

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tapentadol Medical Valley 25 mg depottablett
Tapentadol Medical Valley 50 mg depottablett
Tapentadol Medical Valley 100 mg depottablett
Tapentadol Medical Valley 150 mg depottablett
Tapentadol Medical Valley 200 mg depottablett
Tapentadol Medical Valley 250 mg depottablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver depottablett inneholder tapentadoltartrat tilsvarende 25 mg tapentadol.
Hver depottablett inneholder tapentadoltartrat tilsvarende 50 mg tapentadol.
Hver depottablett inneholder tapentadoltartrat tilsvarende 100 mg tapentadol.
Hver depottablett inneholder tapentadoltartrat tilsvarende 150 mg tapentadol.
Hver depottablett inneholder tapentadoltartrat tilsvarende 200 mg tapentadol.
Hver depottablett inneholder tapentadoltartrat tilsvarende 250 mg tapentadol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett

[25 mg]: Lys beige, rund og bikonveks depottablett med en diameter på omtrent 8 mm.

[50 mg]: Hvit til offwhite, rund og bikonveks depottablett med en diameter på omtrent 12 mm.

[100 mg]: Lys gul, avlang og bikonveks depottablett med en lengde på omtrent 16 mm og en bredde på rundt 7 mm.

[150 mg]: Lys rosa, avlang og bikonveks depottablett med en lengde på omtrent 18 mm og en bredde på rundt 7,5 mm.

[200 mg]: Lys okergul, avlang og bikonveks depottablett med en lengde på omtrent 18 mm og en bredde på rundt 7,5 mm.

[250 mg]: Rødbrun, avlang og bikonveks depottablett med en lengde på omtrent 21 mm og en bredde på rundt 7,5 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Tapentadol Medical Valley er indisert for behandling av

- sterke, kroniske smerter hos voksne som bare kan behandles adekvat med opioidanalgetika.
- sterke, kroniske smerter hos barn over 6 år og ungdom som bare kan behandles adekvat med opioidanalgetika.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Doseringen bør tilpasses individuelt etter graden av smertene som behandles, tidligere behandlingserfaring og muligheten til å følge opp pasienten.

Tapentadol Medical Valley skal tas to ganger daglig, ca. hver 12. time.

Voksne

Behandlingsstart

Behandlingsstart hos pasienter som ikke bruker opioidanalgetika
Pasienter bør starte behandlingen med tapentadol depottabletter i enkeltdoser på 50 mg to ganger daglig.

Behandlingsstart hos pasienter som allerede bruker opioidanalgetika

Ved bytte fra opioider til Tapentadol Medical Valley og valg av startdose, bør det tas hensyn til type av tidligere legemiddel, administrasjon og gjennomsnittlig døgndose. Dette kan kreve høyere startdoser av Tapentadol Medical Valley hos pasienter som allerede bruker opioider sammenlignet med de som ikke har brukt opioider før behandlingsstart med Tapentadol Medical Valley.

Titring og vedlikehold

Etter behandlingsstart bør dosen titreres individuelt til et nivå som gir adekvat analgesi og begrenser bivirkninger, under tett oppfølging hos forskrivende lege.
Erfaring fra kliniske studier har vist at et titreringsregime med tapentadol depottabletter og økninger på 50 mg to ganger daglig hver 3. dag var egnet for å oppnå adekvat smertekontroll hos de fleste pasienter. 25 mg tapentadol depottabletter kan også brukes til individuell dosejustering.
Totale døgndoser av Tapentadol Medical Valley over 500 mg tapentadol er hittil ikke undersøkt og er derfor ikke anbefalt.

Seponering av behandling

Abstinenssymptomer kan oppstå etter brå seponering av behandling med tapentadol (se pkt. 4.8). Når en pasient ikke lenger trenger behandling med tapentadol, er det tilrådelig å trappe ned dosen gradvis for å unngå abstinenssymptomer.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).
Tapentadol Medical Valley er ikke undersøkt i kontrollerte effektstudier hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og bruk hos denne populasjonen er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).
Tapentadol Medical Valley bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Behandling bør hos disse pasientene startes med lavest tilgjengelig styrke, dvs. 25 mg tapentadol depottabletter og ikke gis oftere enn hver 24. time. Ved behandlingsstart anbefales ikke høyere daglig dose enn 50 mg tapentadol som depottabletter. Videre behandling bør gjenspeile vedlikehold av analgesi med akseptabel tolerabilitet (se pkt. 4.4 og 5.2).
Tapentadol Medical Valley er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, og bruk hos denne populasjonen er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Eldre pasienter (65 år eller eldre)

Dosejustering er vanligvis ikke nødvendig hos eldre pasienter. Da det er mer sannsynlig at eldre pasienter har nedsatt nyre- og leverfunksjon, bør det imidlertid utvises forsiktighet ved dosevalg som anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Doseanbefaling for barn avhenger av alder og kroppsvekt.

Behandlingsstart

Behandlingsstart hos pasienter som på tidspunktet for oppstart ikke tar opioidanalgetika.

Hos barn og ungdom fra 6 år til under 18 år er anbefalt startdose 1,5 mg per kg kroppsvekt, gitt hver 12. time. Startdosen skal ellers ikke overskride 50 mg. Av de tilgjengelige tablettstyrkene er enten 25 mg eller 50 mg å betrakte som startdoser.

