

TAPENTADOLO PER IL TRATTAMENTO DEL DOLORE CRONICO SEVERO

A cura della Dott.ssa Antonia Manti

L'incidenza del dolore cronico negli USA è sempre più in crescita e riguarda circa 100 milioni di persone rispetto ad altre patologie come il diabete (29 milioni) (1), il cancro (14.5 milioni) (2), HIV/AIDS (1.2 milioni) (3) e malattie cardiovascolari (84 milioni) (4). Il dolore cronico non oncologico, nonostante la sua alta incidenza, è una condizione poco trattata perché i medici spesso sono reticenti a prescrivere forti antidolorifici a causa di preoccupazioni legali, normative o sociali (5,6). Il tapentadolo è un analgesico che può aiutare a gestire i pazienti che presentano dolore cronico grave associato a lombalgia (cLBP) o osteoartrosi (OA) (7). Il tapentadolo appartiene a una nuova classe di farmaci temporaneamente descritta come agenti MOR-NRI (agonisti del recettore μ -oppioidi e inibitori del reuptake della noradrenalina) (8) ed è considerato un oppiaceo atipico (9,10). Tale farmaco è efficace nella gestione del dolore nocicettivo e neuropatico; è stato approvato per il trattamento della neuropatia diabetica periferica e si è dimostrato efficace nel trattamento del dolore neuropatico (11). È disponibile nelle formulazioni a rilascio immediato (IR), non commercializzata in Italia, e a rilascio prolungato (PR) (12). Il tapentadolo esplica la sua azione analgesica attraverso un duplice meccanismo d'azione, sia di agonista sui recettori μ -oppioidi (13) che inibitore del trasportatore della noradrenalina (14). Uno studio preclinico, ha rilevato che la somministrazione acuta di tapentadolo ha inibito i neuroni (locus coeruleus) in vivo, suggerendo che sia i sistemi noradrenergici che quelli oppioidi contribuiscono all'effetto inibitorio che tapentadolo esercita su tali neuroni (15). In un modello murino di dolore neuropatico, il tapentadolo ha aumentato i livelli spinali di noradrenalina (16), che probabilmente gioca un ruolo nella modulazione dei segnali nocicettivi a livello spinale (17).

FARMACOCINETICA

Il tapentadolo viene rapidamente assorbito ed ha una biodisponibilità orale di circa il 32% (18). La principale via metabolica per il tapentadolo è la coniugazione con l'acido glucuronico, il principale metabolita è tapentadol-O-glucuronide (18,19). Nessuno dei metaboliti sembra contribuire all'azione analgesica. In uno studio di farmacocinetica, in cui sono state somministrate dosi da 50 a 250 mg di tapentadolo PR (compresse a base di polietilene-ossido) in soggetti sani, le concentrazioni massime (C_{max}) sono state osservate 5 ore dopo la somministrazione con un'emivita da 4.4 a 5.9 ore (20). Le concentrazioni aumentavano con dosaggi ripetuti e raggiungevano uno stato stazionario dopo la terza dose. Quando tapentadolo PR 250 mg è stato somministrato con un pasto ricco di grassi, la C_{max} e l'area sotto la

curva concentrazione-tempo (AUC) è aumentata in media del 17%. Pertanto, è stato dimostrato che il tapentadolo PR ha parametri farmacocinetici costanti dopo somministrazione singola e ripetuta e può essere somministrato con o senza cibo (20).

EFFICACIA DI TAPENTADOLO NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE CRONICO GRAVE ASSOCIATO A LOMBALGIA (cLBP) O OSTEOARTROSI (OA)

L'uso a lungo termine degli oppioidi per la gestione del dolore cronico grave da cLBP o OA non è stato studiato a fondo, tuttavia è stato studiato l'uso a breve termine di oppioidi nel trattamento del dolore cronico. In un *update* di una revisione Cochrane pubblicata per la prima volta nel 2007 (21), Chaparro e colleghi hanno esaminato 15 studi relativi all'uso degli oppioidi rispetto a placebo per cLBP (15 studi, n = 5540), dimostrando la maggiore efficacia di tapentadolo e altri "oppioidi forti" (ossicodone, ossimorfone, morfina, idromorfone) rispetto al placebo nel controllo del dolore e nel miglioramento funzionale (22). Di seguito sono riassunti i singoli studi clinici e meta-analisi che hanno esaminato l'uso di tapentadolo per il dolore cronico grave associato a cLBP o OA.

