

 24. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Tapentadol "G.L. Pharma", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

33185

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tapentadol "G.L. Pharma"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder tapentadoltartrat svarende til 50 mg tapentadol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Tapentadol "G.L. Pharma" 50 mg indeholder 26 mg lactose (som monohydrat).

Tapentadol "G.L. Pharma" 50 mg indeholder 10 mg croscarmellosenatrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter (tablet)

Hvide til offwhite, runde og bikonvekse filmovertrukne tabletter med ”50” præget på den ene side, med en diameter på 7 mm og en højde på 4 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Tapentadol "G.L. Pharma" er indiceret til lindring af moderate til svære, akutte smerter hos voksne, som kun kan behandles tilstrækkeligt med opioide analgetika.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Doseringsregimet bør tilpasses den enkelte patient afhængigt af smerternes intensitet, erfaringer med tidligere behandling og muligheden for monitorering af patienten.

*Initiering af behandling*

Initiering af behandlingen hos patienter, der ikke tager opioide analgetika. Patienterne bør påbegynde behandlingen med enkeltdoser på 50 mg tapentadol som filmovertrukne tabletter hver 4. til 6. time. Der kan være behov for højere initialdoser afhængigt af smerteintensitet og patientens tidligere behov for analgetika.

*Titrering og vedligeholdelse*

På den første behandlingsdag kan en ekstra dosis tages allerede én time efter den første dosis, hvis smertekontrol ikke opnås. Dosis bør derefter titreres individuelt til et niveau, der giver tilstrækkelig analgesi med et minimum af bivirkninger, under nøje overvågning af den ordinerende læge.

Totale døgndoser over 700 mg tapentadol på den første behandlingsdag og vedligeholdelsesdøgndoser over 600 mg tapentadol er ikke blevet undersøgt og anbefales derfor ikke.

*Behandlingens varighed*

De filmovertrukne tabletter er beregnet til lindring af akutte smerter. Hvis behandlingen forventes at være af længere varighed, eller hvis et sådant behov opstår, og Tapentadol "G.L. Pharma" gav effektiv smertelindring uden uudholdelige bivirkninger, bør det overvejes at skifte patienten over til behandling med tapentadol depottabletter. Som ved al symptombehandling skal den fortsatte anvendelse af tapentadol evalueres løbende.

*Seponering af behandlingen*

Der kan opstå seponeringssymptomer efter brat afbrydelse af behandling med tapentadol (se pkt. 4.8). Når patienten ikke længere har behov for behandling med tapentadol, er det tilrådeligt med en gradvis nedtrapning af dosis for at forebygge seponeringssymptomer.

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Der er ikke udført kontrollerede effektundersøgelser med Tapentadol "G.L. Pharma" hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion, og præparatet bør derfor ikke anvendes til denne population (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Tapentadol "G.L. Pharma" bør anvendes med forsigtighed til patienter med moderat nedsat leverfunktion. Behandling af denne patientpopulation bør indledes med den lavest tilgængelige dosis, som højst må tages hver 8. time. Ved start af behandlingen bør der ikke anvendes daglige doser højere end 150 mg tapentadol som filmovertrukne tabletter. Den videre behandling bør afspejle vedligeholdelse af analgesi med acceptabel tolerabilitet, hvilket opnås ved enten at afkorte eller forlænge intervallet mellem doserne (se pkt. 4.4 og 5.2).

Tapentadol "G.L. Pharma" er ikke undersøgt hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion, og præparatet bør derfor ikke anvendes til denne population (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Ældre patienter (personer på 65 år eller derover)*

Generelt er det ikke nødvendigt at tilpasse dosis hos ældre patienter. Ældre patienter er dog mere tilbøjelige til at have nedsat nyre- og leverfunktion, og doseringen bør fastsættes omhyggeligt i henhold til anbefalingerne (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Pædiatrisk population*

Sikkerhed og virkning af Tapentadol "G.L. Pharma" hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Derfor anbefales Tapentadol "G.L. Pharma" ikke til brug i denne population.