Behandlingsstart hos pasienter som allerede bruker opioidanalgetika

Ved bytte fra opioider til Tapentadol Medical Valley og valg av startdose, bør det tas hensyn til type av tidligere legemiddel, administrasjon og gjennomsnittlig døgndose. Dette kan kreve høyere startdoser av Tapentadol Medical Valley hos pasienter som allerede bruker opioider sammenlignet med de som ikke har brukt opioider før behandlingsstart med Tapentadol Medical Valley.

Titring og vedlikehold

Etter behandlingsstart bør dosen titreres individuelt til et nivå som gir adekvat analgesi og begrenser bivirkninger, under tett oppfølging hos forskrivende lege. Hos pasienter som veier under 40 kg skal dosen økes med 25 mg, og hos pasienter > 40 kg skal dosene økes med 25 mg eller 50 mg, minimum 2 dager etter siste doseøkning. Den maksimalt anbefalte dosen er 3,5 mg per kg kroppsvekt gitt hver 12. time. De tilgjengelige tablettstyrkene skal tas i betraktning for å oppnå optimal dose innen det generelt anbefalte doseområdet (1,5 mg/kg til 3,5 mg/kg), som bestemt av forskrivende lege. En total dose på 500 mg per dag, dvs. 250 mg gitt hver 12. time skal ikke overskrides. Individuelle pasienter har hatt nytte av doser ned til 1,0 mg/kg.

Seponering

Abstinenssymptomer kan oppstå etter brå seponering med tapentadol (se pkt. 4.4 og 4.8). Når en pasient ikke lenger trenger behandling med tapentadol, er det tilrådelig å trappe ned dosen gradvis for å unngå abstinenssymptomer.

Nedsatt nyrefunksjon

Tapentadol Medical Valley har ikke blitt undersøkt hos barn og ungdom med nedsatt nyrefunksjon, og bruk hos denne populasjonen er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.4. og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Tapentadol Medical Valley har ikke blitt undersøkt hos barn og ungdom med nedsatt leverfunksjon, og bruk hos denne populasjonen er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Sikkerhet og effekt av Tapentadol Medical Valley hos barn under 6 år har enda ikke blitt fastslått. Bruk av Tapentadol Medical Valley er derfor ikke anbefalt i denne populasjonen.

Administrasjonsmåte

Tapentadol Medical Valley er til oral bruk.

Tapentadol Medical Valley skal tas hele, ikke deles eller tygges, for å sikre at depotmekanismen beholdes. Tapentadol Medical Valley bør tas med tilstrekkelig væske. Tapentadol Medical Valley kan tas med eller uten mat.

Tablettens matriks kan passere mage-tarm systemet uten å bli fullstendig fordøyd og vil da kunne ses i pasientens avføring. Dette har imidlertid ingen klinisk relevans, da virkestoffet i tablettene allerede har blitt absorbert.

4.3 Kontraindikasjoner

Tapentadol Medical Valley er kontraindisert

- hos pasienter med overfølsomhet overfor tapentadol eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

- i situasjoner hvor virkestoffer med agonistaktivitet overfor opioide my-reseptorer er kontraindisert, dvs. pasienter med signifikant respirasjonshemming (i fravær av oppfølging eller resusciteringsutstyr) og pasienter med akutt eller alvorlig bronkialastma eller hyperkapni
- hos pasienter med kjent eller mistenkt paralytisk ileus
- hos pasienter med akutt forgiftning med alkohol, hypnotika, sentraltvirkende analgetika eller psykotrope virkestoffer (se pkt. 4.5)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Toleranse- og problematisk opioidbruk (misbruk og avhengighet)

Toleranse, fysisk og psykologisk avhengighet, samt problematisk opioidbruk (OUD) kan utvikle seg ved gjentatt administrasjon av opioider. Misbruk eller tilsiktet feilbruk av opioider kan føre til overdose og/eller død. Risikoen for å utvikle OUD er forhøyet hos pasienter med en personlig historie eller familiehistorie (foreldre eller søsken) med narkotika- /legemiddelmisbruk (inkludert alkoholmisbruk), hos brukere av tobakk, eller hos pasienter med en personlig historie med andre psykiske lidelser (f.eks. alvorlig depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser). Pasienter bør følges opp hvis de får en legemiddeloppsøkende atferd (f.eks. ber om ny resept for tidlig). Dette inkluderer gjennomgang av samtidig bruk av opioider og psykoaktive stoffer (som benzodiazepiner). Det bør vurderes å konsultere en spesialist i avhengighetsmedisin dersom pasienter har tegn og symptomer på OUD.

Leger bør være oppmerksomme på abstinenssymptomer etter gjentatt administrering av tapentadol og unngå brå seponering (se pkt. 4.2 og 4.8)

Risiko ved samtidig bruk av sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler

Samtidig bruk av Tapentadol Medical Valley og sedativa, som benzodiazepiner eller lignende legemidler, kan medføre sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall. Derfor bør samtidig forskrivning av disse sedativa være forbeholdt pasienter der andre behandlingsalternativer ikke er mulig. Dersom Tapentadol Medical Valley blir forskrevet samtidig med sedativa, skal reduksjon av dosen for ett eller begge legemidler vurderes og varigheten av den samtidige behandlingen skal være så kort som mulig. Pasienten skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. I den forbindelse anbefales det sterkt å gjøre pasienter og omsorgspersoner oppmerksomme på disse symptomene (se pkt. 4.5).

