

 3. september 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Tapentadol "Zentiva", depottabletter**

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

33597

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tapentadol "Zentiva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Tapentadol "Zentiva" 25 mg depottabletter

Hver depottablet indeholder tapentadolphosphat svarende til 25 mg tapentadol.

Tapentadol "Zentiva" 50 mg depottabletter

Hver depottablet indeholder tapentadolphosphat svarende til 50 mg tapentadol.

Tapentadol "Zentiva" 100 mg depottabletter

Hver depottablet indeholder tapentadolphosphat svarende til 100 mg tapentadol.

Tapentadol "Zentiva" 150 mg depottabletter

Hver depottablet indeholder tapentadolphosphat svarende til 150 mg tapentadol.

Tapentadol "Zentiva" 200 mg depottabletter

Hver depottablet indeholder tapentadolphosphat svarende til 200 mg tapentadol.

Tapentadol "Zentiva" 250 mg depottabletter

Hver depottablet indeholder tapentadolphosphat svarende til 250 mg tapentadol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Depottabletter

Tapentadol "Zentiva" 25 mg

Brunlige, aflange, bikonvekse depottabletter (6 mm × 12 mm) med delekærv på begge sider. Tabletten kan deles i to lige store doser.

Tapentadol "Zentiva" 50 mg

Hvide, aflange, bikonvekse depottabletter (6 mm × 13 mm) med delekærv på begge sider. Tabletten kan deles i to lige store doser.

Tapentadol "Zentiva" 100 mg

Gullige, aflange, bikonvekse depottabletter (7 mm × 14 mm) med delekærv på begge sider. Tabletten kan deles i to lige store doser.

Tapentadol "Zentiva" 150 mg

Lyse rødlige, aflange, bikonvekse depottabletter (7 mm × 15 mm) med delekærv på begge sider. Tabletten kan deles i to lige store doser.

Tapentadol "Zentiva" 200 mg

Gule, aflange, bikonvekse depottabletter (8 mm × 16 mm) med delekærv på begge sider. Tabletten kan deles i to lige store doser.

Tapentadol "Zentiva" 250 mg

Rødbrune, aflange, bikonvekse depottabletter (9 mm × 18 mm) med delekærv på begge sider. Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Tapentadol "Zentiva" er indiceret til lindring af svære, kroniske smerter hos voksne, som kun kan behandles tilstrækkeligt med opioide analgetika.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

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

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

*Initiering af behandling*

*Initiering af behandling hos patienter, der ikke tager opioide analgetika:*

Patienterne bør starte behandlingen med enkeltdoser på 50 mg Tapentadol "Zentiva", der skal tages to gange dagligt.

*Initiering af behandling hos patienter, der er i behandling med opioide analgetika:*

Ved skift fra opioider til Tapentadol "Zentiva" skal der ved valg af initialdosis tages højde for det tidligere lægemiddels egenskaber, anvendelse og den gennemsnitlige døgndosis. Der kan være behov for højere initialdoser af Tapentadol "Zentiva" hos patienter, der allerede tager opioider, end hos patienter, der ikke har taget opioider, før de begynder på behandlingen med Tapentadol "Zentiva".

*Titrering og vedligeholdelse*

Efter initiering af behandlingen skal dosis titreres individuelt til et niveau, der giver tilstrækkelig analgesi med et minimum af bivirkninger. Patienten skal følges tæt af den behandlende læge.

Erfaring fra kliniske studier har vist, at de fleste patienter opnåede tilstrækkelig smertekontrol med et titreringsforløb, hvor dosis blev øget hver 3. dag med 50 mg tapentadol depottablet to gange dagligt. Styrken på 25 mg kan også anvendes til dosisjustering for at imødekomme individuelle patientbehov.

Totale døgndoser over 500 mg tapentadol som depottabletter er endnu ikke blevet undersøgt og bør derfor ikke anvendes.