Administration

Tapentadol "G.L. Pharma" bør tages med rigelig væske. Tapentadol "G.L. Pharma" kan tages alene eller i forbindelse med et måltid.

**4.3 Kontraindikationer**

Tapentadol "G.L. Pharma" er kontraindiceret

* hos patienter med overfølsomhed over for tapentadol eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* i situationer, hvor aktive stoffer med agonistisk virkning på µ-opioidreceptorer er kontraindiceret, dvs. hos patienter med betydelig respirationsdepression (i omgivelser uden monitorering eller ved fravær af genoplivningsudstyr), og patienter med akut eller alvorlig astmatisk bronkitis eller hyperkapni
* hos enhver patient, der har eller er mistænkt for at have paralytisk ileus
* hos patienter med akut intoksikation med alkohol, hypnotika, analgetika med central virkning eller psykofarmaka (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Tolerance og Opioid Use Disorder (misbrug og afhængighed)*

Tolerance, fysisk og psykologisk afhængighed og Opioid Use Disorder (OUD) kan udvikles ved gentagen administration af opioider. Misbrug eller bevidst forkert brug af opioider kan resultere i overdosering og/eller dødsfald. Risikoen for at udvikle OUD er forøget hos patienter med en personlig eller familiær anamnese (forældre eller søskende) med misbrugsrelaterede lidelser (herunder alkoholmisbrug), hos nuværende tobaksrygere eller hos patienter med en personlig anamnese med andre psykiske sygdomme (f.eks. svær depression, angst og personlighedsforstyrrelser). Patienter bør monitoreres for tegn på lægemiddelsøgende adfærd (f.eks. beder om ny recept for tidligt). Dette omfatter gennemgang af samtidige opioider og psykoaktive stoffer (som benzodiazepiner). For patienter med tegn og symptomer på OUD bør konsultation med en afhængighedsspecialist overvejes.

*Risiko forbundet med samtidig brug af sedativa herunder benzodiazepiner eller lignende lægemidler*

Samtidig brug af Tapentadol "G.L. Pharma" og sedativa, herunder benzodiazepiner eller lignende lægemidler, kan føre til sedation, respirationsdepression, koma og dødsfald. På grund af disse risici bør samtidig ordination af sedativa forbeholdes patienter, som ikke har alternative behandlingsmuligheder. Hvis det besluttes at ordinere Tapentadol "G.L. Pharma" samtidig med sedativa, bør en reduktion af dosis for et eller begge lægemidler overvejes, og varigheden af den samtidige behandling skal være så kort som muligt.

Patienterne skal overvåges nøje for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation. I denne henseende anbefales det på det kraftigste at informere patienter og omsorgspersoner om at være opmærksomme på disse symptomer (se pkt. 4.5).

*Respirationsdepression*

Tapentadol "G.L. Pharma" kan give dosisrelateret respirationsdepression i høje doser eller hos patienter, der er særlig følsomme over for µ-opioidagonister. Derfor skal Tapentadol "G.L. Pharma" anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat åndedrætsfunktion. Andre former for analgetika end µ-opioidagonister bør overvejes, og Tapentadol "G.L. Pharma" må kun anvendes under tæt lægetilsyn og i den laveste virksomme dosis hos disse patienter. I tilfælde af respirationsdepression skal det behandles som alle andre tilfælde af respirations­depression, der skyldes en µ-opioidagonist (se pkt. 4.9).

*Kranietraume og forhøjet intrakranielt tryk*

Tapentadol "G.L. Pharma" må ikke anvendes til patienter, som kan være særligt følsomme over for de intrakranielle virkninger af kuldioxidretention såsom patienter med dokumenteret øget intrakranielt tryk, nedsat bevidsthedsniveau eller koma. Analgetika med agonistisk påvirkning af µ-opioidreceptorer kan skjule det kliniske forløb hos patienter med kranietraumer. Tapentadol "G.L. Pharma" bør anvendes med forsigtighed til patienter med kranietraumer og hjernetumorer.