Respirasjonshemming

Ved høye doser og hos pasienter som er følsomme for opioide my-reseptoragonister, kan Tapentadol Medical Valley gi doserelatert respirasjonshemming. Tapentadol Medical Valley bør derfor gis med forsiktighet til pasienter med nedsatt respirasjonsfunksjon. Alternativt bør andre analgetika enn opioide my-reseptoragonister vurderes. Hos slike pasienter skal Tapentadol Medical Valley kun brukes under tett medisinsk oppfølging og i laveste effektive dose. Dersom respirasjonshemming oppstår, bør det behandles som enhver respirasjonshemming induisert av opioide my-reseptoragonister (se pkt. 4.9).

Hodeskade og økt intrakranielt trykk

Tapentadol Medical Valley bør ikke brukes hos pasienter som kan være spesielt følsomme for intrakranielle effekter av karbondioksidretensjon, som de med holdepunkter for økt intrakranielt trykk, nedsatt bevissthet eller koma. Analgetika med agonistaktivitet overfor opioide my-reseptorer kan maskere det kliniske forløpet hos pasienter med hodeskader. Tapentadol Medical Valley skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med hodeskader eller hjernesvulster.

Kramper

Tapentadol Medical Valley er ikke systematisk undersøkt hos pasienter med krampelidelser, og slike pasienter ble ekskludert fra kliniske studier. Som andre analgetika med agonistaktivitet overfor opioide my-reseptorer, er imidlertid Tapentadol Medical Valley ikke anbefalt hos pasienter med en anamnese med krampelidelser eller tilstander som kan utsette pasienten for kramperisiko. Tapentadol kan også øke risikoen for kramper hos pasienter som tar andre krampeterskelnedsettende legemidler (se pkt. 4.5).

Nedsatt nyrefunksjon

Tapentadol Medical Valley er ikke undersøkt i kontrollerte effektstudier hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og bruk hos denne populasjonen er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Personer med lett til moderat nedsatt leverfunksjon viste henholdsvis 2 ganger og 4,5 ganger økning i systemisk eksponering, sammenlignet med personer med normal leverfunksjon. Tapentadol Medical Valley bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2), spesielt ved behandlingsstart.

Tapentadol Medical Valley er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, og bruk hos denne populasjonen er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.2 og 5.2).

Bruk ved pankreas-/galleveissykdom

Virkestoffer med agonistaktivitet overfor opioide my-reseptorer kan gi spasmer i sfinkter Oddi. Tapentadol Medical Valley bør brukes med forsiktighet hos pasienter med galleveissykdom, inkludert akutt pankreatitt.

Søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser

Opioider kan forårsake søvnrelaterte respirasjonsforstyrrelser, inkludert sentral søvnapné (CSA) og søvnrelatert hypoksemi. Bruk av opioider øker risikoen for CSA på en doseavhengig måte. Hos pasienter med CSA skal det vurderes å redusere den totale dosen av opioider.

Blandede opioidagonist/-antagonister

Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av Tapentadol Medical Valley og blandede my-opioidagonist/antagonister (som pentazocin, nalbufin) eller partielle my-opioidagonister (som buprenorfin). Hos pasienter på vedlikeholdsbehandling med buprenorfin mot opioidavhengighet, bør alternativ behandling (f.eks. midlertidig seponering av buprenorfin) vurderes dersom bruk av rene my-agonister (som tapentadol) blir nødvendig i situasjoner med akutte smerter. Ved samtidig bruk av buprenorfin er det rapportert høyere dosebehov for rene my-reseptoragonister, og tett oppfølging av bivirkninger som respirasjonshemming er påkrevd under slike omstendigheter.

Pediatrisk populasjon

De samme advarslene og forsiktighetsreglene for bruk av Tapentadol Medical Valley gjelder for barn i tillegg til følgende betraktninger:

Tapentadol Medical Valley har ikke blitt undersøkt hos barn under 6 år (se pkt. 4.1 og 4.2) og bruk i denne populasjonen er derfor ikke anbefalt.

Tapentadol Medical Valley har ikke blitt systematisk evaluert hos barn og ungdom med fedme. Overvektige pediatriske pasienter skal derfor nøye overvåkes og den anbefalte maksimale dosen skal ikke overskrides.

Tapentadol Medical Valley har ikke blitt undersøkt hos barn og ungdom med nedsatt nyre- eller leverfunksjon, og bruk i denne populasjonen er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.2 og 5.2).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sentralvirkende legemidler / legemidler med dempende effekt på sentralnervesystemet (CNS), inkludert alkohol og CNS-dempende narkotiske legemidler

Samtidig bruk av Tapentadol Medical Valley med sedativa, som benzodiazepiner eller andre respirasjonshekkende eller CNS-hekkende legemidler (andre opioider, antitussiva eller substitusjonsbehandlingar, barbiturater, antipsykotika, H₁-antihistaminer, alkohol) øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall på grunn av additiv CNS-hekkende effekt. Dersom en kombinasjonsbehandling med Tapentadol Medical Valley og et respirasjonshekkende eller CNS-hekkende legemiddel overveies, bør derfor reduksjon av dosen for ett eller begge legemidlene vurderes og varigheten av den samtidige bruken begrenses (se pkt. 4.4). Samtidig bruk av opioider og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) øker risikoen for opioidoverdosering, respirasjonsdepresjon og død.