CLINICAL TRIALS

Head-To-Head Clinical Trials

I seguenti studi hanno valutato il tapentadolo e l'ossicodone o un prodotto a base di ossicodone (prodotto di combinazione a dose fissa di ossicodone/naltrexone) per confrontarne l'efficacia. I pazienti con grave lombalgia cronica (cLBP) con una componente neuropatica (n = 258 safety set, 256 full analysis set) sono stati trattati con tapentadolo (50 mg di tapentadolo PR due volte al giorno) o con ossicodone/naloxone PR (10/5 mg due volte al giorno) (23). Le dosi sono state adeguatamente titolate per un periodo di 21 giorni (le dosi massime raggiunte sono state 250 mg di tapentadolo PR e 40/20 mg di ossicodone/naloxone) e poi il trattamento è continuato per 9 settimane. L'endpoint primario era l'efficacia del farmaco nel ridurre il dolore rispetto al basale (misurato su una scala di 11 punti). Il tapentadolo PR è risultato non inferiore all'ossicodone/naloxone e il punteggio del dolore valutato mediante gli scores usando *pain DETECT* e *Neuropathic Pain Symptom Inventory* hanno mostrato una riduzione significativamente maggiore con il tapentadolo PR rispetto all'ossicodone/naloxone PR ($p \leq 0.005$). Gli eventi avversi più comuni sono stati: disturbi gastrointestinali, nausea, vomito, vertigini, cefalea, secchezza delle fauci, prurito, iperidrosi, mialgie. Tapentadolo PR è risultato associato ad un tasso di costipazione inferiore del 40% rispetto all'ossicodone/naloxone (24). In uno studio condotto su pazienti con dolore cronico moderato-severo

associato a osteoartrosi del ginocchio, tapentadolo PR ha ridotto significativamente l'intensità media del dolore alla settimana 12 rispetto al placebo (n = 1023) (25). Allo stesso modo l'ossicodone a rilascio controllato (CR) ha ridotto significativamente il dolore rispetto al basale per tutto il periodo di mantenimento, ma non alla settimana 12. I pazienti trattati con tapentadolo rispetto ai pazienti trattati con placebo hanno raggiunto un miglioramento del 50% o maggiore dell'intensità del dolore (32.0% vs 24.3%, p = 0.027); l'opposto avveniva invece per i pazienti trattati con l'ossicodone, dove un numero significativamente inferiore di pazienti ha raggiunto una riduzione del dolore $\geq 50\%$ rispetto al placebo a 12 settimane (17.3% vs 24.3%, p = 0.023) (25). In uno studio in doppio cieco controllato, che ha confrontato l'efficacia del tapentadolo rispetto all'ossicodone per il trattamento del cLBP cronica, il tapentadolo ha ridotto significativamente l'intensità media del dolore rispetto al placebo alla settimana 12 (p <0.001) e per tutto il periodo di mantenimento di 12 settimane (p <0.001), così come l'ossicodone CR (p <0.001 per entrambi) (26). Inoltre, è stata condotta un'analisi *post hoc* di due studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, con tapentadolo e ossicodone in pazienti con dolore da OA moderato-severo (27). Uno studio è stato condotto per 10 giorni e ha rilevato che i pazienti trattati con tapentadolo presentavano un maggiore sollievo dal dolore rispetto ai pazienti trattati con ossicodone (la differenza era significativa solo per la formulazione da 50 mg). L'altro trial è stato condotto per 90 giorni e l'efficacia di tapentadolo si è mantenuta per molti più giorni rispetto all'ossicodone.

