

 6. marts 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Tapentadol "Medical Valley", depottabletter**

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

32470

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tapentadol "Medical Valley"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver 25 mg depottablet indeholder tapentadoltartrat svarende til 25 mg tapentadol.

Hver 50 mg depottablet indeholder tapentadoltartrat svarende til 50 mg tapentadol.

Hver 100 mg depottablet indeholder tapentadoltartrat svarende til 100 mg tapentadol.

Hver 150 mg depottablet indeholder tapentadoltartrat svarende til 150 mg tapentadol.

Hver 200 mg depottablet indeholder tapentadoltartrat svarende til 200 mg tapentadol.

Hver 250 mg depottablet indeholder tapentadoltartrat svarende til 250 mg tapentadol.

Se pkt. 6.1. for en fuldstændig liste over hjælpestoffer.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Depottabletter

25 mg: Lys beige, rund og bikonveks depottablet med en diameter på cirka 8 mm.

50 mg: Hvid til råhvid, rund og bikonveks depottablet med en diameter på cirka 12 mm.

100 mg: Lys gul, aflang og bikonveks depottablet med en længde på cirka 16 mm og en bredde på cirka 7 mm.

150 mg: Lyserød, aflang og bikonveks depottablet med en længde på cirka 18 mm og en bredde på cirka 7,5 mm.

200 mg: Lys okkerfarvet, aflang og bikonveks depottablet med en længde på cirka 18 mm og en bredde på cirka 7,5 mm.

250 mg: Rødbrun, aflang og bikonveks depottablet med en længde på cirka 21 mm og en bredde på cirka 7,5 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Tapentadol "Medical Valley" er indiceret til lindring af svære kroniske smerter hos voksne, som kun kan opnå tilstrækkelig smertelindring med opioidanalgetika.

**4.2 Dosering og administration**

Doseringsregimet bør tilpasses individuelt alt efter sværhedsgraden af de smerter, der behandles, erfaringen fra tidligere behandlinger og evnen til at overvåge patienten.

Tapentadol "Medical Valley" skal tages to gange dagligt, cirka hver 12. time.

*Behandlingsopstart*

Behandlingsopstart hos patienter, der ikke allerede tager opioidanalgetika

Patienter bør starte behandlingen med enkeldoser på 50 mg tapentadol som depottablet indgivet to gange dagligt.

Behandlingsopstart hos patienter, der allerede tager opioidanalgetika

Når man skifter fra opioider til Tapentadol "Medical Valley" og vælger den indledende dosis, skal man tage højde for det tidligere lægemiddels art, administrationen og den gennemsnitlige daglige dosis. Dette kan kræve højere indledende doser af Tapentadol "Medical Valley" hos patienter, der allerede tager opioider, sammenlignet med patienter, der ikke tidligere har taget opioider før behandlingsopstart med Tapentadol "Medical Valley".

*Titrering og vedligeholdelse*

Efter behandlingsopstart bør dosen titreres individuelt til et niveau, der giver tilstrækkelig analgesi og minimerer uønskede virkninger under nøje overvågning fra den ordinerende læge.

Erfaringer fra kliniske forsøg har vist, at et titreringsregime i trin på 50 mg tapentadol som depottablet to gange dagligt hver 3. dag var passende for at opnå tilstrækkelig smertekontrol hos de fleste patienter. Depottabletten med 25 mg tapentadol kan også bruges til justeringer af dosis for at imødekomme den enkelte patients behov.

Samlede daglige doser af Tapentadol "Medical Valley" over 500 mg tapentadol er endnu ikke undersøgt og frarådes derfor.

*Afbrydelse af behandlingen*

Der kan forekomme symptomer på abstinenser efter en brat afbrydelse af behandlingen med tapentadol (se pkt. 4.8).Hvis patienten ikke længere kræver behandling med tapentadol, anbefales det at nedtrappe dosis gradvist for at forhindre abstinenser.