Blandede opioidagonist/-antagonister

Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av Tapentadol Medical Valley og blandede my-opioidagonist/antagonister (som pentazocin, nalbufin) eller partielle my-opioidagonister (som buprenorfin) (se også pkt. 4.4).

Tapentadol Medical Valley kan indusere kramper og øke risikoen for kramper forårsaket av selektive serotonin-reopptakshemmere (SSRIs), serotonin-noradrenalin-reopptakshemmere (SNRIs), trisykliske antidepressiva, antipsykotika og andre legemidler som senker anfallsterskelen.

Det er rapportert tilfeller av serotonergt syndrom, som har tidsmessig sammenfalt med behandling med tapentadol i kombinasjon med serotonerge legemidler slik som selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIs), serotonin-noradrenalin-reopptakshemmere (SNRIs) og trisykliske antidepressiva.

Det er sannsynlig at serotonergt syndrom foreligger dersom ett av følgende blir observert:

- Spontan klonus
- Induserbar eller okulær klonus med agitasjon eller diaforese
- Tremor og hyperrefleksi
- Hypertoni og kroppstemperatur > 38 °C samt induserbar okulær klonus.

Seponering av de serotonerge legemidlene fører vanligvis til rask bedring. Behandlingen avhenger av symptomenes art og alvorlighetsgrad.

Viktigste metabolismevei for tapentadol er konjugering med glukuronsyre mediert via uridindifosfattransferase (UGT) hovedsakelig UGT1A6-, UGT1A9- og UGT2B7-isoformer. Således kan samtidig administrering av sterke hekkere av disse isoenzymene (f.eks. ketokonazol, flukonazol, meklofenamsyre) føre til økt systemisk eksponering av tapentadol. (se pkt. 5.2).

Forsiktighet bør utvises ved start eller stopp av samtidig bruk av sterke enzyminduserende legemidler (f.eks. rifampicin, fenobarbital, johannesurt (*Hypericum perforatum*)) for pasienter på tapentadolbehandling, da dette kan føre til henholdsvis redusert effekt eller risiko for bivirkninger.

Behandling med Tapentadol Medical Valley bør unngås hos pasienter som bruker monoaminoksidase (MAO)-hekkere eller som har brukt dette de siste 14 dagene, på grunn av mulige additive effekter på synaptisk noradrenalin-konsentrasjon som kan medføre kardiovaskulære bivirkninger, slik som hypertensiv krise. (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er svært begrensede data på bruk hos gravide kvinner.

Dyrestudier har ikke vist teratogene effekter, men det er observert forsinket utvikling og embryotoksisitet ved doser som avspeilet overdrevne farmakologiske effekter (my-opioid-relaterte CNS- effekter relatert til dosering over terapeutisk område). Effekter på postnatal utvikling ble allerede observert ved NOAEL (se pkt. 5.3).

Tapentadol Medical Valley bør kun brukes under graviditet hvis den potensielle fordelene overstiger den potensielle risikoen for fosteret. Ved langvarig bruk av opioider under graviditet, vil fosteret også bli eksponert. Det nyfødte barnet kan utvikle påfølgende neonatalt abstinenssyndrom (NAS).

Neonatal abstinenssyndrom kan være livstruende hvis det ikke oppdages og behandles. En antidot skal være lett tilgjengelig for det nyfødte barnet.

Fødsel

Tapentadols effekt ved fødsel hos mennesker er ukjent. Tapentadol Medical Valley er ikke anbefalt til kvinner under og rett før fødsel. På grunn av tapentadols agonistaktivitet overfor opioide my-reseptorer, bør nyfødte av mødre som har tatt tapentadol overvåkes for respirasjonshemming.

Amming

Det foreligger ingen informasjon om utskillelse av tapentadol i morsmelk hos mennesker. Fra en studie med rottevalper diet av mødre dosert med tapentadol, ble det konkludert at tapentadol utskilles i melk (se pkt. 5.3). Risiko for barn som ammes kan derfor ikke utelukkes. Tapentadol Medical Valley bør ikke brukes under amming.

Fertilitet

Det finnes ingen humane data tilgjengelig om effekten av Tapentadol Medical Valley på fertilitet. I en studie om fertilitet og tidlig embryonal utvikling ble ingen effekter på reproduksjonsparametre observert hos hann- eller hunnrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tapentadol Medical Valley kan ha stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner da det kan hemme sentralnervøse funksjoner (se pkt. 4.8). Dette må særlig forventes ved behandlingsstart, når eventuelle doseendringer finner sted og i forbindelse med bruk av alkohol og beroligende midler (se pkt. 4.4). Pasienter bør informeres om kjøring og bruk av maskiner er tillatt.