*Krampeanfald*

Tapentadol "G.L. Pharma" er ikke evalueret systematisk hos patienter med krampeanfald, og disse patienter var ekskluderet fra kliniske studier. Som andre analgetika med µ-opioidagonistisk virkning bør Tapentadol "G.L. Pharma" ikke anvendes til patienter med krampeanfald i anamnesen eller lidelser, der indebærer en risiko for krampeanfald. Tapentadol kan tillige forøge risikoen for krampeanfald hos patienter, som tager andre lægemidler, som sænker krampetærsklen (se pkt. 4.5).

*Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke udført kontrollerede effektundersøgelser med Tapentadol "G.L. Pharma" hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion, og bør derfor ikke anvendes til denne population (se pkt. 4.2 og 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Forsøgspersoner med let og moderat nedsat leverfunktion viste henholdsvis 2 gange og 4,5 gange stigning i systemisk eksponering sammenlignet med personer med normal leverfunktion. Tapentadol "G.L. Pharma" bør anvendes med forsigtighed til patienter med moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2), særlig ved initiering af behandling.

Tapentadol "G.L. Pharma" er ikke undersøgt hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion, og præparatet bør derfor ikke anvendes til denne population (se pkt. 4.2 og 5.2).

*Anvendelse ved sygdom i pankreas/galdeveje*

Aktive stoffer med µ-opioidagonistisk virkning kan give spasmer i sphincter Oddi. Tapentadol "G.L. Pharma" bør anvendes med forsigtighed til patienter med sygdom i galdevejene inklusive akut pankreatitis.

*Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser*

Opioider kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central søvnapnø (CSA) og søvnrelateret hypoxæmi. Brug af opioider øger dosisafhængigt risikoen for CSA. Overvej at sænke den totale opioiddosis hos patienter med CSA.

*Blandede opioidagonister/-antagonister*

Der bør udvises forsigtighed ved kombination af Tapentadol "G.L. Pharma" og blandede µ-opioidagonister/-antagonister (f.eks. pentazocin, nalbuphin) eller partielle µ-opioidagonister (f.eks. buprenorphin). Hos patienter, der får vedligeholdelsesdoser af buprenorphin til behandling af opioidafhængighed, bør andre behandlingsmuligheder overvejes (såsom f.eks. midlertidig seponering af buprenorphin), hvis der opstår behov for administration af rene µ-opioidagonister (som tapentadol) ved akutte smerter. Der foreligger rapporter om behov for øget dosering af rene µ-opioidagonister efter kombination med buprenorphin, og patienten skal monitoreres nøje for bivirkninger såsom respirationsdepression.

*Tapentadol "G.L. Pharma" indeholder lactose*

Tapentadol "G.L. Pharma" indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

*Tapentadol "G.L. Pharma" indeholder natrium*

Tapentadol "G.L. Pharma" indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis dvs. den er i det væsentlige natrium­fri.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*Centralt virkende lægemidler/hæmmere af centralnervesystemet (CNS), inklusive alkohol og CNS dæmpende euforiserende lægemidler*

Samtidig brug af Tapentadol "G.L. Pharma" og sedativa som benzodiazepiner eller andre respirations- eller CNS-hæmmende lægemidler (andre opioider, antitussiva eller substitutionsbehandlinger, barbiturater, antipsykotika, H1-antihistaminer, alkohol) øger risikoen for sedation, respirationsdepression, koma og dødsfald på grund af den additive CNS-hæmmende virkning. Når en kombinationsbehandling med Tapentadol "G.L. Pharma" og et respirations- eller CNS-hæmmende lægemiddel tages i betragtning, bør reduktion af dosis for et eller begge lægemidler derfor overvejes og varigheden af samtidig brug bør begrænses (se pkt. 4.4). Samtidig brug af opioider og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) øger risikoen for opioidoverdosering, respirationsdepression og død.

*Blandede opioidagonister/antagonister*

Forsigtighed tilrådes ved kombination af Tapentadol "G.L. Pharma" med blandede µ-opioid­agonister/‑antagonister (f.eks. pentazocin, nalbuphin) eller partielle µ-opioid­agonister (f.eks. buprenorphin) (se også pkt. 4.4).