*Nedsat nyrefunktion*

Hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion er justering af dosis ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Tapentadol "Medical Valley" er ikke blevet undersøgt i kontrollerede effektivitetsforsøg hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, hvorfor anvendelse i denne population frarådes (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Hos patienter med let nedsat leverfunktion er justering af dosis ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Tapentadol "Medical Valley" bør anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. Behandlingen af disse patienter bør indledes med den lavest tilgængelige dosisstyrke, dvs. 25 mg tapentadol som depottablet, og bør ikke indgives hyppigere end én gang i døgnet. Ved behandlingsopstart frarådes en daglig dosis på mere end 50 mg tapentadol som depottablet. Yderligere behandling bør afspejle opretholdelsen af analgesi med acceptabel tolerabilitet (se pkt. 4.4 og 5.2).

Tapentadol "Medical Valley" er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion, hvorfor anvendelse i denne population frarådes (se pkt. 4.4 og 5.2).

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

Generelt er en tilpasning af dosis ikke nødvendig hos ældre patienter. Da ældre patienter er mere tilbøjelige til at have nedsat nyre- eller leverfunktion, bør der udvises forsigtighed ved valg af dosis som anbefalet (se pkt. 4.2 og 5.2).

*Pædiatriske patienter*

Sikkerhed og virkning af Tapentadol "Medical Valley" hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Derfor frarådes anvendelsen af Tapentadol "Medical Valley" i denne population.

**Administration**

Tapentadol "Medical Valley" skal synkes hele og må ikke deles eller tygges, for at sikre, at depotmekanismen opretholdes. Tapentadol "Medical Valley" skal indtages med tilstrækkelig væske. Tapentadol "Medical Valley" kan indtages med eller uden mad.

Tapentadol-tablettens skal (matrix) kan muligvis ikke fordøjes fuldstændigt, og den kan derfor udskilles og ses i patientens afføring. Dette fund har dog ingen klinisk relevans, da det aktive stof i tabletten allerede vil være absorberet.

**4.3 Kontraindikationer**

Tapentadol "Medical Valley" er kontraindiceret

* overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* i situationer, hvor aktive stoffer med µ-opioid receptoragonistaktivitet er kontraindiceret, dvs. hos patienter med betydelig respirationsdepression (i uovervågede omgivelser eller i fraværet af genoplivningsudstyr), og patienter med akut eller svær bronkial astma eller hypercapni.
* hos patienter, som har eller menes at have paralytisk ileus.
* hos patienter med akut forgiftning af alkohol, hypnotika, centralt virkende analgetika eller psykotropisk aktive stoffer (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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 ved samtidig brug af beroligende lægemidler såsom benzodiazepiner eller beslægtede stoffer*

Samtidig brug af Tapentadol "Medical Valley" og sedativa såsom benzodiazepiner eller beslægtede stoffer kan resultere i sedation, respirationsdepression, koma og død. På grund af disse risici bør samtidig ordinering sedativa forbeholdes patienter, for hvem der ikke findes alternative behandlingsmuligheder. Hvis der træffes beslutning om at ordinere Tapentadol "Medical Valley" samtidig med sedativa, bør man overveje en reduktion af dosis for det ene eller begge lægemidler, og varigheden af den samtidige behandling bør være så kort som muligt.

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

*Respirationsdepression*

Ved høje doser eller hos patienter, der er følsomme over for µ-opioide receptoragonister kan Tapentadol "Medical Valley" forårsage respirationsdepression alt efter dosis. Derfor bør Tapentadol "Medical Valley" administreres med forsigtighed til patienter med nedsat luftvejsfunktion. Alternative ikke-µ-opioid receptoragonistanalgetika bør overvejes, og Tapentadol "Medical Valley" bør kun anvendes under nøje medicinsk overvågning ved den laveste effektive dosis hos sådanne patienter. Hvis der opstår respirationsdepression, skal den behandles som enhver anden µ-opioid receptoragonist-induceret respirationsdepression (se pkt. 4.9).

*Hovedskade og øget intrakranielt tryk*

Tapentadol "Medical Valley" bør ikke anvendes hos patienter, som kan være særligt følsomme for de intrakranielle virkninger af kuldioxidretention, såsom patienter med dokumenteret øget intrakranielt tryk, nedsat bevidsthed eller koma. Analgetika med µ-opioid receptoragonistaktivitet kan skjule det kliniske forløb hos patienter med hovedskade. Tapentadol "Medical Valley" bør anvendes med forsigtighed hos patienter med hovedskade og hjernetumorer.