Studi open-label

In uno studio condotto su pazienti con cLBP grave, con una componente neuropatica, trattati con tapentadolo PR 300 mg/die sono stati evidenziati miglioramenti significativi nel controllo del dolore, un miglioramento dei sintomi neuropatici e una migliore qualità della vita rispetto al basale. Gli effetti avversi emergenti dal trattamento in questo studio erano $\leq 5.1\%$ (28). In uno studio in aperto condotto su pazienti con dolore cronico severo al ginocchio dovuto a OA (n = 82), il tapentadolo PR (50-250 mg due volte al giorno) è risultato più efficace di altri "oppioidi forti" usati precedentemente su questi pazienti; il tasso di risposta al tapentadolo PR era del 94.3% a 6 settimane con una dose giornaliera totale media di 232.7 ± 145.37 mg (29). In uno studio clinico di fase IIIb in aperto su 136 pazienti con cLBP grave, il tapentadolo PR 50-250 mg si è dimostrato parimenti efficace ad altri oppioidi forti per il sollievo del dolore e i pazienti che assumevano altri oppioidi potevano passare con successo a tapentadolo (30). In questo studio, i pazienti che assumevano tapentadolo PR hanno ottenuto miglioramenti significativi nella risoluzione del dolore rispetto al basale sia nell'intensità del dolore sia nei sintomi neuropatici alle settimane 6 e 12 (p <0.05). Uno studio clinico di fase IIIb ha valutato i pazienti con OA cronica severa del ginocchio che non potevano essere adeguatamente gestiti con analgesici (31). Il farmaco è stato titolato per 5 settimane e poi il trattamento con tapentadolo IR 50 mg

è continuato per 7 settimane (non più di due volte al giorno e con almeno 4 ore di distanza tra le due somministrazioni). L'intensità del dolore è stata misurata al basale e alla fine dello studio sulla base di una scala di valutazione di 11 punti. Il cambiamento medio dal basale alla settimana 6 nell'intensità del dolore è stato -3.4 (2.10 , $p < 0.0001$) per i 195 pazienti valutati. Inoltre, diminuzioni significative dell'intensità del dolore si sono verificate alle settimane 6, 8 e 12 ($p < 0.0001$)(31).

Dati raggruppati e meta-analisi

Sono stati analizzati quattro studi clinici randomizzati ($n = 4094$ pazienti totali) condotti su pazienti con OA o cLBP trattati con tapentadolo. Se confrontato con l'ossicodone, il tapentadolo ha ridotto il dolore di altri 0.24 punti su una scala del dolore 0-10 rispetto all'ossicodone (intervallo di confidenza al 95% 0.43-0.05) ed è stato associato a una riduzione del rischio del 50% di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi. Pertanto, il tapentadolo PR potrebbe essere associato a una maggiore riduzione dell'intensità del dolore rispetto all'ossicodone o al placebo presentando un profilo di sicurezza e una tollerabilità migliori rispetto all'ossicodone (32). Un'analisi combinata di tre studi randomizzati, di fase II in doppio cieco che confrontavano tapentadolo PR con un comparatore attivo per il trattamento di gonartrosi cronica da moderata a grave o cLBP ($n = 2968$ e 2974 pazienti per efficacia e tollerabilità, rispettivamente) hanno dimostrato che il tapentadolo PR alle dosi di 100-250 mg due volte al giorno risulta ben tollerato e determina sollievo dal dolore in maniera simile all'ossicodone CR, ma con una migliore tollerabilità gastrointestinale (GI) (33). Una revisione recente, ha analizzato i dati derivati da 3 studi di fase III della durata di 15 settimane che hanno confrontato il tapentadolo PR con un comparatore attivo in pazienti con OA cronica moderata-severa del ginocchio, cLBP o neuropatia diabetica periferica dolorosa (DPN). I risultati combinati hanno riscontrato che tapentadolo PR (100-250 mg due volte al giorno) è efficace nel controllo del dolore OA del ginocchio, cLBP e DPN moderata-severa, con sollievo paragonabile a quello fornito da ossicodone CR (20-50 mg due volte ogni giorno) per OA cronica del ginocchio e cLBP. I risultati si sono mantenuti per oltre 1 anno e il tapentadolo PR è stato associato a una maggiore tollerabilità, in particolare per gli effetti avversi gastrointestinali (34). In una revisione sistematica di studi che confrontavano il tapentadolo con altri agenti per il trattamento del dolore cronico grave, il tapentadolo è risultato significativamente migliore nell'alleviare l'intensità del dolore, raggiungendo livelli di sollievo dal dolore del 30% e 50%, nonché migliorando la qualità della vita quando confrontato direttamente con l'ossicodone (35). In un'analisi aggregata su tre studi randomizzati in doppio cieco di pazienti con dolore cronico moderato-severo associato a cLBP o OA, tapentadolo PR (100-250 mg due volte al giorno) ha fornito analogo sollievo dal dolore e tollerabilità come ossicodone CR (20-50 mg) per 3 settimane (titolazione) seguito da 12 settimane (mantenimento). L'efficacia

del tapentadolo e dell'ossicodone era simile indipendentemente dai livelli di intensità del dolore al basale, dalla precedente esperienza con oppiacei, dal sesso o dall'indice di massa corporea (BMI) (34).