Tapentadol "G.L. Pharma" kan forårsage kramper og øge potentialet for selektive serotonin genoptagshæmmere (SSRI), serotonin-noradrenalin genoptagshæmmere (SNRI), tricykliske antidepressiva, antipsykotika og andre krampetærskelsænkende lægemidler til at forårsage kramper.

Tilfælde af serotoninsyndrom er rapporteret, tidsmæssigt sammenfaldende med terapeutisk brug af tapentadol kombineret med serotonerge lægemidler såsom selektive serotonin genoptagshæmmere (SSRI), serotonin-noradrenalin genoptagshæmmere (SNRI) og tricykliske antidepressiva.

Serotoninsyndrom er sandsynligt, når en af følgende er observeret:

* Spontan klonus
* Inducerbar eller okulær klonus med agitation eller diaforese
* Tremor og hyperrefleksi
* Hypertoni og kropstemperatur > 38 °C samt inducerbar okulær klonus

Seponering af det serotonerge lægemiddel giver normalt en hurtig forbedring. Behandling vil afhænge af art og sværhedsgrad af symptomerne.

Den vigtigste eliminationsvej for tapentadol er konjugering med glucoronsyre via uridin­diphosphattransferase (UGT), primært isoformerne UGT1A6, UGT1A9 og UGT2B7. Derfor kan samtidig behandling med stærke inhibitorer af disse isoenzymer (f.eks. ketoconazol, fluconazol, meclofenaminsyre) føre til øget systemisk eksponering af tapentadol (se pkt. 5.2).

For patienter i behandling med tapentadol bør der udvises forsigtighed, hvis samtidig indtagelse af stærkt enzyminducerende stoffer (f.eks. rifampicin, fenobarbital, perikon (hypericum perforatum)) startes eller stoppes, da det kan forårsage henholdsvis nedsat effekt eller risiko for bivirkninger.

Behandling med Tapentadol "G.L. Pharma" bør undgås hos patienter, som får MAO-hæmmere (monoamino­oxidase hæmmere), eller som har anvendt disse midler i løbet af de seneste 14 dage, på grund af potentielle additive virkninger på koncentrationen af noradrenalin i synapserne, hvilket kan føre til kardiovaskulære bivirkninger, f.eks. en hypertensiv krise.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er meget begrænsede data fra anvendelse til gravide kvinder.

Dyrestudier har ikke vist teratogene virkninger. Der forekom dog sen udvikling og embryotoksicitet i doser der resulterede i overeksponering (påvirkning af centralnervesystemet relateret til µ-opioider ved doser, der oversteg det terapeutiske interval). Virkning på den postnatale udvikling var tidligere set i moderens NOAEL (se pkt. 5.3).

Tapentadol "G.L. Pharma" bør kun anvendes under graviditet, hvis den potentielle risiko for fostret opvejes af de potentielle fordele. Ved langvarig brug af opioider under graviditet vil fosteret også blive eksponeret. Dette kan føre til, at det nyfødte barn udvikler neonatalt abstinenssyndrom (NAS). Neonatalt abstinenssyndrom kan være livstruende, hvis det ikke opdages og behandles. En antidot til det nyfødte barn skal være let tilgængelig.

Fødselsveer og fødsel

Tapentadols påvirkning af veer og fødsel hos mennesker kendes ikke. Tapentadol "G.L. Pharma" bør ikke anvendes til kvinder med fødselsveer og umiddelbart før en fødsel. På grund af tapentadols µ-opioidagonistiske virkning skal nyfødte børn af mødre, som er blevet behandlet med tapentadol, monitoreres for respirations­depression.