*Krampeanfald*

Tapentadol "Medical Valley" er ikke blevet systematisk evalueret hos patienter med epileptiske lidelser, og sådanne patienter blev udelukket fra kliniske forsøg. Som andre analgetika med µ-opioid agonistaktivitet bør Tapentadol "Medical Valley" dog ordineres med forsigtighed hos patienter med en historie med epileptiske lidelser eller andre tilstande, der kan udsætte patienten for en risiko for krampeanfald. Endvidere kan tapentadol øge risikoen for krampeanfald hos patienter, der tager andre lægemidler, som sænker tærsklen for anfald (se pkt. 4.5).

*Nedsat nyrefunktion*

Tapentadol "Medical Valley" er ikke blevet undersøgt i kontrollerede effektivitetsforsøg hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, hvorfor anvendelse i denne population frarådes (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 forsøgspersoner med normal leverfunktion. Tapentadol "Medical Valley" bør anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2), især ved behandlingsopstart.

Tapentadol "Medical Valley" er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion, hvorfor anvendelse i denne population frarådes (se pkt. 4.2 og 5.2).

*Anvendelse ved sygdomme i bugspytkirtel/galdeveje*

Aktive stoffer med µ-opioid receptoragonistaktivitet kan forårsage spasmer i sphincter i Oddi. Tapentadol "Medical Valley" bør anvendes med forsigtighed hos patienter med galdevejssygdomme, inklusive akut pancreatitis.

*Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser*

Opioider kan forårsage søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser, herunder central søvnapnø (CSA) og søvnrelateret hypoxæmi. Brug af opioider øger risikoen for CSA alt efter dosis. Man bør overveje at reducere den samlede dosis opioid hos patienter med CSA.

*Blandede opioidagonister/-antagonister*

Der skal udvises forsigtighed ved en kombination af Tapentadol "Medical Valley" med blandede µ-opioidagonister/-antagonister (såsom pentazocin, nalbufin) eller partielle µ-opioid­agonister (såsom buprenorphin). Hos patienter, der fastholdes på buprenorphin til behandling af afhængighed af opioidafhængighed, bør alternative behandlingsmuligheder (som f.eks. midlertidig afbrydelse af buprenorphin) overvejes, hvis administration af fulde µ-agonister (som tapentadol) bliver nødvendig ved akutte smerter. Ved kombineret brug med buprenorphin er der rapporteret om, at der kræves højere dosis til rene µ-receptor­agonister, og patienten skal monitoreres nøje for bivirkninger såsom respirationsdepression sådanne omstændigheder.

**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 "Liconsa" og beroligende lægemidler såsom benzodiazepiner eller andre respiratoriske eller CNS-depressiva (andre opioider, hostestillende eller substitutionsbehandlinger, barbiturater, antipsykotika, H1-antihistaminer, alkohol) giver større risiko for sedation, respirationsdepression, koma og død på grund af additiv CNS-depressiv effekt. Hvis man påtænker en kombineret behandling af Tapentadol "Liconsa" og et respiratorisk eller CNS-depressivt middel, bør man overveje en reduktion af dosis for det ene eller begge lægemidler, og varigheden af den samtidige 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*

Der skal udvises forsigtighed ved en kombination af Tapentadol "Medical Valley" med blandede µ-opioidagonister/-antagonister (såsom pentazocin, nalbufin) eller partielle µ-opioid­agonister (såsom buprenorphin) (se også pkt. 4.4).

Tapentadol "Medical Valley" kan fremkalde kramper og øge potentialet for, at selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI'er), serotonin-noradrenalingenoptagelseshæmmere (SNRI'er), tricykliske antidepressiva, antipsykotika og andre lægemidler, der sænker tærsklen for anfald, kan forårsage kramper.

