido di ferro giallo (E172)

[100 mg]:
Ipromellosa
Polidestrosio
Biossido di titanio (E171)
Maltodestrina
Trigliceridi a catena media
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido ferrosoferrico (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in Alluminio/Alluminio
Confezioni con 28 compresse rivestite con film.

Blister in PVC/PVDC/PVC/Alluminio
Confezioni con 28 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Austria.

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

051722015 - "25 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister Al/Al
051722027 - "25 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PVDC/PVC/Al
051722039 - "50 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister Al/Al
051722041 - "50 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PVDC/PVC/Al
051722054 - "75 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister Al/Al
051722066 - "75 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PVDC/PVC/Al
051722078 - "100 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister Al/Al
051722080 - "100 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PVDC/PVC/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 aprile 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

01/2026