*Seponering af behandlingen*

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

Særlige populationer

*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 som depottabletter hos patienter med svært 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 "Zentiva" bør anvendes med forsigtighed til patienter med moderat nedsat leverfunktion.Behandling af denne patientpopulation bør indledes med den lavest tilgængelige styrke, dvs. Tapentadol "Zentiva" 25 mg, som højst må tages en gang i døgnet. Ved start af behandlingen bør der ikke anvendes højere doser end 50 mg tapentadol som depottabletter en gang i døgnet. Den videre behandling bør afspejle vedligeholdelse af analgesi med acceptabel tolerabilitet (se pkt. 4.4 og 5.2).

Tapentadol som depottabletter 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 (≥ 65 år)*

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. 4.2 og 5.2).

*Pædiatrisk population*

Sikkerhed og virkning af Tapentadol "Zentiva" hos børn og unge under 18 år er endnu ikke blevet fastlagt. Derfor bør Tapentadol "Zentiva" ikke anvendes i denne population.

Administration

Tapentadol "Zentiva" er til oral anvendelse.

Depottabletten må ikke knuses eller tygges for at sikre, at egenskaberne ved depot­tabletterne bevares. Tapentadol "Zentiva" bør tages med rigelig væske.

Tapentadol "Zentiva" kan tages med eller uden mad.

Tablettens skal (matrix) kan passere mave-tarm-systemet uden at blive fuldstændig fordøjet og vil derfor kunne ses i patientens afføring. Dette har ingen klinisk relevans, da det aktive stof i tabletten allerede er blevet absorberet.

**4.3 Kontraindikationer**

* 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 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.
* Patienter der har eller er mistænkt for at have paralytisk ileus.
* Patienter med akut intoksikation med alkohol, hypnotika, analgetika med central virkning eller psykotrope aktive stoffer (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 skal 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 sedative lægemidler herunder benzodiazepiner eller lignende lægemidler*

Samtidig brug af Tapentadol "Zentiva" og sedative lægemidler, herunder benzodiazepiner eller lignende lægemidler, kan føre til sedation, respirationsdepression, koma og død. På grund af disse risici bør samtidig ordinering af sedative lægemidler forbeholdes patienter, som ikke har alternative behandlingsmuligheder. Hvis det besluttes at ordinere Tapentadol "Zentiva" samtidig med sedative lægemidler, bør en reduktion af dosen 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 "Zentiva" kan give dosisrelateret respirationsdepression i høje doser eller hos patienter, der er særlig følsomme over for µ-opioidreceptoragonister. Derfor skal Tapentadol "Zentiva" anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat åndedrætsfunktion. Andre former for analgetika end µ-opioidreceptoragonister bør overvejes, og Tapentadol "Zentiva" 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-opioidreceptoragonist (se pkt. 4.9).

*Kranietraume og forhøjet intrakranielt tryk*

Tapentadol "Zentiva" må ikke anvendes til patienter, som kan være særligt følsomme over for de intrakranielle virkninger af CO2-retention såsom patienter med tegn på øget intrakranielt tryk, nedsat bevidsthedsniveau eller koma. Analgetika med agonistisk virkning på µ-opioidreceptorer kan skjule det kliniske forløb hos patienter med kranietraumer. Tapentadol "Zentiva" bør anvendes med forsigtighed til patienter med kranietraumer og hjernetumorer.

*Krampeanfald*

Tapentadol som depottabletter 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 "Zentiva" ikke anvendes til patienter med krampeanfald i anamnesen eller lidelser, der indebærer en risiko for krampeanfald. Desuden kan tapentadol øge risikoen for krampeanfald hos patienter, der tager andre lægemidler, som sænker krampetærsklen (se pkt. 4.5).

*Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke udført kontrollerede effektundersøgelser med tapentadol som depottabletter hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, og præparatet 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 "Zentiva" bør anvendes med forsigtighed til patienter med moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2), særligt ved initiering af behandling.

Tapentadol som depottabletter er ikke undersøgt hos patienter med svært 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-opioidreceptoragonistisk virkning kan give spasmer i sphincter Oddi. Tapentadol "Zentiva" bør anvendes med forsigtighed til patienter med sygdom i galdevejene, herunder akut pankreatitis.

