

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tapentadol G.L. Pharma 50 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder tapentadoltartrat tilsvarende 50 mg tapentadol.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Tapentadol G.L. Pharma 50 mg inneholder 26 mg laktose (som monohydrat).

Tapentadol G.L. Pharma 50 mg inneholder 10 mg krysskarmellosenatrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Hvit til off-white, runde og bikonvekse filmdrasjerte tabletter preget med «50» på en side, 7 mm diameter og 4 mm tykkelse.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Tapentadol G.L. Pharma er indisert for lindring av moderate til sterke, akutte smerter hos voksne 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.

Oppstart av behandling

Oppstart av behandling hos pasienter som for tiden ikke tar opioidanalgetika. Pasienter bør starte behandlingen med tapentadol filmdrasjerte tabletter i enkeltdoser på 50 mg hver 4. til 6. time. Høyere startdoser kan være nødvendig, avhengig av smerteintensitet og pasientens tidligere analgesibehov.

Titring og vedlikehold

Første doseringsdag kan det tas en tilleggsdose så snart som én time etter startdosen, hvis det ikke oppnås smertekontroll. Dosen bør deretter titreres individuelt til et nivå som gir adekvat analgesi og begrenser bivirkninger, under tett oppfølging hos forskrivende lege.

Totale døgndoser over 700 mg tapentadol første behandlingsdag og vedlikeholdsdoser over 600 mg tapentadol er hittil ikke undersøkt og er derfor ikke anbefalt.

Behandlingens varighet

Filmdrasjerte tablettene er tiltenkt akutte smertesituasjoner. Dersom langtidsbehandling forventes eller blir nødvendig, og Tapentadol G.L. Pharma ga effektiv smertelindring uten uakseptable bivirkninger bør bytte til behandling med tapentadol depottabletter vurderes. Som ved all symptomatisk behandling må fortsatt bruk av tapentadol vurderes regelmessig.

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, kan det være tilrådelig å trappe ned dosen gradvis for å unngå abstinenssymptomer.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Tapentadol G.L. Pharma 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 mild nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Tapentadol G.L. Pharma bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Behandling bør hos disse pasientene startes med lavest tilgjengelig styrke og ikke gis oftere enn hver 8. time. Ved behandlingsstart anbefales ikke høyere daglig dose enn 150 mg tapentadol filmdrasjerte tabletter. Videre behandling bør gjenspeile vedlikehold av analgesi med akseptabel toleranse, som oppnås ved kortere eller lengre doseringsintervall (se pkt. 4.4 og 5.2).

Tapentadol G.L. Pharma 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 og 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).

Pediatrike pasienter

Sikkerhet og effekt av Tapentadol G.L. Pharma hos barn og ungdom under 18 år har enda ikke blitt fastslått. Bruk av Tapentadol G.L. Pharma er derfor ikke anbefalt i denne populasjonen.

Administrasjonsmåte

Tapentadol G.L. Pharma bør tas med tilstrekkelig væske. Tapentadol G.L. Pharma kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Tapentadol G.L. Pharma 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 μ -opioidreseptorer er kontraindisert, dvs. pasienter med signifikant respirasjonshemming (i fravær av oppfølging eller gjenopplivningsutstyr) 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 røykere, 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 legemidler (som benzodiazepiner). Det bør vurderes å konsultere en spesialist i avhengighetsmedisin dersom pasienter har tegn og symptomer på OUD.

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

Samtidig bruk av Tapentadol G.L. Pharma 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 G.L. Pharma 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 G.L. Pharma gi doserelatert respirasjonshemming. Tapentadol G.L. Pharma bør derfor gis med forsiktighet til pasienter med nedsatt respirasjonsfunksjon. Alternativt bør andre analgetika enn opioide my-reseptoragonister vurderes. Hos slike pasienter skal Tapentadol G.L. Pharma kun brukes under tett medisinsk oppfølging og i laveste effektive dose. Dersom respirasjonshemming oppstår, bør det behandles som enhver respirasjonshemming induisert av opioide my-opioidreseptorer (se pkt. 4.9).

