

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tapentadol Consilient Health 50 mg filmdragerade tabletter
Tapentadol Consilient Health 75 mg filmdragerade tabletter
Tapentadol Consilient Health 100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

50 mg: 1 filmdragerad tablett innehåller tapentadolhydroklorid motsvarande 50 mg tapentadol.
75 mg: 1 filmdragerad tablett innehåller tapentadolhydroklorid motsvarande 75 mg tapentadol.
100 mg: 1 filmdragerad tablett innehåller tapentadolhydroklorid motsvarande 50 mg tapentadol.

Hjälpämnen med känd effekt:

50 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 23,75 mg laktos (som monohydrat).
75 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 35,62 mg laktos (som monohydrat).
100 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 47,50 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

50 mg: Vit, rund (7 mm i diameter) och konvex filmdragerad tablett, präglad med Medochemies logotyp på ena sidan.
75 mg: Gul, rund (8 mm i diameter) och konvex filmdragerad tablett.
100 mg: Mörkrosa, rund (9 mm i diameter) och konvex filmdragerad tablett, präglad med "MC" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tapentadol är indicerat för lindring av måttlig till svår akut smärta hos vuxna där endast opioidanalgetika ger tillräcklig effekt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringsregimen skall anpassas individuellt med hänsyn till smärtintensiteten, tidigare behandling och möjligheten att övervaka patienten.

Patienten bör starta behandlingen med en enkel dos av 50 mg tapentadol som filmdragerad tablett var 4:e till 6:e timme. Högre startdoser kan vara nödvändiga beroende på smärtintensitet och patientens tidigare smärtlindringsbehov.

Under den första doseringsdagen kan ytterligare en dos tas så snart som en timme efter den första dosen om smärtlindring inte uppnås. Under nära överinseende av den förskrivande läkaren skall dosen sedan titreras individuellt till en nivå som ger tillräcklig analgetisk effekt och minimerar biverkningarna.

Totala dygnsdoser över 700 mg tapentadol under den första behandlingsdagen och underhållsdoser över 600 mg tapentadol har inte studerats och rekommenderas därför inte.

Behandlingstid

Tapentadol Consilient Health ska inte användas längre än nödvändigt. De filmdragerade tabletterna är avsedda för akuta smärtsituationer. Om långtidsterapi förväntas, eller blir nödvändig och effektiv smärtlindring utan oacceptabla biverkningar uppnås med tapentadol, skall möjligheten att sätta över patienten på tapentadol Depot depottabletter övervägas. Liksom för all symtomatisk behandling skall fortsatt användning av tapentadol utvärderas löpande.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion krävs ingen dosjustering (se avsnitt 5.2). Tapentadol har inte studerats i kontrollerade effektstudier hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion och rekommenderas därför inte hos denna population (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion krävs ingen dosjustering (se avsnitt 5.2). Tapentadol bör användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Behandlingen av dessa patienter bör inledas med lägsta tillgängliga styrka, dvs. 50 mg tapentadol som filmdragerad tablett, och bör inte administreras oftare än var 8:e timme. Vid behandlingsstart rekommenderas inte en högre dygnsdos än 150 mg tapentadol filmdragerade tabletter. Ytterligare behandling bör återspegla upprätthållande av analgesi med acceptabel tolerabilitet, antingen genom att förkorta eller förlänga doseringsintervallet (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Tapentadol har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion och rekommenderas därför inte till denna population (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Äldre patienter (65 år eller äldre)

I allmänhet krävs ingen dosjustering hos äldre patienter. Då äldre patienter kan ha nedsatt njur- och leverfunktion bör försiktighet vidtas enligt rekommendationer för dosval (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för tapentadol för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Tapentadol rekommenderas därför inte för användning hos denna population.

Administreringssätt

Oralt bruk.

Tapentadol skall tas med tillräcklig mängd vätska. Tapentadol kan tas oberoende av måltider.