*Søvnrelaterede vejrtrækningsforstyrrelser*

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

*Blandede opioidagonister/-antagonister*

Der bør udvises forsigtighed ved kombination af Tapentadol "Zentiva" med 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 fulde µ-agonister (som tapentadol) ved akutte smerter. Der er rapporteret om behov for øget dosering af fulde µ-receptoragonister efter kombination med buprenorphin, og patienten skal monitoreres nøje for bivirkninger såsom respirationsdepression under sådanne omstændigheder.

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

*Centralt virkende lægemidler/CNS (centralnervesystem) -undertrykkende lægemidler, herunder alkohol og CNS-undertrykkende narkotiske stoffer*

Samtidig brug af Tapentadol "Zentiva" med sedativa såsom benzodiazepiner eller andre respiratorisk- eller CNS-hæmmende lægemidler (andre opioider, antitussive midler eller substitutionsbehandlinger, barbiturater, antipsykotika, H1-antihistaminer, alkohol) øger risikoen for sedation, respirationsdepression, koma og død på grund af den additive CNS-hæmmende virkning. Når en kombinationsbehandling med Tapentadol "Zentiva" og et respiratorisk- 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*

Der bør udvises forsigtighed ved kombination af Tapentadol "Zentiva" med blandede µ-opioidagonister/‑antagonister (f.eks. pentazocin, nalbuphin) eller partielle µ-opioidagonister (f.eks. buprenorphin) (se også pkt. 4.4).

Tapentadol "Zentiva" kan forårsage krampeanfald og øge potentialet for selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI), serotonin-noradrenalingenoptagshæmmere (SNRI), tricykliske antidepressiva, antipsykotika og andre lægemidler, der sænker krampetærsklen til at forårsage kramper.

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

Serotoninsyndrom er sandsynligt, når et 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 uridin diphosphat transferase (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 der samtidig startes eller stoppes indtagning af stærkt enzyminducerende stoffer (f.eks. rifampicin, phenobarbital, perikon (*hypericum perforatum*)), da det kan forårsage henholdsvis nedsat effekt eller risiko for bivirkninger.

Behandling med Tapentadol "Zentiva" bør undgås hos patienter, som får monoamino­oxidase­(MAO) 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, såsom en hypertensiv krise.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

*Graviditet*

Der er meget begrænset mængde data fra anvendelse til gravide kvinder.

Dyreforsøg har ikke vist teratogene virkninger. Forsinket udvikling og embryotoksicitet blev dog observeret ved doser, der resulterede i overdreven farmakologi (µ-opioid-relaterede CNS-effekter relateret til dosering over det terapeutiske interval). Virkninger på den postnatale udvikling blev allerede observeret i moderens NOAEL (No Observable Adverse Effect Level) (se pkt. 5.3).

Tapentadol "Zentiva" 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 opioid-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 "Zentiva" bør ikke anvendes til kvinder under og umiddelbart før fødselsveer og fødsel. På grund af tapentadols µ-opioidreceptoragonistiske virkning skal nyfødte børn, hvis mødre 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 "Zentiva" må ikke anvendes under amning.

*Fertilitet*

Der foreligger ingen tilgængelige humane data for Tapentadol "Zentiva"s påvirkning af fertiliteten. I et studie om 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 "Zentiva" 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 som depottabletter var overvejende milde eller moderate. Bivirkninger forekom hyppigst i mave-tarm-kanalen og centralnervesystemet (kvalme, svimmelhed, forstoppelse, hovedpine og døsighed).

I tabellen nedenfor angives bivirkninger, der er påvist i kliniske studier med tapentadol som depottabletter og fra 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).