TERAPIA CON TAPENTADOLO A LUNGO TERMINE

In letteratura tapentadolo PR è riportato come farmaco sicuro ed efficace nei pazienti con dolore cronico non oncologico trattati fino a 3 o 4 mesi (25,26, 31,36,37), e in uno studio della durata di due anni è stato riportato che è ben tollerato ed efficace nei pazienti con OA cronica o cLBP fino a 2 anni (38). Nel primo anno di questo studio, il 22.1% dei pazienti trattati con tapentadolo PR e il 36.8% dei pazienti trattati con ossicodone CR hanno presentato eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE) che hanno portato all'interruzione del farmaco in studio. In effetti, l'incidenza complessiva di diversi TEAE favoriva il tapentadolo PR rispetto a ossicodone CR: effetti GI globali (8.6% vs 21.5% per tapentadolo PR rispetto a ossicodone CR, rispettivamente), nausea (3.4% vs 12.1%), stitichezza (1.6% vs 7.2%) e vomito (2.6% vs 6.7%) (38). In un altro studio di tollerabilità a lungo termine su tapentadolo PR, il sollievo dal dolore si è verificato entro circa 4 settimane dall'inizio del trattamento ed è rimasto duraturo per 2 anni (39), suggerendo che i pazienti non hanno acquisito tolleranza al tapentadolo PR (40).

SICUREZZA

Gli effetti collaterali associati all'uso degli oppioidi possono limitare il trattamento e causare morbilità. In una revisione sistematica di nove studi clinici (n=7948), è stato riportato che un minore rischio di eventi avversi con tapentadolo rispetto ad ossicodone (i *risk ratios* per tapentadolo erano 0.61 per nausea, 0.50 per vomito, 0.47 per costipazione, 0.86 per vertigini, 0.76 per sonnolenza e 0.46 per prurito) (41). Tuttavia, il tapentadolo ha portato a un rischio più elevato di secchezza delle fauci e dispepsia rispetto all'ossicodone. In uno studio non interventistico su pazienti con dolore cronico grave (n = 3222) passati da un forte oppioide a tapentadolo PR sono stati segnalati eventi avversi nel 6.7% dei pazienti (446 reazioni avverse al farmaco totali) (42). La maggior parte di questi eventi avversi (91%) non è stata considerata rilevante e non si sono verificati eventi avversi potenzialmente letali. Nell'analisi di sicurezza di uno studio su pazienti con dolore cronico grave con OA del ginocchio (n = 54), (29), molti eventi avversi sono diminuiti durante la fase di trattamento con tapentadolo (nausea dal 46.0% al 24.1%, costipazione dal 31.7% al 7.4%, secchezza delle fauci dal 17.5% al 5.6%, affaticamento dal 17.5% al 7.4%, vertigini dal 12.7% al 9.3%, prurito dal 4.8% a 0 e vomito dal 3.2% a 0). Numerosi studi hanno riportato che il tapentadolo PR ha un'incidenza più bassa di nausea, vomito, vertigini e stitichezza rispetto a ossicodone (25,26,36,38) e morfina (43).

Effetti Collaterali Gastrointestinali (GI)