Tilfælde af serotoninsyndrom er rapporteret, tidsmæssigt sammenfaldende med terapeutisk brug af tapentadol i kombination med serotoninerge lægemidler såsom selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI'er), serotonin-noradrenalingenoptagelseshæmmere (SNRI'er) og tricykliske antidepressiva.

Serotoninsyndrom er sandsynligt, når et af følgende observeres:

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

Afvænning fra de serotoninerge lægemidler medfører normalt en hurtig forbedring. Behandling afhænger af symptomernes art og sværhedsgrad.

Den vigtigste eliminationsvej for tapentadol er konjugering med glucuronsyre medieret via uridin-diphosphattransferase (UGT), hovedsageligt isoformerne UGT1A6, UGT1A9 og UGT2B7-. Således kan samtidig administration med stærke hæmmere 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 skal der udvises forsigtighed, hvis samtidig administration af stærke enzyminducerende lægemidler (f.eks. rifampicin, phenobarbital, perikon (hypericum perforatum)) starter eller stopper, da dette kan føre til henholdsvis nedsat effekt eller risiko for bivirkninger.

Behandling med Tapentadol "Medical Valley" bør undgås hos patienter, som får monoaminoxidase (MAO)-hæmmere, eller som har taget dem inden for de sidste 14 dage på grund af potentielle additive effekter på synaptiske noradrenalinkoncentrationer, som kan resultere i uønskede kardiovaskulære hændelser såsom hypertensiv krise (se pkt. 4.4)

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

*Graviditet*

Der er en meget begrænset mængde data fra brugen hos gravide kvinder.

Dyreforsøg har ikke vist teratogene virkninger. Der forekom dog sen udvikling og embryotoksicitet i doser der resulterede i overeksponering (µ-opioid-relaterede CNS-effekter relateret til dosering over det terapeutiske område). Effekter på den postnatale udvikling blev allerede observeret ved den maternelle NOAEL (se pkt. 5.3).

Tapentadol "Medical Valley" bør kun anvendes under graviditet, hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko for fosteret.

*Veer og fødsel*

Effekten af tapentadol på veer og fødsel hos mennesker er ukendt. Tapentadol "Medical Valley" anbefales ikke til kvinder under og umiddelbart før veer og fødsel. På grund af tapentadols µ-opioide receptoragonistaktivitet bør nyfødte spædbørn, hvis mødre har taget tapentadol, overvåges for respirationsdepression.

*Amning*

Der foreligger ingen oplysninger om udskillelse af tapentadol i menneskelig modermælk. Fra en undersøgelse med rotteunger, som diede hos moderdyr doseret med tapentadol, blev det konkluderet, at tapentadol udskilles via mælk (se pkt. 5.3). Derfor kan man ikke udelukke en risiko for det diende barn. Tapentadol "Medical Valley" bør ikke anvendes under amning.

*Fertilitet*

Der foreligger ingen humane data om virkningen af Tapentadol "Medical Valley" på fertiliteten. I en undersøgelse af fertilitet og tidlig embryonal udvikling blev der ikke observeret nogen virkninger på reproduktionsparametre hos han- eller hunrotter (se pkt. 5.3)

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

Mærkning

Tapentadol "Medical Valley" kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i væsentlig grad, på grund af det faktum, at det kan have en negativ indflydelse på centralnervesystemets funktioner (se pkt. 4.8). Dette skal især forventes i begyndelsen af behandlingen, ved enhver ændring af dosis samt i forbindelse med brug af alkohol eller beroligende midler (se pkt. 4.4). Patienter bør advares om, hvorvidt kørsel eller brug af maskiner er tilladt.

**4.8 Bivirkninger**

De bivirkninger, som patienterne oplevede i de placebokontrollerede forsøg udført med Tapentadol "Medical Valley", var overvejende af mild og moderat sværhedsgrad. De hyppigste bivirkninger var i mave-tarm-kanalen og centralnervesystemet (kvalme, svimmelhed, forstoppelse, hovedpine og somnolens).