4.8 Bivirkninger

Pasientene i de placebokontrollerte studiene med Tapentadol Medical Valley fikk hovedsakelig lette eller moderate bivirkninger. De hyppigste bivirkningene var gastrointestinale og sentralnervøse (kvalme, svimmelhet, forstoppelse, hodepine og søvnighet).

Tabellen under angir bivirkningene som ble identifisert i kliniske studier med Tapentadol depottablett og etter markedsføring. De er presentert etter organklasse og frekvens. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data).

BIVIRKNINGER					
Organklasse-system	Frekvens				
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet			Legemiddel-overfølsomhet *		

BIVIRKNINGER					
Organklasse-system	Frekvens				
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt appetitt	Vekttap		
Psykiatriske lidelser		Angst, nedstemthet, søvnforstyrrelser, nervøsitet, rastløshet	Desorientering, forvirring, uro, sanseforstyrrelser, unormale drømmer, euforisk humør	Legemiddelavhengighet, unormale tanker	Delirium**
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet, søvnighet, hodepine	Oppmerksomhetsforstyrrelser, skjelving, ufrivillige muskelsammen trekninger	Nedsatt bevissthetsnivå, nedsatt hukommelse, mental påvirkning, synkope, sedasjon, balanseforstyrrelser, dysartri, hypoestesi, paraestesi	Kramper, presynkope, unormal koordinasjon	
Øyesykdommer			Synsforstyrrelser		
Hjertesykdommer			Økt puls, nedsatt puls, palpitasjon		
Karsykdommer		Rødming	Blodtrykksfall		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspné		Respirasjons hemming	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, forstoppelse	Oppkast, diaré, dyspepsi	Abdominalt ubehag	Forsinket mage-tømming	
Hud- og underhudssykdommer		Kløe, hyperhidrose, utslett	Urtikaria		
Sykdommer i nyre og urinveier			Forsinket vannlating, pollakisuri		
Lidelser i			Seksuell		

BIVIRKNINGER					
Organklasse-system	Frekvens				
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
kjønnsorganer og brystsykdommer			dysfunksjon		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonssted		Asteni, fatigue, følelse av svingning i kropps-temperatur, slimhinnetørhet, ødem	Legemiddel-abstinenssyndrom, følelse av å være unormal, irritabilitet	Følelse av å være full, følelse av å være avslappet	

* Sjeldne tilfeller av angioødem, anafylaksi og anafylaktisk sjokk har blitt rapportert etter markedsføring.

** Tilfeller av delirium ble observert hos pasienter med ekstra risikofaktorer som kreft og høy alder etter markedsføring

Kliniske studier med Tapentadol depottablett med inntil 1 års pasienteksponering har gitt få holdepunkter for abstinenssymptomer ved brå seponering, og disse ble vanligvis klassifisert som lette, dersom de oppsto. Leger bør likevel være oppmerksomme på abstinenssymptomer (se pkt. 4.2) og behandle pasienter ved behov.

Det er kjent at risikoen for selvmordstanker og selvmord er høyere hos pasienter som lider av kroniske smerter. I tillegg har legemidler med en uttalt effekt på det monoaminerge systemet blitt assosiert med økt risiko for selvmord hos pasienter som lider av depresjon, spesielt i startfasen av behandlingen. Data fra kliniske studier og rapporter fremkommet etter markedsføring har ikke påvist en økning i risiko for tapentadol.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

Pediatrisk populasjon

Frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn og ungdom som får behandling med Tapentadol Medical Valley er forventet å være de samme som hos voksne som får behandling med Tapentadol Medical Valley. Ingen nye sikkerhetsproblemer har blitt identifisert i fullførte pediatriske studier i noen av aldersundergruppene som ble undersøkt. Begrensede kliniske data på seponeringssymptomer hos barn ved bruk av depotformuleringer av tapentadol er tilgjengelig

4.9 Overdosering

Symptomer

Human erfaring med overdosering med tapentadol er svært begrenset. Prekliniske data indikerer at symptomer forventet ved tapentadolforgiftning er tilsvarende de som oppstår med andre sentraltvirkende analgetika med agonistaktivitet overfor opioide my-reseptorer. I prinsippet omfatter disse symptomene i klinisk sammenheng spesielt miose, oppkast, kardiovaskulær svikt, bevissthetsforstyrrelser, inkludert koma, kramper og respirasjonshemming, inkludert respirasjonsstans.

Behandling

Behandling av overdosering bør fokusere på behandling av symptomer på my-opioid agonisme. Ved mistanke om overdosering med tapentadol bør det primært fokuseres på å sikre frie luftveier og starte assistert eller kontrollert respirasjon.

Rene opioidreseptorantagonister som nalokson er spesifikke antidoter ved respirasjonshemming som følge av opioidoverdosering. Respirasjonshemming etter overdosering kan vare lenger enn virkningen til opioidreseptorantagonisten. Administrasjon av en opioidreseptorantagonist kan ikke erstatte kontinuerlig overvåking av luftveier, respirasjon og sirkulasjon etter en opioidoverdosering. Hvis responsen på opioidreseptorantagonisten er suboptimal eller kortvarig, bør det gis ytterligere en dose av en antagonist (f.eks. nalokson) som anvist av legemidlets tilvirker.