Il tapentadolo presenta una tollerabilità GI superiore rispetto ad altri oppioidi forti (35,44,45,46,47). Gli effetti collaterali come nausea e vomito sono più frequenti nei pazienti naïve agli oppiacei rispetto ai pazienti trattati precedentemente con oppioidi, ma questi effetti possono ridursi nel corso di pochi giorni o settimane (48). La nausea e il vomito sono tra gli effetti indesiderati più comuni della terapia con oppioidi e sono notevolmente sgraditi dai pazienti (49,50). In uno studio in doppio cieco di pazienti con malattia articolare, tapentadolo IR è stato confrontato con ossicodone IR per un periodo di trattamento di 14 giorni, e si è avuta una migliore tollerabilità GI per tapentadolo rispetto all'ossicodone per nausea, vomito e costipazione a dosi comparabili (tapentadolo IR 50 o 75 mg rispetto a ossicodone IR 10 mg) (51). In uno studio a lungo termine su pazienti con dolore cronico da cLBP o OA, che hanno ricevuto almeno una dose di tapentadolo PR 100-250 mg o ossicodone CR (20-50 mg) per un periodo massimo di 1 anno (38), è stato riportato che il tasso complessivo di TEAE era dell'85.7% nel gruppo tapentadolo rispetto al 90.6% nel gruppo ossicodone. La sospensione a causa di eventi avversi si è verificata nel 22.1% vs 36.8% dei pazienti con tapentadolo rispetto a ossicodone. Nello specifico, gli eventi avversi GI che hanno portato all'interruzione del farmaco si sono verificati nell'8.6% (tapentadolo) rispetto al 21.5% (ossicodone) dei pazienti (38). In uno studio di fase III randomizzato, in doppio cieco, i TEAE si sono verificati nel 75.9% dei pazienti con tapentadolo PR rispetto al 87.4% dei pazienti con ossicodone CR, e al 61.1% per i pazienti trattati con placebo (25) e nello specifico gli eventi avversi GI si sono verificati nel 43.0% dei pazienti trattati con tapentadolo, nel 67.3% di quelli trattati con ossicodone e nel 26.1% dei pazienti trattati con placebo (25). In un altro studio condotto su pazienti con cLBP, i soggetti trattati con tapentadolo PR hanno avuto un numero inferiore di TEAE rispetto ai pazienti con ossicodone CR (n = 981). Gli eventi avversi GI (stitichezza, nausea, vomito) si sono verificati nel 43.7% di tapentadolo, 61.9% di ossicodone e nel 26.3% dei pazienti trattati con placebo (26). In questo studio, i pazienti con tapentadolo hanno presentato meno costipazione e nausea e/o vomito rispetto ai pazienti con ossicodone ($p < 0.001$ entrambi). Questi studi evidenziano come il tapentadolo sia responsabile di un numero inferiore di TEAE rispetto agli altri "oppioidi forti", ma non rispetto al placebo. In un'analisi *post hoc* secondaria basata su un questionario sulla funzione intestinale riferita dal paziente, i pazienti trattati per 10 (n = 518) o 90 giorni (n = 457) con tapentadolo IR avevano meno compromissione della funzionalità intestinale rispetto a quelli trattati con ossicodone IR, tra cui una percentuale più bassa misurata in giorni senza movimenti intestinali ($p < 0.05$), e minore rischio di feci dure ($p < 0.001$) (52). Inoltre, i pazienti trattati con tapentadolo IR avevano dovuto ricorrere a meno lassativi durante lo studio rispetto ai pazienti che assumevano ossicodone IR ($p < 0.001$). In un'analisi *post hoc* di uno studio clinico in doppio cieco di fase III a 90 giorni che confrontava il tapentadolo IR 50 o 100 mg con ossicodone IR 10 o 15 mg (ogni 4-6 ore, se necessario), un numero significativamente inferiore di pazienti nel gruppo tapentadolo ha dovuto interrompere il trattamento a causa della stitichezza rispetto ad ossicodone IR (1.5% vs 5.9%, $p = 0.0023$).

Allo stesso modo, un numero significativamente inferiore di pazienti con tapentadolo ha interrotto il trattamento a causa di nausea e/o vomito rispetto a quelli trattati con ossicodone (5.9% vs 14.7%, $p = 0.0003$) (53).

Carenza di androgeni

È stata segnalata una carenza di androgeni indotta da oppioidi (OPIAD) conseguente ad assunzione di oppioidi a lungo termine. Dall'analisi di tre studi clinici in soggetti sani, si è osservato come il tapentadolo abbia avuto un effetto minore sulle concentrazioni di ormoni sessuali rispetto a morfina e ossicodone. In uno studio di *single dose comparison* di tapentadolo vs morfina, le concentrazioni medie di testosterone totale, 6 ore dopo la somministrazione, sono risultati simili tra placebo (8.6 nmol/l) e le due dosi di tapentadolo IR, 43 mg (8.8 nmol/l) e 86 mg (9.3 nmol/l), ma sono stati ridotti dopo 30 mg di morfina IR (5.4 nmol / l) (54).