Tabellen nedenfor viser bivirkninger, der blev identificeret fra kliniske forsøg udført med depotprodukter med tapentadol. De er angivet efter klasse og hyppighed. Hyppighed defineres som meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100, <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000, <1/100), sjælden (≥1/10.000, <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data).

|  |
| --- |
| **BIVIRKNINGER** |
| **Systemorgan-klasse** | **Hyppighed** |
| **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjældne** | **Ukendt** |
| **Immunsystemet**  |  |  | Lægemiddeloverfølsomhed\* |  |  |
| **Metabolisme og ernæring**  |  | Nedsat appetit | Faldende vægt |  |  |
| **Psykiske forstyrrelser**  |  | Angst, nedtrykthed, søvnforstyrrelser, nervøsitet, rastløshed | Desorientering, forvirringstilstand, ophidselse, perceptionsforstyrrelser, unormale drømme, eufori | Lægemiddelafhængighed, tankeforstyrrelser | Delirium\*\* |
| **Nervesystemet** | Svimmelhed, somnolens, hovedpine | Opmærksom-hedsforstyrrelse, tremor, ufrivillige muskelsammentrækninger | Nedsat bevidsthedsniveau, hukommelses-svækkelse, psykisk svækkelse, synkope, sedation, balanceforstyrrelse, dysartri, hypoæstesi, paræstesi | Kramper, nærsynkope, unormal koordination |  |
| **Øjne**  |  |  | Synsforstyrrelse |  |  |
| **Hjerte**  |  |  | Øget hjertefrekvens, Nedsat hjertefrekvens, hjertebanken |  |  |
| **Vaskulære sygdomme**  |  | Rødmen | Nedsat blodtryk |  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum**  |  | Dyspnø |  | Respirations-depression |  |
| **Mave-tarm-kanalen**  | Kvalme, forstoppelse | Opkastning, diarré, dyspepsi | Ubehag i maven | Svækket gastrisk tømning |  |
| **Hud og subkutane væv**  |  | Kløe, hyperhidrose, udslæt | Nældefeber |  |  |
| **Nyrer og urinveje**  |  |  | Besværet vandladning, pollakiuria |  |  |
| **Det reproduktive system og mammae**  |  |  | Seksuel dysfunktion |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**  |  | Asteni, træthed, en følelse af ændret kropstemperatur, tørre slimhinder, ødem | Medicinabstinenser, en følelse af at være unormal, irritabilitet | En følelse af at være beruset, fornemmelse af afslappethed |  |

*\* Efter markedsføring er der blevet rapporteret sjældne hændelser af angioødem, anafylaksi og anafylaktisk chok.*

*\*\* Efter markedsføring er der blevet observeret tilfælde af delirium hos patienter med yderligere risikofaktorer såsom cancer og fremskreden alder.*

Kliniske forsøg med tapentadol-depottabletter med patienteksponering i op til 1 år har vist få tegn på symptomer på abstinenser ved brat afbrydelse af behandling, og disse blev generelt klassificeret som milde, når de opstod. Ikke desto mindre bør læger være opmærksomme på symptomer på abstinenser (se pkt. 4.2) og behandle patienter i overensstemmelse hermed, hvis de opstår.

Det er velkendt, at risikoen for selvmordstanker og selvmord er højere hos patienter, der lider af kroniske smerter. Derudover er stoffer med en udtalt indflydelse på det monoaminerge system blevet forbundet med en øget risiko for suicidalitet hos patienter, der lider af depression, særligt i begyndelsen af behandlingen. For tapentadol giver data fra kliniske forsøg og rapporter efter markedsføring ikke evidens for 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 formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

*Symptomer*

Menneskelig erfaring med overdosering af tapentadol er meget begrænset. Prækliniske data tyder på, at symptomer, der ligner dem, der opstår ved andre centralt virkende analgetika med µ-opioid receptoragonistaktivitet, kan forventes ved forgiftning med tapentadol. Disse symptomer omfatter i princippet, under henvisning til klinisk brug, især myoser, opkastninger, kardiovaskulært kollaps, bevidsthedsforstyrrelser op til koma, kramper og respirationsdepression op til respirationsstop.