Gastrointestinal dekontaminering kan vurderes for å eliminere uabsorbert virkestoff. Gastrointestinal dekontaminering med medisinsk kull eller magetømming kan vurderes innen 2 timer etter inntak. Luftveiene må sikres før det gjøres forsøk på gastrointestinal dekontaminering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Analgetika; opioider; andre opioider
ATC-kode: N02AX06

Tapentadol er et sterkt analgetikum med my-agonistisk opioid og i tillegg noradrenalinreopptakshemmende egenskaper. Tapentadol utøver sin analgetiske effekt direkte uten noen farmakologisk aktiv metabolitt.

Tapentadol viste effekt i prekliniske modeller av nociseptive, nevropatiske, viscerale og inflammatoriske smerter. Effekt er bekreftet i kliniske studier med tapentadol depottabletter ved kroniske tilstander med ikke-maligne nociseptive og nevropatiske smerter samt ved kroniske maligne smerter. Studier med osteoartrittsmerter og kroniske korsryggsmerter viste tilsvarende analgetisk effekt av tapentadol og et sterkt opioid brukt til sammenligning. I studiet med smertefull, perifer diabetesnevropati skilte tapentadol seg fra placebo brukt til sammenligning.

Effekter på kardiovaskulærsystemet: I en grundig human QT-studie ble det ikke vist noen effekt av gjentatte terapeutiske og supratherapeutiske tapentadoldoser på QT-intervallet. Tapentadol hadde heller ingen relevant effekt på andre EKG-parametre (puls, PR-intervall, QRS-tid, T-bølge- eller U-bølgemorfologi).

Pediatrisk populasjon

Utvidelsen av indikasjonen til barn > 6 år er basert på eksponeringstilpasset ekstrapolering støttet av populasjonsfarmakokinetisk simulering. Doseanbefalingene hos barn gir samme tapentadoleksponering som hos voksne.

Én randomisert aktivt kontrollert, åpen, ikke-underlegenhetsstudie (KF5503/66) er utført hos 69 barn i alderen 6 til under 18 år som hadde kraftige smerter, og som ble forventet å trenge opioidbehandling i minimum 14 dager. 45 av disse barna ble randomisert til tapentadol depot. Barna ble behandlet med vektjusterte doser mellom 25 mg og 250 mg tapentadol depot to ganger daglig, eller tilsvarende dose av legemiddelet brukt til sammenligning i løpet av en 14 dagers behandlingsperiode.

Sikkerhetsprofilen til tapentadol depot hos disse barna var sammenlignbare med legemiddelet brukt til sammenligning, og tilsvarende sikkerhetsprofil ble observert hos voksne som fikk behandling med tapentadol depot. Sikkerhetsprofilen til tapentadol depot ble opprettholdt hos 9 barn i en åpen studie med forlengelsesperiode på opptil ett år.

Data etter markedsføring

Etter markedsføring er det gjennomført to studier for å undersøke praktisk bruk av tapentadol. Effekt av tapentadol depottabletter er bekreftet i en multisenter, randomisert, dobbeltblindet parallellgruppestudie med pasienter med korsryggsmerter med en nevropatisk komponent (KF5503/58). Reduksjon i gjennomsnittlig smerteintensitet var tilsvarende i behandlingsgruppene med

tapentadol og sammenligningspreparat, dvs. hvor de fikk en kombinasjon av tapentadol depottabletter og pregabalintabletter med umiddelbar frisetting.

I en åpen, multisenter, randomisert studie med pasienter med sterke kroniske korsryggsmerter med en nevropatisk komponent (KF5503/60), var tapentadol depottabletter forbundet med signifikant reduksjon i gjennomsnittlig smerteintensitet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet etter enkeltdoser (fastende) av Tapentadol Medical Valley er ca. 32 % på grunn av omfattende første passasje-metabolisme. Maksimal serumkonsentrasjon av tapentadol ses mellom 3 og 6 timer etter inntak av depottabletter.

Doseproporsjonale AUC-økninger er sett etter inntak av depottabletter over terapeutisk doseringsområde.

En studie med gjentatt dosering to ganger daglig med 86 mg og 172 mg tapentadol gitt som depottabletter viste et akkumuleringsforhold på ca. 1,5 for aktiv modersubstans, som hovedsakelig bestemmes av doseringsintervallet og tapentadols tilsynelatende halveringstid.

Effekt av mat

AUC og $C_{\max}$ økte med henholdsvis 8 % og 18 % når depottabletter ble gitt etter en fett- og kaloririk frokost. Dette ble ansett å ikke ha klinisk relevans da det faller innenfor normal interindividuell variasjon for tapentadols PK-parametre. Tapentadol Medical Valley kan tas med eller uten mat.

Distribusjon

Tapentadol har omfattende distribusjon i kroppen. Etter intravenøs tilførsel er tapentadols distribusjonsvolum (V_z) 540 +/- 98 liter. Serumproteinbindingen er lav, ca. 20 %.