Disturbi del sonno

La relazione esistente tra dolore e sonno non è stata ancora del tutto chiarita. In uno studio che ha coinvolto 3134 pazienti con dolore cronico grave (cLBP soprattutto), è stato riportato che il tapentadolo PR è risultato associato a una migliore qualità del sonno perché un trattamento efficace del dolore ne migliora la durata e la qualità. All'inizio dello studio, solo il 4.9% dei pazienti riferiva di aver dormito durante la notte, ma alla fine del periodo di osservazione di 3 mesi durante i quali veniva assunto tapentadolo, la percentuale dei pazienti con miglioramento del sonno saliva al 23.5% dei pazienti (42). In uno studio su pazienti con dolore cronico grave da OA del ginocchio (n=63), i pazienti che assumevano tapentadolo PR hanno aumentato significativamente il numero medio di ore dormite per notte rispetto al basale (6.6 ore) ($p < 0.05$) (29).

CONCLUSIONI

Tapentadolo è un nuovo farmaco che offre un'efficacia simile all'ossicodone nel trattamento delle sindromi da dolore cronico non oncologico associate a cLBP e OA, ma con una migliore tollerabilità e meno effetti collaterali. In effetti, la sua minore incidenza di effetti collaterali rende il tapentadolo un farmaco particolarmente promettente nella terapia analgesica a lungo termine che può essere compromessa da eventi avversi.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes: working to reverse the US epidemic, at a glance 2016. Diabetes 2016; <https://www.cdc.gov/chronicdisease/resources/publications/aag/diabetes.htm>.
- 2) American Cancer Society. Cancer prevalence: how many people have cancer. Cancer Basics. 2016; <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/cancer-prevalence.html>.
- 3) Centers for Disease Control and Prevention. HIV in the United States: at a glance. HIV/AIDS. 2016; <https://www.cdc.gov/hiv/statistics/overview/ataglance.html>.
- 4) Johns Hopkins Medicine. Cardiovascular disease statistics. Health Library. 2017; http://www.hopkinsmedicine.org/healthlibrary/conditions/cardiovascular_diseases/cardiovascular_disease_statistics_85_P00243/.
- 5) Auret K, Schug SA. Underutilisation of opioids in elderly patients with chronic pain: approaches to correcting the problem. *Drugs Aging*. 2005;22(8):641–54;
- 6) Centers for Disease C, Prevention. CDC grandrounds: prescription drug overdoses—a US epidemic. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(1):10–3;
- 7) Johannes CB, Le TK, Zhou X, Johnston JA, Dworkin RH. The prevalence of chronic pain in United States adults: results of an Internet-based survey. *J Pain*. 2010;11(11):1230–9;
- 8) Kress HG. Tapentadol and its two mechanisms of action: is there a new pharmacological class of centrally-acting analgesics on the horizon? *Eur JPain (London, England)*. 2010;14(8):781–83;
- 9) Pergolizzi J, Alon E, Baron R, et al. Tapentadol in the management of chronic low back pain: a novel approach to a complex condition? *J Pain Res*. 2011;4:203–10;
- 10) Pasero C. Tapentadol for multimodal pain management. *J Perianesth Nurs*. 2011;26(5):343–6.
- 11) Games G, Hutchison A. Tapentadol-ER for the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Consult Pharm*. 2013;28(10):672–5;
- 12) Taylor R, Pergolizzi JV, Raffa RB. Tapentadol extended release for chronic pain patients. *Adv Ther*. 2013;30(1):14–27;
- 13) Sadeghi M, Tzschentke TM, Christie MJ. I-Opioid receptor activation and noradrenaline transport inhibition by tapentadol in rat single locus coeruleus neurons. *Br J Pharmacol*. 2015;172(2):460–8;
- 14) Torres-Sanchez S, Alba-Delgado C, Llorca-Torralba M, Mico JA, Berrocoso E. Effect of tapentadol on neurons in the locus coeruleus. *Neuropharmacology*. 2013;72:250–8;
- 15) Christoph T, Schroder W, Tallarida RJ, De Vry J, Tzschentke TM. Spinal-supraspinal and intrinsic mu-opioid receptor agonist-norepinephrine reuptake inhibitor (MOR-NRI) synergy of tapentadol in diabetic heat hyperalgesia in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013;347(3):794–801;
- 16) Meske DS, Xie JY, Oyarzo J, Badghisi H, Ossipov MH, Porreca F. Opioid and noradrenergic contributions of tapentadol in experimental neuropathic pain. *Neurosci Lett*. 2014; 562:91–6;
- 17) Tzschentke TM, Folgering JH, Flik G, De Vry J. Tapentadol increases levels of noradrenaline in the rat spinal cord as measured by in vivo microdialysis. *Neurosci Lett*. 2012;507(2):151–5;
- 18) Gohler K, Brett M, Smit JW, Rengelshausen J, Terlinden R. Comparative pharmacokinetics and bioavailability of tapentadol following oral administration of immediate- and prolonged-release formulations. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013;51(4):338–48;
- 19) Singh DR, Nag K, Shetti AN, Krishnaveni N. Tapentadol hydrochloride: a novel analgesic. *Saudi J Anaesth*. 2013;7(3):322–6;
- 20) Zannikos PN, Smit JW, Stahlberg HJ, Wenge B, Hillewaert VM, Etropolski MS. Pharmacokinetic evaluation of tapentadol extended-release tablets in healthy subjects. *J Opioid Manag*. 2013;9(4):291–300;
- 21) Deshpande A, Furlan A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk D. Opioids for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev (Online)*. 2007(3):CD004959;
- 22) Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk DC. Opioids compared to placebo or other treatments for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev (Online)*. 2013;8:CD004959;
- 23) Baron R, Likar R, Martin-Mola E, et al. Effectiveness of tapentadol prolonged release (PR) compared with oxycodone/naloxone PR for the management of severe chronic low back pain with a neuropathic component: a randomized, controlled, open-label, phase 3b/4 study. *Pain Pract*. 2016;16(5):580–99;
- 24) Baron R, Jansen JP, Binder A, et al. Tolerability, safety, and quality of life with tapentadol prolonged release (PR) compared with oxycodone/naloxone PR in patients with severe chronic low back pain with a neuropathic component: a randomized, controlled, open-label, phase 3b/4 trial. *Pain Pract*. 2016;16:600-19
- 25) Afilalo M, Etropolski MS, Kuperwasser B, et al. Efficacy and safety of Tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to

- osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Clin Drug Investig.* 2010;30(8):489–505;
- 26) Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A, et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the Pain Ther management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo and active-controlled Phase III study. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(11):1787–804;
 - 27) Kavanagh S, Kwong WJ, Hammond GC, Nelson W, Upmalis D, Yang M. Pain relief and tolerability balance of immediate release tapentadol or oxycodone treatment for patients with moderate to severe osteoarthritis or low back pain. *Pain Med (Malden, Mass).* 2012;13(9):1110–20;
 - 28) Baron R, Kern U, Muller M, Dubois C, Falke D, Steigerwald I. Effectiveness and tolerability of a moderate dose of tapentadol prolonged release for managing severe, chronic low back pain with a neuropathic component: an open-label continuation arm of a randomized phase 3b study. *Pain Pract.* 2015; 15:471–86;
 - 29) Steigerwald I, Schenk M, Lahne U, Gebuhr P, Falke D, Hoggart B. Effectiveness and tolerability of tapentadol prolonged release compared with prior opioid therapy for the management of severe, chronic osteoarthritis pain. *Clin Drug Investig.* 2013;33(9):607–19;
 - 30) Galvez R, Schafer M, Hans G, Falke D, Steigerwald I. Tapentadol prolonged release versus strong opioids for severe, chronic low back pain: results of an open-label, phase 3b study. *Adv Ther.* 2013;30(3):229–59;
 - 31) Steigerwald I, Muller M, Kujawa J, Balblanc JC, Calvo-Alen J. Effectiveness and safety of tapentadol prolonged release with tapentadol immediate release on-demand for the management of severe, chronic osteoarthritis-related knee pain: results of an open-label, phase 3b study. *J Pain Res.* 2012; 5:121–38;
 - 32) Santos J, Alarcao J, Fareleira F, Vaz-Carneiro A, Costa J. Tapentadol for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev (Online).* 2015;5:CD009923;
 - 33) Etropolski M, Lange B, Goldberg J, Steup A, Rauschkolb C. A pooled analysis of patient-specific factors and efficacy and tolerability of tapentadol extended release treatment for moderate to severe chronic pain. *J Opioid Manag.* 2013;9(5):343–56;
 - 34) Afilalo M, Morlion B. Efficacy of tapentadol ER for managing moderate to severe chronic pain. *Pain Physician.* 2013;16(1):27–40;
 - 35) Riemsma R, Forbes C, Harker J, et al. Systematic review of tapentadol in chronic severe pain. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(10):1907–30;
 - 36) Lange B, Kuperwasser B, Okamoto A, et al. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Adv Ther.* 2010;27(6):381–99;
 - 37) Steigerwald I, Muller M, Davies A, et al. Effectiveness and safety of tapentadol prolonged release for severe, chronic low back pain with or without a neuropathic pain component: results of an openlabel, phase 3b study. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(6):911–36;
 - 38) Wild JE, Grond S, Kuperwasser B, et al. Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. *Pain Pract.* 2010;10(5):416–27;
 - 39) Etropolski M, Van Hove I, Ashworth J, Haufel T. Efficacy and tolerability of tapentadol extended release (ER) in patients with moderate to severe osteoarthritis or low back pain over 2 years of treatments. In: 64th Annual Postgraduate Assembly in Anesthesiology (PGA); December 10–14, 2010;
 - 40) Sanchez Del Aguila MJ, Schenk M, Kern KU, Drost T, Steigerwald I. Practical considerations for the use of tapentadol prolonged release for the management of severe chronic pain. *Clin Ther.* 2015;37(1):94–113;
 - 41) Merker M, Dinges G, Koch T, Kranke P, Morin AM. Undesired side effects of tapentadol in comparison to oxycodone. A meta-analysis of randomized controlled comparative studies. *Schmerz (Berlin,Germany).* 2012;26(1):16–26;
 - 42) Schwittay A, Schumann C, Litzemberger BC, Schwenke K. Tapentadol prolonged release for severe chronic pain: results of a noninterventional study involving general practitioners and internists. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2013;27(3):225–34;
 - 43) Kress HG, Koch ED, Kosturski H, et al. Tapentadol prolonged release for managing moderate to severe chronic malignant tumor-related pain. *Pain Physician.* 2014;17(4):329–43;
 - 44) Raffa RB, Buschmann H, Christoph T, et al. Mechanistic and functional differentiation of tapentadol and tramadol. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13(10):1437–49;
 - 45) Vadivelu N, Timchenko A, Huang Y, Sinatra R. Tapentadol extended-release for treatment of chronic pain: a review. *J Pain Res.* 2011; 4:211–8;
 - 46) Hartrick CT, Rozek RJ. Tapentadol in pain management: a mu-opioid receptor agonist and noradrenaline reuptake inhibitor. *CNS Drugs.* 2011;25(5):359–70;