*Behandling*

Håndtering af en overdosering bør have fokus på behandling af symptomer på µ-opioid agonisme. Den primære opmærksomhed bør rettes mod at genetablere frie luftveje og indsætte assisteret eller kontrolleret ventilation, hvis der er mistanke om en overdosis af tapentadol.

Rene opioide receptorantagonister, såsom naloxon, er specifikke modgifte mod respirationsdepression som følge af en overdosering af opioid. Respirationsdepression efter en overdosering kan vare længere end varigheden af den opioide receptorantagonists virkning. Administration af en opioid receptorantagonist kan ikke fungere som en erstatning for kontinuerlig monitorering af luftveje, vejrtrækning og cirkulation efter en overdosering af opioid. Hvis reaktionen på opioide receptorantagonister er suboptimal eller kun kortvarig, bør en yderligere dosis antagonist (f.eks. naloxon) administreres som anvist af producenten af produktet.

Man kan overveje en gastrointestinal dekontaminering for at eliminere uabsorberet aktivt stof. Gastrointestinal dekontaminering med aktivt kul eller ved hjælp af maveskylning kan overvejes inden for 2 timer efter indtagelse. Før man forsøger en gastrointestinal dekontaminering, skal man sørge for at sikre luftvejene.

**4.10 Udlevering**

A§4 - kopieringspligtigt

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Analgetika; opioider; andre opioider.

ATC-kode: N 02 AX 06.

Tapentadol er et stærkt analgetikum med μ-agonistisk opioide egenskaber og hæmmer samtidig genoptagelsen af noradrenalin. Tapentadol udøver sin analgetiske virkning direkte uden en farmakologisk aktiv metabolit.

Indflydelse på det kardiovaskulære system: I et omfattende humant QT-forsøg blev der ikke påvist nogen effekt af flere terapeutiske og supraterapeutiske doser af tapentadol på QT-intervallet. På samme måde havde tapentadol ingen relevant effekt på andre EKG-parametre (hjertefrekvens, PR-interval, QRS-varighed, T-bølge- eller U-bølge-morfologi).

*Pædiatrisk population*

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med tapentadol-depottabletter i alle undergrupper af den pædiatriske population med svære kroniske smerter.

Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk brug.

*Data efter markedsføring*

Der er blevet gennemført to forsøg efter markedsføring for at adressere den praktiske brug af tapentadol.

Effekten af tapentadol-depottabletter er blevet bekræftet i et randomiseret, dobbeltblindet multicenterforsøg med parallelle grupper med patienter, der lider af lænderygsmerter med en neuropatisk komponent (KF5503/58). Reduktioner i den gennemsnitlige smerteintensitet var ens i tapentadol-behandlingsgruppen og gruppen behandlet med komparator, dvs. subjekterne fik en kombination af tapentadol-depottabletter og pregabalin-tabletter med øjeblikkelig frigivelse.

I et åbent, randomiseret multicenterforsøg med patienter med svære kroniske lændesmerter med en neuropatisk komponent (KF5503/60), blev tapentadol-depottabletter forbundet med signifikante reduktioner i den gennemsnitlige smerteintensitet.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

*Absorption*

Gennemsnitlig absolut biotilgængelighed efter administration af en enkeltdosis (fastende) tapentadol er ca. 32 % på grund af omfattende første passage-metabolisme. De højeste serumkoncentrationer af tapentadol observeres mellem 3 og 6 timer efter administration af depottabletter.

Dosisproportionale stigninger for AUC (den mest relevante eksponeringsparameter for depotformuleringer) er blevet observeret efter administration af depottabletter over det terapeutiske dosisområde.

Et flerdosisforsøg med dosering to gange dagligt med 86 mg og 172 mg tapentadol administreret som depottabletter viste et akkumuleringsforhold på ca. 1,5 for det aktive moderstof, som primært bestemmes af doseringsintervallet og den tilsyneladende halveringstid for tapentadol.

*Fødevareeffekt*

AUC og Cmax steg med henholdsvis 8 % og 18 %, når depottabletter blev administreret efter et morgenmåltid med højt fedt- og kalorieindhold. Dette blev vurderet til at være uden klinisk relevans, da det falder ind under den normale inter-individuelle variabilitet af tapentadols farmakokinetiske parametre. Tapentadol "Medical Valley" kan gives med eller uden mad.