Metabolisme

Tapentadols metabolisme hos mennesker er omfattende. Ca. 97 % av modersubstansen metaboliseres. Viktigste metabolismevei for tapentadol er konjugering med glukuronsyre til glukuronider. Etter oralt inntak utskilles ca. 70 % av dosen i urin i konjugerte former (55 % glukuronid og 15 % sulfat av tapentadol). Uridindifosfatglukuronyltransferase (UGT) er hovedenzymet ved glukuronidering (hovedsakelig UGT1A6-, UGT1A9- og UGT2B7-isoformer). Totalt 3 % av virkestoffet utskilles i urin som uendret virkestoff. Tapentadol metaboliseres også til N-desmetyltapentadol (13 %) av CYP2C9 og CYP2C19 og til hydroksytapentadol (2 %) av CYP2D6, som metaboliseres videre ved konjugering. Virkestoffmetabolisme mediert av cytokrom P450-systemet er derfor av mindre betydning enn glukuronidering.

Ingen av metabolittene bidrar til analgetisk aktivitet.

Eliminasjon

Tapentadol og metabolittene utskilles nesten utelukkende (99 %) via nyrene. Totalclearance etter intravenøs administrasjon er 1530 +/- 177 ml/minutt. Terminal halveringstid er gjennomsnittlig 5-6 timer etter oralt inntak.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Gjennomsnittlig tapentadoleksponering (AUC) var tilsvarende i en studie med eldre forsøkspersoner (65-78 år) som hos unge voksne (19-43 år), og gjennomsnittlig $C_{\max}$ var 16 % lavere i gruppen med eldre enn hos unge voksne forsøkspersoner.

Nedsatt nyrefunksjon

Tapentadols AUC og $C_{\max}$ var sammenlignbare hos forsøkspersoner med varierende grad av nyrefunksjon (fra normal til alvorlig nedsatt). Det ble derimot observert økende eksponering (AUC) for tapentadol-O-glukuronid ved økende grad av nedsatt nyrefunksjon. Hos forsøkspersoner med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, er AUC for tapentadol-O-glukuronid henholdsvis 1,5, 2,5 og 5,5 ganger høyere enn ved normal nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Administrasjon av tapentadol medførte høyere eksponering og serumnivå av tapentadol hos forsøkspersoner med nedsatt leverfunksjon enn hos forsøkspersoner med normal leverfunksjon. Forholdet mellom tapentadols farmakokinetikkparametre ved lett og moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med normal leverfunksjon var henholdsvis 1,7 og 4,2 for AUC, 1,4 og 2,5 for $C_{\max}$ og 1,2 og 1,4 for $t_{1/2}$. Det var mindre dannelse av tapentadol-O-glukuronid hos forsøkspersoner med høyere grad av nedsatt leverfunksjon.

Farmakokinetiske interaksjoner

Tapentadol metaboliseres hovedsakelig ved glukuronidering, og kun en liten mengde metaboliseres ved oksidering.

Da glukuronidering er et høykapasitets- og lavaffinitetssystem, som ikke lett mettes selv ved sykdom, og terapeutisk konsentrasjon av virkestoffer vanligvis er godt under konsentrasjonen som er nødvendig for mulig hemming av glukuronidering, er klinisk relevante interaksjoner forårsaket av glukuronidering lite sannsynlige. I legemiddelinteraksjonsstudier med paracetamol, naproksen, acetylsalisylsyre og probenecid ble en mulig effekt av disse virkestoffene på glukuronidering av tapentadol undersøkt. Studiene med testvirkestoffene naproksen (500 mg to ganger daglig i 2 dager) og probenecid (500 mg to ganger daglig i 2 dager) viste økninger i tapentadols AUC på henholdsvis 17 % og 57 %. Totalt sett ble det ikke observert klinisk relevante effekter på tapentadols serumkonsentrasjon i disse studiene.

Det er også utført interaksjonsstudier med metoklopramid og omeprazol for å undersøke om disse virkestoffene påvirker tapentadols absorpsjon. Disse studiene viste heller ingen klinisk relevante effekter på tapentadols serumkonsentrasjon.

In vitro studier indikerte ikke at tapentadol hemmer eller induserer cytokrom P450-enzymene. Klinisk relevante interaksjoner medierte av cytokrom P450-systemet er derfor lite sannsynlige.

Tapentadols plasmaproteinbinding er lav (ca. 20 %). Sannsynligheten for farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner forårsaket av fortrengning fra proteinbindingssete er derfor lav.

Pediatrisk populasjon

Absorpsjon

Ved bruk av vektjusterte doser var observert gjennomsnittlig serumkonsentrasjon av tapentadol i den pediatriske populasjonen innenfor konsentrasjonsområdet som ble observert hos voksne pasienter.

Effekt av mat

En dedikert studie på effekt av mat har ikke blitt utført hos barn og ungdom. I fase II/III-studien utført hos barn og ungdom ble Tapentadol Medical Valley gitt uansett matinntak. Basert på effektdata fra studien hos barn og ungdom ser det ikke ut som matinntak har noen klinisk betydning. Tapentadol Medical Valley kan tas med eller uten mat.

Distribusjon

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse er gjennomsnittlig ($\pm$ SD) tilsynelatende distribusjonsvolum (V/F) av tapentadol etter oral administrering av tapentadol depottabletter hos pediatriske pasienter 528 l ($\pm$ 227 l) hos barn fra 6 år til under 12 år, og 795 l ($\pm$ 220 l) hos barn i alderen 12 år til under 18 år.