|  |
| --- |
| **BIVIRKNINGER** |
| **Systemorgan­klasse** | **Hyppighed** |
| **Meget almindelige** | **Almindelige** | **Ikke almindelige** | **Sjældne** | **Ikke kendte** |
| **Immunsystemet** |  |  | Overfølsomhed over for lægemidlet\* |  |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Nedsat appetit | Vægttab |  |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | Angst, depression, søvn­forstyrrelser, nervøsitet, rastløshed | Desorientering, konfusion, agitation, nedsat opfattelsesevne, unormalt drømmemønster, eufori | Lægemiddel­afhængig­hed, tanke­forstyrrelser | Delirium\*\* |
| **Nerve­systemet** | Svimmelhed, døsighed, hovedpine | Opmærksom­hedsforstyrrel­ser, tremor, ufrivillige muskelsammen­træk­ninger | Nedsat bevidsthedsniveau, hukommelsessvigt, psykisk funktionsnedsættelse, synkope, sedation, balance­forstyrrelser, dysartri, hypoæstesi, paræstesi | Kramper, præsynkope, koordinations­problemer |  |
| **Øjne** |  |  | Synsforstyrrelser |  |  |
| **Hjerte** |  |  | Øget hjertefrekvens, nedsat hjertefrekvens, palpitationer |  |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  | Rødmen | Blodtryksfald |  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  | Dyspnø |  | Respira­tions­depression |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Kvalme, obstipation | Opkastning, diarré, dyspepsi | Abdominalgener | Nedsat ventrikel­tømning |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | Pruritus, hyperhidrose, udslæt | Urticaria |  |  |
| **Nyrer og urinveje** |  |  | Igangsætningsbesvær ved vandladning, pollakisuri |  |  |
| **Det reproduktive system og mammae** |  |  | Seksuel dysfunktion |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations­stedet** |  | Asteni, træthed, fornemmelse af ændret krops-temperatur, tørre slimhinder, ødem | Medicinabstinens-syndrom, utilpashed, irritabilitet | Fornemmelse af beruselse, fornemmelse af afslappethed |  |
| *\* Efter markedsføring er der rapporteret sjældne tilfælde af angioødem, anafylaksi og anafylaktisk shock.**\*\* 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 for tapentadol som depottabletter i op til 1 år, 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 selvmordstanker/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 formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: 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 op til koma, krampeanfald 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 opioidreceptorantagonister såsom naloxon fungerer som specifikke antidoter mod respirations­depression, der skyldes overdosering med opioider. Respirationsdepression efter en overdosis kan vare længere end virkningen af opioidreceptorantagonisten. Administration af en opioidreceptorantagonist kan dog 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 opioidreceptor antagonister bør der suppleres med endnu en dosis antagonist (f.eks. naloxon) 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 tarmudskylning 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 opioidegenskaber og hæmmer samtidig genoptagelsen af noradrenalin. Tapentadol har en direkte analgetisk virkning uden omdannelse til en farmakologisk aktiv metabolit.

Tapentadol viste effekt i prækliniske modeller med nociceptive, neuropatiske, viscerale og inflammatoriske smerter; Effekten er verificeret i kliniske forsøg med tapentadol depottabletter anvendt ved ikke-maligne nociceptive og neuropatiske kroniske smertetilstande samt kroniske tumorrelaterede smerter. Studierne med smerter på grund af osteoarthritis og kroniske lændesmerter viste at analgesien af tapentadol svarede til den virkning, der sås ved sammenligning med et stærkt opioid. I studiet med smertefuld diabetisk perifer neuropati adskilte tapentadol sig fra placebo, som blev brugt som komparator.

*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).

*Post-marketing data*

Der er udført to post-marketing studier for at beskrive den praktiske brug af tapentadol.

Virkningen af tapentadol depotformulering er verificeret i et multicenter, randomiseret, dobbelt-blindt parallel-gruppestudie med patienter med lændesmerter med en neuropatisk komponent (KF5503/58). Reduktion af den gennemsnitlige smerteintensitet var den samme i gruppen behandlet med tapentadol og gruppen behandlet med komparator. Sidstnævnte fik en kombination af tapentadol depotformulering og pregabalin tabletter med øjeblikkelig frigivelse.

I et *open-label*, multicenter, randomiseret studie med patienter med svære, kroniske lændesmerter med en neuropatisk komponent (KF5503/60), viste tapentadol depotformulering en signifikant reduktion i den gennemsnitlige smerteintensitet.

*Pædiatrisk population*

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med referencelægemidlet, som indeholder tapentadol, i alle undergrupper af den pædiatriske population med svære, kroniske smerter (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

*Absorption*

Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed for tapentadol depottabletter efter en enkeltdosis (fastende) er ca. 32 % på grund af omfattende førstepassage-metabolisme. Tapentadols maksimale serumkoncentration blev observeret 3-6 timer efter administration af depot­tabletterne.