Hodeskade og økt intrakranielt trykk

Tapentadol G.L. Pharma 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-opioidreseptorer kan maskere det kliniske forløpet hos pasienter med hodeskader. Tapentadol G.L. Pharma skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med hodeskader eller hjernesvulster

Kramper

Tapentadol G.L. Pharma er ikke systematisk undersøkt hos pasienter med krampelidelser, og slike pasienter ble ekskludert fra kliniske studier. Som andre analgetika med agonistaktivitet overfor my-opioidreseptorer, er Tapentadol G.L. Pharma 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 legemidler som reduserer krampeterskelen (se pkt. 4.5).

Nedsatt nyrefunksjon

Tapentadol G.L. Pharma 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 G.L. Pharma bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2), spesielt ved behandlingsstart.

Tapentadol G.L. Pharma 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-opioidreseptorer kan gi spasmer i sfinkter Oddi. Tapentadol G.L. Pharma 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 G.L. Pharma 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 nødvendig under slike omstendigheter.

Tapentadol G.L. Pharma inneholder laktose

Tapentadol G.L. Pharma filmdrasjerte tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Tapentadol G.L. Pharma inneholder natrium

Tapentadol G.L. Pharma filmdrasjerte tabletter inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

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 G.L. Pharma med sedativa som benzodiazepiner eller andre respirasjonshemmende eller CNS-hemmende legemidler (andre opioider, antitussiva eller andre substitusjonsbehandlinger, barbiturater, antipsykotika, H1-antihistaminer, alkohol) øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og dødsfall på grunn av additiv CNS-hemmende effekt. Dersom en kombinasjonsbehandling med Tapentadol G.L. Pharma og et respirasjonshemmende eller CNS-hemmende 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 G.L. Pharma og blandede my-opioidagonist/antagonister (som pentazocin, nalbufin) eller partielle my-opioidagonister (som buprenorfin) (se også pkt. 4.4).

Tapentadol G.L. Pharma 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. Dermed kan samtidig behandling med sterke hemmere 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 redusert effekt eller risiko for bivirkninger.

Behandling med Tapentadol G.L. Pharma bør unngås hos pasienter som bruker monoaminoksidase (MAO)-hemmere 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.

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-opioidrelaterte CNS-effekter relatert til dosering høyere enn terapeutisk område). Effekter på postnatal utvikling var allerede observert ved maternal NOAEL (se pkt. 5.3).

Tapentadol G.L. Pharma skal kun brukes under graviditet hvis mulig nytte berettiger mulig risiko for fosteret. Ved langvarig bruk av opioider under graviditet, vil fosteret også bli eksponert. Det nyfødte barnet kan utvikle påfølgende neonatalt abstinenssyndrom (NAS). Neonatalt abstinenssyndrom kan være livstruende hvis det ikke oppdages og behandles. Et antidot skal være lett tilgjengelig for det nyfødte barnet.

Under fødsel

Tapentadols effekt under fødsel hos mennesker er ukjent. Tapentadol G.L. Pharma 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 maternelle dyr 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 G.L. Pharma bør ikke brukes under amming.

Fertilitet

Det finnes ingen humane data tilgjengelig om effekten av Tapentadol G.L. Pharma 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 G.L. Pharma 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 legemidler (se pkt. 4.4). Pasienter bør informeres om at kjøring og bruk av maskiner er tillatt.

4.8 Bivirkninger

Pasientene i de placebokontrollerte studiene med Tapentadol G.L. Pharma fikk hovedsakelig milde eller moderate bivirkninger. De hyppigste bivirkningene var i mage-tarmkanalen og sentralnervesystemet (kvalme, oppkast, søvnighet, svimmelhet og hodepine).

Tabellen under angir bivirkningene som ble identifisert i kliniske studier med tapentadol filmdrasjerte tabletter 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 ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasse-system	Frekvens				
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet				Legemiddel-overfølsomhet*	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt appetitt			
Psykiatriske lidelser		Angst, forvirring, hallusinasjoner, søvnforstyrrelser, unormale drømmer	Nedstemthet, desorientering, uro, nervøsitet, rastløshet, euforisk humør	Unormale tanker	Delirium**
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet, søvnighet, hodepine	Skjelving	Oppmerksomhetsforstyrrelser, nedsatt hukommelse, presynkope, sedasjon, ataksi, dysartri, hypestesi, parestesi, ufrivillige muskelsammentrekninger	Kramper, nedsatt bevissthetsnivå, unormal koordinasjon	
Øyesykdommer			Synsforstyrrelser		
Hjertesykdommer			Økt puls, palpitasjon	Nedsatt puls	
Karsykdommer		Rødming	Blodtrykksfall		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Respirasjonshemming, redusert oksygenmetning,		