Biotransformasjon

Hos barn fra 5 måneder og eldre er metabolismen av tapentadol omfattende.

Eliminasjon

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse er gjennomsnittlig ($\pm$ SD) tilsynelatende oral clearance (CL/F) for tapentadol etter oral administrering av tapentadol depottabletter hos pediatriske pasienter 135 l/t ($\pm$ 51 l/t) for barn i alderen 6 år til under 12 år, og 180 l/t ($\pm$ 45 l/t) hos barn i alderen 12 år til under 18 år.

Spesielle pasientpopulasjoner

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Tapentadol Medical Valley er ikke undersøkt hos barn og ungdom med nedsatt nyre- og leverfunksjon.

Farmakokinetiske interaksjoner

Dedikerte legemiddel-legemiddelinteraksjonsstudier er ikke utført hos barn og ungdom.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Tapentadol var ikke gentoksisk i bakterier i Ames test. En *in vitro* kromosomavvikstest ga tvetydige funn, men da testen ble gjentatt var resultatene klart negative. Tapentadol var ikke gentoksisk *in vivo*, vurdert ved de to endepunktene kromosomavvik og ikke-programmert DNA-syntese, ved testing opp til maksimal tolerert dose. Langtidsstudier i dyr identifiserte ikke potensiell karsinogen risiko relevant for mennesker.

Tapentadol påvirket ikke fertilitet hos hann- eller hunnrotte, men det var redusert *in utero* overlevelse ved høye doser. Det er ikke kjent hvorvidt dette var mediert via hann eller hunndyret. Tapentadol viste ikke teratogene effekter hos rotte og kanin etter intravenøs og subkutan eksponering. Forsinket utvikling og embryotoksisitet ble imidlertid observert etter tilførsel i doser som avspeilet overdrevne farmakologiske effekter (my-opioidrelaterte CNS-effekter relatert til dosering høyere enn terapeutisk område). Etter intravenøs dosering hos rotte ble det sett redusert *in utero* overlevelse. Hos rotte ga tapentadol økt mortalitet hos F1-avkom direkte eksponert via melk 1 til 4 dager etter fødsel, allerede ved doser som ikke provoserte toksisitet hos mordyret. Det var ingen påvirkning på nevroatferdsparametre.

Utskillelse i brystmelk ble undersøkt hos rottevalper diet av mødre dosert med tapentadol. Valpene ble doseavhengig eksponert for tapentadol og tapentadol-O-glukuronid. Det ble konkludert at tapentadol utskilles i melk.

Juvenile rotter fikk behandling fra dag 6 etter fødsel til dag 90, som dekket utviklingsperioden tilsvarende spedbarns-, barndoms- og ungdomsalder hos voksne. I løpet av de første 3 dagene av behandlingen ble en numerisk høyere forekomst av mortalitet observert ved doser $\geq$ 25 mg/kg/dag med plasmaeksponering av tapentadol ved laveste observerte bivirkningsnivå (LOAEL) sammenlignet med forventet klinisk plasmaeksponering hos barn. Tapentadol ble godt tolerert hos rotteunger eldre enn 10 dager. Det var ingen behandlingsrelaterte kliniske tegn, effekt på kroppsvekt, matinntak, utvikling før avvenning eller reproduksjonsutvikling, vekstrate av rørknokler, motorisk aktivitet, atferd eller læring og hukommelse. Organvekt og makroskopisk eller mikroskopisk evaluering viste ingen behandlingsrelaterte endringer. Tapentadol påvirket ikke seksuell utvikling, parring eller drektighetsparametre hos behandlede dyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Tablettkjerne alle styrker:

Povidon

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
HyPROMellose
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat.

TabletTOVERflate 25 mg og 250 mg:

HyPROMellose (E464)
PolydekstroSe (E1200)
Titaniumdioksid (E171)
Maltodekstrin
Triglyserider av middels kjedelengde
Gult jernoksid (E172)
Sort jernoksid (E172)
Rødt jernoksid (E172).

TabletTOVERflate 50 mg:

HyPROMellose (E464)
PolydekstroSe (E1200)
Titaniumdioksid (E171)
Maltodekstrin
Triglyserider av middels kjedelengde.

TabletTOVERflate 100 mg:

HyPROMellose (E464)
PolydekstroSe (E1200)
Titaniumdioksid (E171)
Maltodekstrin
Triglyserider av middels kjedelengde
Gult jernoksid (E172).

TabletTOVERflate 150 mg og 200 mg:

HyPROMellose (E464)
PolydekstroSe (E1200)
Titaniumdioksid (E171)
Maltodekstrin
Triglyserider av middels kjedelengde
Gult jernoksid (E172)
Rødt jernoksid (E172).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVdC/PVC//Alu pakning inneholder 7, 28, 30, 60 og 100 depottabletter.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
23632 Höllviken
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

25 mg: 21-13988
50 mg: 21-13989
100 mg: 21-13990
150 mg: 21-13991
200 mg: 21-13992
250 mg: 21-13993

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. september 2022

10. OPPDATERINGSDATO

02.07.2025