Amning

Det er ukendt, om tapentadol udskilles i human mælk. I et studie med rotteunger, som diede hos moderdyr behandlet med tapentadol, blev det konkluderet, at tapentadol udskilles i mælken (se pkt. 5.3). Det kan derfor ikke udelukkes, at der foreligger en risiko for det ammede barn. Tapentadol "G.L. Pharma" må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der foreligger ingen tilgængelige humane data for Tapentadol "G.L. Pharma"s påvirkning af fertiliteten. I et studie af fertilitets- og tidlig embryonal udvikling blev der ikke observeret påvirkning af reproduktive parametre hos han- eller hunrotter (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Tapentadol "G.L. Pharma" kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i væsentlig grad, eftersom det nedsætter funktionen af centralnervesystemet (se pkt. 4.8). Dette gælder især i begyndelsen af behandlingen, når der foretages dosisændring samt i forbindelse med brug af alkohol eller beroligende midler (se pkt. 4.4). Patienterne skal informeres om risikoen ved at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

De bivirkninger, der forekom hos patienter i placebokontrollerede studier med tapentadol filmovertrukne tabletter, var overvejende milde eller moderate. Bivirkninger forekom hyppigst i mave-tarm-kanalen og centralnervesystemet (kvalme, opkastning, døsighed, svimmelhed og hovedpine).

I tabellen nedenfor angives bivirkninger, der er påvist i kliniske studier med tapentadol filmovertrukne tabletter og efter markedsføring. De er opstillet efter klasse og hyppighed. Hyppighed defineres som meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorgan­klasse** | **Hyppighed** |  |
| **Meget almindelige** | **Almindelige** | **Ikke almindelige** | **Sjældne** | **Ukendt** |
| **Immunsystemet** |  |  |  | Lægemiddelover­følsomhed\*  |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Nedsat appetit |  |  |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | Angst, konfusion, hallucination, søvnforstyrrelser, unormalt drømmemønster | Depression, desorientering, agitation, nervøsitet, rastløshed, eufori | Tanke­forstyrrelser | Delirium\*\* |
| **Nerve­systemet** | Svimmelhed, døsighed, hovedpine | Tremor | Opmærksomheds­forstyrrelser, hukommelsessvigt, præsynkope, sedation, ataksi, dysartri, hypæstesi, paræstesi, ufrivillige muskel­sammentrækninger | Kramper, nedsat bevidstheds­niveau, koordina­tions­problemer |  |
| **Øjne** |  |  | Synsforstyrrelser |  |  |
| **Hjerte** |  |  | Øget hjertefrekvens, palpitationer | Nedsat hjerte­frekvens |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  | Rødmen | Blodtryksfald |  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  |  | Respirations­depression, nedsat iltmætning, dyspnø  |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Kvalme, opkastning | Obstipation, diarré, dyspepsi, mundtørhed. | Abdominalgener | Nedsat ventrikel­tømning |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | Pruritus, hyperhidrose, udslæt | Urticaria |  |  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | Muskelspasmer | Fornemmelse af tyngde |  |  |
| **Nyrer og urinveje** |  |  | Igangsætningsbesvær ved vandladning, pollakisuri |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations­stedet** |  | Asteni, træthed, fornemmelse af ændret legemstemperatur | Seponerings­syndrom, ødem, utilpashed, fornemmelse af beruselse, irritabilitet, fornemmelse af afslappethed  |  |  |
| \* Sjældne tilfælde af angioødem, anafylaksi og anafylaktisk shock er rapporteret efter markedsføring.\*\* Efter markedsføring er der observeret tilfælde af delirium hos patienter med yderligere risikofaktorer såsom kræft og fremskreden alder. |

I kliniske studier, hvor patienterne blev eksponeret i op til 90 dage, blev der ikke observeret mange tegn på seponerings­symptomer efter brat afbrydelse af behandlingen, og de få observerede symptomer var generelt af mild karakter. Læger bør dog være på vagt over for seponerings­symptomer (se pkt. 4.2) og behandle patienterne efter anvisningerne, hvis de opstår.