*Fordeling*

Tapentadol fordeles bredt i hele kroppen. Efter intravenøs administration er distributionsvolumenet (Vz) for tapentadol 540 +/- 98 l. Serumproteinbindingen er lav og udgør ca. 20 %.

*Metabolisme*

Hos mennesker er tapentadols metabolisme omfattende. Cirka 97 % af moderstoffet metaboliseres. Tapentadol metaboliseres især ved konjugering med glucuronsyre for at producere glucuronider. Efter oral administration udskilles ca. 70 % af dosis i urinen som konjugerede former (55 % glucuronid og 15 % sulfat af tapentadol). Uridindifosfatglukuronyltransferase (UGT) er det primære enzym, der er involveret i glukuronideringen (hovedsageligt UGT1A6-, UGT1A9- og UGT2B7-isoformer). I alt 3 % af det aktive stof udskilles i urinen som uomdannet aktivt stof. Tapentadol metaboliseres yderligere til N-desmethyltapentadol (13 %) af CYP2C9 og CYP2C19 og til hydroxytapentadol (2 %) af CYP2D6, som metaboliseres yderligere ved konjugering. Derfor er metabolismen af det aktive stof medieret af cytochrom P450-systemet af mindre betydning end fase 2-konjugeringen.

Ingen af metabolitterne bidrager til den analgetiske aktivitet.

*Elimination*

Tapentadol og dets metabolitter udskilles næsten udelukkende (99 %) via nyrerne. Den terminale halveringstid er i gennemsnit 5-6 timer efter oral administration. Den totale clearance er 1530 +/- 177 ml/min.

*Særlige populationer*

*Ældre patienter*

Den gennemsnitlige eksponering (AUC) for tapentadol var ens i et forsøg med ældre forsøgspersoner (65-78 år) sammenlignet med unge voksne (19-43 år), med en 16 % lavere gennemsnitlig Cmax observeret hos den ældre forsøgsperson gruppe sammenlignet med unge voksne forsøgspersoner.

*Nedsat nyrefunktion*

AUC og Cmax for tapentadol var sammenlignelige hos forsøgspersoner med varierende grader af nyrefunktion (fra normal til alvorligt svækket). Derimod blev der observeret en øget eksponering (AUC) for tapentadol-O-glucuronid i takt med en stigende grad af nedsat nyrefunktion. Hos forsøgspersoner med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion er AUC for tapentadol-O-glucuronid henholdsvis 1,5, 2,5 og 5,5 gange højere sammenlignet med normal nyrefunktion.

*Nedsat leverfunktion*

Administration af tapentadol resulterede i højere eksponeringer og serumniveauer for tapentadol hos forsøgspersoner med nedsat leverfunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion. Forholdet mellem tapentadols farmakokinetiske parametre for 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 t1/2. Hastigheden for dannelse af tapentadol-O-glucuronid var lavere hos forsøgspersoner med nedsat leverfunktion.

*Farmakokinetiske interaktioner*

Tapentadol metaboliseres hovedsageligt ved fase 2-glukuronidering, og kun en lille mængde metaboliseres via fase 1-oxidative veje.

Da glukuronidering er et system med høj kapacitet/lav affinitet, som ikke er let mættet selv ved sygdom, og da terapeutiske koncentrationer af aktive stoffer generelt ligger et godt stykke under de koncentrationer, der er nødvendige for potentiel hæmning af glukuronidering, er det usandsynligt, at klinisk relevante interaktioner forårsaget af fase 2-metabolisme vil forekomme. I en række forsøg med lægemiddelinteraktion med brug af paracetamol, naproxen, acetylsalicylsyre og probenecid blev en mulig indflydelse af disse aktive stoffer på glucuronidering af tapentadol undersøgt. Forsøgene med naproxen (500 mg to gange dagligt i 2 dage) og probenecid (500 mg to gange dagligt i 2 dage) som aktive stoffer viste stigninger i AUC for tapentadol med henholdsvis 17 % og 57 %. Samlet set blev der ikke observeret nogen klinisk relevant indflydelse på tapentadols serumkoncentration i disse forsøg.