Der blev observeret dosisproportionelle stigninger i AUC efter administration af depottabletterne i hele det terapeutiske dosisinterval.

Et studie med gentagne doser og dosering to gange dagligt med 86 mg og 172 mg tapentadol administreret som depottabletter, viste en akkumuleringsratio på ca. 1,5 for den aktive substans, hvilket primært bestemmes ud fra dosisintervallet og tapentadols tilsyneladende halveringstid. Tapentadols serumkoncentrationer når *steady state* på anden dag i behandlingen.

*Fødepåvirkning*

AUC og Cmax blev forøget med henholdsvis 8 % og 18 % ved administration af depottabletter efter et højt fedt- og kalorieholdigt morgenmåltid. Dette skønnedes at være uden klinisk relevans, da det falder inden for normal inter-individuel variation for tapentadols farmakokinetiske parametre. Tapentadol "Zentiva" kan tages med eller uden mad.

*Fordeling*

Der er omfattende fordeling af tapentadol i kroppen. Efter intravenøs administration er tapentadols fordelingsvolumen (Vz) 540 ± 98 l. Serumproteinbindingen er lav og udgør ca. 20 %.

*Biotransformation*

Metabolismen af tapentadol er omfattende hos mennesker. Ca. 97 % af moderstoffet metaboliseres. Tapentadol metaboliseres især ved konjugering med glucuronsyre, så der dannes glucuronider. Efter oral administration udskilles ca. 70 % af dosis i urinen som konjugater (55 % glucuronid og 15 % sulfat af tapentadol). UDP-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 1.530 ± 177 ml/min. Terminal halveringstid er i gennemsnit 5-6 timer efter oral administration.

*Særlige populationer*

*Ældre patienter*

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

*Nedsat nyrefunktion*

Tapentadol udviste sammenlignelige værdier for AUC og Cmax hos forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion af forskellig grader (fra normal til svært nedsat funktion). I modsætning hertil blev der observeret tiltagende eksponering (AUC) for tapentadol-O-glucuronid med stigende grad af nedsat nyrefunktion. 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 af tapentadol 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 blev disse aktive stoffers potentielle påvirkning af tapentadols glucuronidering undersøgt. 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 interaktioner i form af fortrængning 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. Langtidsdyreforsøg viste ikke potentielle karcinogene 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 forsinket udvikling og embryotoksicitet efter administration af doser, der førte til overdreven farmakologi (µ-opioid-relaterede CNS-effekter relateret til dosering over 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 mellem 1-4 dage efter fødslen allerede ved doser der ikke fremprovokerede maternal toksicitet. 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. Det blev konkluderet, at tapentadol udskilles i mælken.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Cellulose, mikrokrystallinsk (E460)

Hypromellose (E464)

Silica, kolloid vandfri (E551)

Magnesiumstearat

Tabletovertræk

Hypromellose (E464)

Glycerol (E422)

Talcum (E553b)

Cellulose, mikrokrystallinsk (E460)

Titandioxid (E171)

Jernoxid, rød (E172) (kun styrkerne 25, 100, 150, 200 og 250 mg)

Jernoxid, gul (E172) (kun styrkerne 25, 100 og 200 mg)

Jernoxid, sort (E172) (kun styrkerne 25, 100, 150, 200 og 250 mg)

**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**

Børnesikret aluminium PVC/PE/PVDC perforeret enkeltdosisblister.

Tapentadol "Zentiva" 25 mg

20×1, 30×1, 40×1, 50×1, 54×1, 60×1 eller 100×1 depottabletter.

Tapentadol "Zentiva" 50, 100, 150, 200, 250 mg

20×1, 24×1, 30×1, 50×1, 54×1, 60×1 eller 100×1 depottabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prag 10

Tjekkiet

**Repræsentant**

Zentiva Denmark ApS

Høffdingsvej 34

2500 Valby

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

25 mg: 70141

50 mg: 70143

100 mg: 70144

150 mg: 70145

200 mg: 70146

250 mg: 70147

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

3. september 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-