Det er velkendt, at risikoen for selvmordstanker og selvmord er højere hos patienter med kroniske smerter. Yderligere er stoffer med udpræget indvirkning på det monoaminerge system, sat i forbindelse med øget risiko for suicidal adfærd hos patienter med depression, især i starten af behandlingen. Data fra kliniske studier med tapentadol og post-marketing rapporter har ikke påvist en øget risiko.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Der er begrænset erfaring hos mennesker med overdosering af tapentadol. Prækliniske data tyder på, at der ved intoksikation med tapentadol må forventes samme symptomer som ved andre centralt virkende analgetika med agonistisk påvirkning af µ-opioidreceptorer. I princippet omfatter disse symptomer ved klinisk brug især miosis, opkastning, kardiovaskulært kollaps, bevidstheds­forstyrrelser til koma, kramper og respirationsdepression til respirationsstop.

Behandling

Ved overdosering skal behandlingen rettes mod symptomerne ved µ-opioidagonisme. Ved mistanke om overdosering af tapentadol skal der først og fremmest genskabes frie luftveje og indledes assisteret eller kontrolleret ventilation.

Rene opioidantagonister såsom naloxon fungerer som specifikke antidoter mod respirations­depression, der skyldes overdosering med opioider. Respirationsdepression efter en overdosis kan vare længere end virkningen af opioidantagonisten. Administration af en opioidantagonist kan ikke fungere som substitut for kontinuerlig monitorering af luftveje, åndedræt og kredsløb efter overdosering med et opioid. I tilfælde af suboptimalt eller kortvarigt respons på opioidantagonister bør der suppleres med endnu en dosis antagonist (f.eks. nalaxon) som angivet i fremstillerens produktinformation.

Gastrointestinal dekontaminering kan overvejes for at eliminere aktivt stof, som ikke er absorberet. Der kan udføres gastrointestinal dekontaminering med aktivt kul eller ventrikeltømning inden for 2 timer efter indtagelsen. Frie luftveje skal sikres før bestræbelser på gastrointestinal dekontaminering.

**4.10 Udlevering**

A§4 (kopieringspligtigt)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Analgetika, opioider, andre opioider. ATC-kode: N02AX06.

Tapentadol er et stærkt analgetikum med µ-agonistisk opioide egenskaber og hæmmer samtidig genoptagelsen af noradrenalin. Tapentadol har en direkte analgetisk virkning uden omdannelse til en farmakologisk aktiv metabolit.

Tapentadols effekt er påvist i prækliniske modeller med nociceptive, neuropatiske, viscerale og inflammatoriske smerter. Effekten er verificeret i kliniske studier med tapentadol filmovertrukne tabletter, der omfattede nociceptive smertetilstande inklusive postoperative ortopædiske og abdominale smerter samt kroniske smerter, der skyldtes osteoartritis i hofte eller knæ. Generelt svarede analgesien af tapentadol i nociceptive smertestudier til den virkning, der sås ved sammenligning med et stærkt opioid.

Virkninger på det kardiovaskulære system: I en omfattende undersøgelse af QT-intervallet hos mennesker påvirkede gentagne terapeutiske og supraterapeutiske doser af tapentadol ikke QT-intervallet. Tilsvarende udviste tapentadol ingen relevant påvirkning af andre EKG-parametre (hjertefrekvens, PR-interval, QRS-varighed, T-taks- eller U-taksmorfologi).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Tapentadol "G.L. Pharma" i alle undergrupper af den pædiatriske population ved moderate til svære, akutte smerter (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Tapentadol absorberes hurtigt og fuldstændigt efter oral anvendelse af Tapentadol "G.L. Pharma". Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed efter en enkelt dosis (fastende) er ca. 32 % på grund af omfattende first-pass-metabolisme. Tapentadols maksimale serumkoncentration kan typisk observeres ca. 1,25 timer efter administration af filmovertrukne tabletter. Der er set dosisproprotionelle stigninger i Cmax- og AUC-værdier efter administration af tapentadol filmovertrukne tabletter i det orale terapeutiske dosisområde.