- 47) Jeong ID, Camilleri M, Shin A, et al. A randomised, placebo-controlled trial comparing the effects of tapentadol and oxycodone on gastrointestinal and colonic transit in healthy humans. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(9):1088–96;
- 48) Coluzzi F, Pappagallo M. Opioid therapy for chronic noncancer pain: practice guidelines for initiation and maintenance of therapy. *Minerva Anesthesiol.* 2005; 71:425–33;
- 49) Smith HS, Laufer A. Opioid induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol.* 2014; 722:67–78.
- 50) Xu XS, Etropolski M, Upmalis D, Okamoto A, Lin R, Nandy P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of opioid-induced gastrointestinal side effects in patients receiving tapentadol IR and oxycodone IR. *Pharm Res.* 2012;29(9):2555–64;
- 51) Etropolski M, Kelly K, Okamoto A, Rauschkolb C. Comparable efficacy and superior gastrointestinal tolerability (nausea, vomiting, constipation) of tapentadol compared with oxycodone hydrochloride. *Adv Ther.* 2011;28(5):401–17;
- 52) Kwong WJ, Hammond G, Upmalis D, Okamoto A, Yang M, Kavanagh S. Bowel function after tapentadol and oxycodone immediate release (IR) treatment in patients with low back or osteoarthritis pain. *Clin J Pain.* 2013;29(8):664–72;
- 53) Vorsanger G, Xiang J, Okamoto A, Upmalis D, Moskovitz B. Evaluation of study discontinuations with tapentadol immediate release and oxycodone immediate release in patients with low back or osteoarthritis pain. *J Opioid Manag.* 2010;6(3):169–79;
- 54) Eichenbaum G, Gohler K, Etropolski M, et al. Does tapentadol affect sex hormone concentrations differently from morphine and oxycodone? An initial assessment and possible implications for opioid-induced androgen deficiency. *J Opioid Manag.* 2015;11(3):211–27.