Endvidere blev interaktionsforsøg med tapentadol med samtidig brug af metoclopramid og omeprazol udført for at undersøge en mulig indflydelse fra disse aktive stoffer på absorptionen af tapentadol. Disse forsøg viste heller ingen klinisk relevant indflydelse på tapentadols serumkoncentration.

In vitro-undersøgelser viste, at tapentadol ikke har potentiale til hverken at hæmme eller inducere cytokrom P450-enzymer. Det er derfor usandsynligt, at klinisk relevante interaktioner medieret af cytokrom P450-systemet vil forekomme.

Tapentadols plasmaproteinbinding er lav (ca. 20 %). Derfor er sandsynligheden for farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner ved fortrængning fra proteinbindingsstedet lav.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Tapentadol var ikke genotoksisk i bakterier i Ames-testen. Tvetydige fund blev observeret i en *in vitro*-test af kromosomafvigelser, men da testen blev gentaget, var resultaterne klart negative. Tapentadol var ikke genotoksisk *in vivo* ved brug af de to endepunkter for kromosomafvigelse og ikke-planlagt DNA-syntese, når det blev testet op til den maksimalt tolererede dosis. Langtidsforsøg på dyr identificerede ikke en potentiel karcinogen risiko, der er relevant for mennesker.

Tapentadol havde ingen indflydelse på frugtbarheden hos han- eller hunrotter, men *in utero*-overlevelsen ved den høje dosis var reduceret. Det vides ikke, om dette blev medieret via hannen eller hunnen. Tapentadol viste ingen teratogen virkning på rotter og kaniner efter intravenøs og subkutan eksponering. Dog blev der observeret forsinket udvikling og embryotoksicitet efter administration af doser, der resulterede i overdreven farmakologi µ -opioid-relaterede CNS-effekter relateret til dosering over det terapeutiske område). Efter intravenøs dosering hos rotter sås en reduceret *in utero-*overlevelse. Hos rotter forårsagede tapentadol øget dødelighed hos F1-ungerne, der blev direkte eksponeret via mælk mellem dag 1 og 4 postpartum, allerede ved doser, der ikke fremkaldte maternel toksicitet. Der var ingen indflydelse på de neurologiske adfærdsparametre.

Udskillelse i modermælk blev undersøgt hos rotteunger, som havde diet hos moderdyr doseret med tapentadol. Ungernes eksponering for tapentadol og tapentadol O-glucuronid afhang af dosen. Det blev konkluderet, at tapentadol udskilles via mælk.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tablettens kerne, alle styrker:

Povidon

Mikrokrystallinsk cellulose

Hypromellose

Kolloid vandfri silica

Magnesiumstearat

Tabletovertræk 25 mg og 250 mg:

Hypromellose (E464)

Polydextrose (E1200)

Titaniumdioxid (E171)

Maltodextrin

Mellemkædede triglycerider

Gul jernoxid (E172)

Sort jernoxid (E172)

Rød jernoxid (E172)

Tabletovertræk 50 mg:

Hypromellose (E464)

Polydextrose (E1200)

Titaniumdioxid (E171)

Maltodextrin

Mellemkædede triglycerider

Tabletovertræk 100 mg:

Hypromellose (E464)

Polydextrose (E1200)

Titaniumdioxid (E171)

Maltodextrin

Mellemkædede triglycerider

Gul jernoxid (E172)

Tabletovertræk 150 mg og 200 mg:

Hypromellose (E464)

Polydextrose (E1200)

Titaniumdioxid (E171)

Maltodextrin

Mellemkædede triglycerider

Gul jernoxid (E172)

Rød jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant

**6.3 Opbevaringstid**

3 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC-/PVdC-/PVC/-/Alu-blister indeholdende 7, 28, 30, 40, 60 og 100 depottabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28,

236 32 Höllviken

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

25 mg: 66015

50 mg: 66016

100 mg: 66017

150 mg: 66018

200 mg: 66019

250 mg: 66020

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

19. juli 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

6. marts 2024