Et studie med gentagne (hver 6. time) doser i intervallet 75 til 175 mg tapentadol, administreret som filmovertrukne tabletter, viste en akkumuleringsratio mellem 1,4 og 1,7 for den aktive substans og mellem 1,7 og 2,0 for den vigtigste metabolit tapentadol‑O-glucuronid, hvilket primært bestemmes af doseringsintervallet og den tilsyneladende halveringstid af tapentadol og dets metabolit. Steady state-serumkoncentrationer af tapentadol opnås på den anden dag i behandlingen.

*Fødepåvirkning*

AUC og Cmax steg med henholdsvis 25 % og 16 % ved administration af filmovertrukne tabletter efter et fedt- og kalorieholdigt morgenmåltid. Tiden til maximal plasma koncentration var forsinket med 1,5 time under disse betingelser. Baseret på effektdata set ved tidlige vurderingstidspunkter i fase II/III kliniske studier ser det ikke ud til, at fødepåvirkningen er af klinisk relevans. Tapentadol "G.L. Pharma" kan tages alene eller i forbindelse med et måltid.

Fordeling

Der er omfattende distribution af tapentadol i kroppen. Efter intravenøs administration er tapentadols fordelingsvolumen (Vz) 540 ± 98 l. Serumproteinbindingen er lav, op til ca. 20 %.

Biotransformation

Tapentadol gennemgår omfattende metabolisme hos mennesker. Ca. 97 % af moderstoffet metaboliseres. Tapentadol metaboliseres især ved konjugering med glucuronsyre, så der dannes glucuronider. Efter oral administration af tapentadol udskilles ca. 70 % af dosis i urinen som konjugater (55 % glucuronid og 15 % sulfat). Uridin difosfat glucuronyltransferase (UGT) er det primære enzym i glucuronideringen (især isoformerne UGT1A6, UGT1A9 og UGT2B7). I alt 3 % af det aktive stof udskilles uomdannet i urinen. Tapentadol metaboliseres desuden til N-desmethyltapentadol (13 %) af CYP2C9 og CYP2C19 og til hydroxytapentadol (2 %) af CYP2D6, og disse metabolitter metaboliseres yderligere ved konjugering. Metabolisme af det aktive stof ved hjælp af cytochrom P450-systemet er således mindre vigtigt end glucuronidering.

Ingen af metabolitterne bidrager til den analgetiske virkning.

Elimination

Tapentadol og dets metabolitter udskilles næsten fuldstændigt (99 %) gennem nyrerne. Den totale clearance efter intravenøs administration er 1530 ± 177 ml/min. Terminal halveringstid er i gennemsnit 4 timer efter oral administration.

**Særlige populationer**

*Ældre patienter*

Der sås samme gennemsnitlige eksponering (AUC) for tapentadol i et studie med ældre patienter (65-78 år) sammenlignet med yngre voksne (19-43 år), hvor Cmax i gennemsnit var 16 % lavere hos de ældre sammenlignet med de yngre forsøgspersoner.

*Nedsat nyrefunktion*

Tapentadol udviste sammenlignelige værdier for AUC og Cmax hos forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion af forskellig grad (fra normal til alvorligt nedsat funktion). I modsætning hertil sås tiltagende eksponering (AUC) for tapentadol-O-glucuronid med tiltagende forværring af nyrefunktionen. Hos forsøgspersoner med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion er tapentadol-O-glucuronids AUC øget med henholdsvis faktor 1,5; 2,5 og 5,5 i forhold til normal nyrefunktion.

*Nedsat leverfunktion*

Administration af tapentadol medførte højere eksponering og serumværdier hos forsøgspersoner med nedsat leverfunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion. Forholdet mellem tapentadols farmakokinetiske parametre i grupperne med let og moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med gruppen med normal leverfunktion var henholdsvis 1,7 og 4,2 for AUC, henholdsvis 1,4 og 2,5 for Cmax og henholdsvis 1,2 og 1,4 for t½. Dannelse af tapentadol-O-glucuronid skete langsommere hos forsøgspersoner med nedsat leverfunktion.

*Farmakokinetisk interaktion*

Tapentadol metaboliseres primært ved glucuronidering, og kun en mindre del metaboliseres ved oxidation.