Organklasse-system	Frekvens				
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
			dyspné		
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, oppkast	Forstoppelse, diaré, dyspepsi, munntørhet	Abdominalt ubehag	Forsinket magetømming	
Hud- og underhudssykdomme		Kløe, hyperhidrose, utslett	Urtikaria		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelspasmer	Tunghetsfølelse		
Sykdommer i nyre og urinveier			Forsinket vannlating, pollakiuri		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Asteni, fatigue, følelse av svingning i kroppstemperatur	Legemiddelabstinenssyndrom, ødem, følelse av å være unormal, følelse av å være full, irritabilitet, følelse av å være avslappet		
*Sjeldne tilfeller av angioødem, anafylaksi og anafylaktisk sjokk er rapportert etter markedsføring ** Tilfeller av delirium etter markedsføring ble observert hos pasienter med ekstra risikofaktorer som kreft og høy alder					

Kliniske studier med inntil 90 dagers 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, hvis de oppstår.

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 kommet frem etter markedsføring har ikke påvist en økning i risiko.

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.

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-opioidreseptorer. 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: N02A X06

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 filmdrasjerte tabletter ved nociseptive smertetilstander, inkludert postoperative ortopediske og abdominale smerter samt kroniske osteoartrittsmerter i hofte eller kne. Vanligvis var tapentadols analgetiske effekt i studier av nociseptive smerter tilsvarende det som ble observert med et sterkt opioid brukt som sammenligningspreparat.

Effekter på kardiiovaskulærsystemet: I en grundig human QT-studie ble det ikke vist noen effekt av gjentatte terapeutiske og supratherapeutiske tapentaldoser 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

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Tapentadol G.L. Pharma i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen med moderat til sterke, akutte smerter (se punkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Tapentadol absorberes raskt og fullstendig etter oralt inntak av Tapentadol G.L. Pharma. Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet etter enkeltdoser (fastende) er ca. 32 % på grunn av omfattende første passasjemetabolisme. Maksimal serumkonsentrasjon av tapentadol ses vanligvis ca. 1,25 timer etter inntak av filmdrasjerte tabletter. Doseproporsjonale økninger i tapentadols C_{max} - og AUC-verdier i terapeutisk doseområde er sett etter inntak av filmdrasjerte tabletter.

En studie med gjentatt dosering (hver 6. time) med doser fra 75 til 175 mg tapentadol gitt som filmdrasjerte tabletter viste et akkumuleringsforhold mellom 1,4 og 1,7 for aktiv modersubstans og mellom 1,7 og 2,0 for hovedmetabolitten tapentadol-O-glukuronid, som hovedsakelig bestemmes av

doseringsintervallet og tapentadols og metabolittens tilsynelatende halveringstid. Steady state serumkonsentrasjon av tapentadol nås på behandlingsregimets andre dag.

Effekt av mat

AUC og $C_{\max}$ økte med henholdsvis 25 % og 16 % når filmdrasjerte tabletter ble gitt etter en fett- og kaloririk frokost. Tid til maksimal plasmakonsentrasjon ble forsinket med 1,5 timer under disse forholdene. Basert på effektdata fra tidlige målingstidspunkt i fase II/III studier syns ikke matinntak å ha klinisk relevans. Tapentadol G.L. Pharma 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 4 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 mild, 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-enzymet. 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.

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 påvirker ikke fertilitet hos hann- eller hunnrotte, men det var redusert *in utero* overlevelse ved høye doser. Det er ikke kjent hvorvidt dette var medierte 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 moryret. 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.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Laktosemonohydrat
Krysskarmellosenatrium
Povidon
Magnesiumstearat

Tablett drasjering:

Hypromellose
Polydekstrose

Titandioksid (E 171)
Maltodekstrin
Triglyserider av middels kjedelengde

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/Aluminium blister
Pakninger med 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 filmdrasjerte tabletter.

PVC/PVDC/PVC/Aluminium blister
Pakninger med 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

22-15026

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12.12.2024
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

12.12.2024