Eftersom glucuronidering er et system med stor kapacitet og lav affinitet, der ikke så let mættes selv ved sygdom, og eftersom terapeutiske koncentrationer af aktive stoffer generelt er langt under de koncentrationer, som kræves til potentiel hæmning af glucuronidering, vil der næppe forekomme klinisk relevante interaktioner på grund af glucuronidering. I en række lægemiddel­interaktions­undersøgelser med paracetamol, naproxen, acetylsalicylsyre og probenecid undersøgtes disse aktive stoffers potentielle påvirkning af tapentadols glucuronidering. Studierne med undersøgelse af de aktive stoffer naproxen (500 mg 2 gange daglig i 2 dage) og probenecid (500 mg 2 gange daglig i 2 dage) viste, at tapentadols AUC steg med henholdsvis 17 % og 57 %. Generelt sås ingen klinisk relevante virkninger på tapentadols serumkoncentration i disse studier.

Der er desuden udført interaktionsundersøgelser af tapentadol med metoclopramid og omeprazol for at undersøge disse aktive stoffers potentielle påvirkning af tapentadols absorption. Studierne viste ingen klinisk relevante virkninger på tapentadols serumkoncentration.

I *in vitro-*studier udviste tapentadol ikke potentiale for hæmning eller induktion af cytochrom P450-enzymer. Det er derfor usandsynligt, at der vil forekomme klinisk relevante interaktioner medieret af cytochrom P450-systemet.

Tapentadols binding til plasmaproteiner er lav (ca. 20 %). Sandsynligheden for farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner i form af displacering fra stoffets proteinbindingssted er derfor lav.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Tapentadol var ikke genotoksisk i bakterier i Ames’ test. I en *in vitro* test for kromosomafvigelser var resultaterne tvetydige, men ved gentagelse af testen var de klart negative. Tapentadol var ikke genotoksisk *in vivo* ved de to endepunkter kromosomafvigelse og ikke-planlagt DNA-syntese, når stoffet blev testet i op til den maksimale tolererede dosis. Langtids dyrestudier viste ikke potentielle carcinogene risici relevante for mennesker.

Tapentadol påvirkede ikke fertiliteten hos han- eller hunrotter, men der var nedsat *in utero* overlevelse ved høje doser. Det vides ikke, om dette var medieret via hannen eller hunnen. Tapentadol viste ingen teratogene virkninger hos rotter og kaniner efter intravenøs og subkutan eksponering. Der blev dog observeret sen udvikling og embryotoksicitet efter administration af doser, der førte til overeksponering (µ-påvirkning af centralnervesystemet relateret til µ-opioider ved doser, der oversteg det terapeutiske interval). Efter intravenøs dosering i rotter sås nedsat *in utero* overlevelse. Hos rotter forårsagede tapentadol øget mortalitet hos F1-ungerne, der blev direkte eksponeret via mælken 1-4 dage efter fødslen også ved doser der ikke fremprovokerede maternal toxicitet. Der sås ingen virkninger på det neurologiske adfærdsmønster.

Udskillelse i brystmælk blev undersøgt hos rotteunger, der havde diet hos moderdyr efter administration af tapentadol. Ungerne blev dosisafhængigt eksponeret for tapentadol og tapentadol-O-glucuronid, og det blev konkluderet, at tapentadol udskilles i mælken.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne:

Cellulose, mikrokrystallinsk

Lactosemonohydrat

Croscarmellosenatrium

Povidon

Magnesiumstearat

Tabletovertræk:

Hypromellose

Polydextrose

Titandioxid (E171)

Maltodextrin

Triglycerider, middelkædelængde

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

30 måneder

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminium/Aluminium blisterkort

Pakninger med 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 filmovertrukne tabletter.

PVC/PVDC/PVC/Aluminium blisterkort

Pakninger med 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

G.L. Pharma GmbH

Schlossplatz 1

8502 Lannach

Østrig

**Repræsentant**

G.L. Pharma Nordic Aktiebolag

Övägen 1

21647 Limhamn

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

68527

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

24. januar 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-