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

Innan behandling med Tapentadol Consilient Health påbörjas ska en behandlingsstrategi som inkluderar behandlingens längd och behandlingsmål, samt en plan för behandlingens avslut överenskommas med patienten i enlighet med riktlinjer för smärtbehandling. Under behandlingen ska läkare och patient ha tät kontakt för att utvärdera behovet av fortsatt behandling samt ta ställning till utsättning och justering av dosering vid behov. När en patient inte längre behöver behandling med Tapentadol Consilient Health kan det vara tillrådligt att trappa ned dosen gradvis för att förhindra

utsättningssymptom. Om adekvat smärtkontroll inte uppnås ska möjlig hyperalgesi, tolerans och progression av underliggande sjukdom övervägas (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- hos patienter med överkänslighet mot tapentadol eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- i de fall där aktiva substanser med agonistisk aktivitet för μ -opioidreceptorn är kontraindicerat dvs. patienter med påtaglig andningsdepression (i oövervakade situationer eller vid avsaknad av återupplivningsutrustning), och patienter med akut eller svår bronkialastma eller hyperkapni
- hos patienter som har eller som man misstänker har paralytiskt tarmvred
- hos patienter med akut förgiftning av alkohol, sömnmedel, centralverkande analgetika eller psykotropa aktiva substanser (se avsnitt 4.5)

4.4 Varningar och försiktighet

Tolerans och opioidbrukssyndrom (missbruk och beroende)

Tolerans, fysiskt och psykologiskt beroende samt opioidbrukssyndrom kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider som Tapentadol Consilient Health. En högre dos och mer långvarig opioidbehandling kan öka risken för att utveckla opioidbrukssyndrom. Missbruk eller avsiktlig felanvändning av opioider kan resultera i överdos och/eller dödsfall. Risken för att utveckla opioidbrukssyndrom är förhöjd hos patienter med en personlig anamnes eller familjeanamnes (föräldrar eller syskon) på drogberoende (inklusive alkoholberoende), hos patienter som använder tobak eller hos patienter med andra psykiska sjukdomar i anamnesen (t.ex. egentlig depression, ångest och personlighetsstörningar).

Innan behandling med Tapentadol Consilient Health påbörjas och under behandlingen ska behandlingsmål och en utsättningsplan överenskommas med patienten (se avsnitt 4.2). Före och under behandling ska patienten också informeras om risker för och tecken på opioidbrukssyndrom. Om sådana tecken uppstår ska patienten rådaskontaktas av läkare.

Patienterna ska övervakas för tecken på drogsökande beteende (t.ex. för tidiga önskemål om påfyllning). Detta inkluderar en genomgång av opioider och psykoaktiva läkemedel (såsom bensodiazepiner) som används samtidigt. Hos patienter med tecken och symtom på opioidbrukssyndrom ska konsultation med en beroendespecialist övervägas.

Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel

Samtidig användning av tapentadol och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av dessa sedativa läkemedel till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva tapentadol samtidigt med sedativa läkemedel, ska dosreduktion av det ena eller båda läkemedlen övervägas och den samtidiga behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienterna följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Andningsdepression

Vid höga doser eller hos patienter känsliga för agonistisk aktivitet hos μ -opioidreceptorn kan tapentadol orsaka dosrelaterad andningsdepression. Därför bör tapentadol administreras med försiktighet hos patienter med nedsatt andningsfunktion. Alternativa analgetika som saknar agonistisk

aktivitet för μ -opioidreceptorn bör övervägas och tapentadol bör sättas in endast under noggrann medicinsk övervakning vid lägsta möjliga dos hos sådana patienter. Om andningsdepression uppträder skall den behandlas liksom andningsdepression inducerad av andra agonister med aktivitet för μ -opioidreceptorn (se avsnitt 4.9).

Huvudskador och ökat intrakraniellt tryck

Tapentadol bör inte användas av patienter som kan vara predisponerade för intrakraniella effekter av koldioxidretention exempelvis vid tecken på ökat intrakraniellt tryck, nedsatt medvetandegrad eller koma. Analgetika med agonistisk aktivitet för μ -opioidreceptorn kan dölja kliniska tecken hos patienter med huvudskador. Tapentadol bör användas med försiktighet hos patienter med huvudskador och hjärntumörer.

Krampanfall

Tapentadol har inte undersökts systematiskt hos patienter med besvär av krampanfall och sådana patienter var exkluderade i kliniska studier. Liksom för andra analgetika med agonistisk aktivitet för μ -opioidreceptorn rekommenderas inte tapentadol till patienter med benägenhet för krampanfall eller något tillstånd som kan försätta patienten i en risk för krampanfall. Dessutom kan tapentadol öka risken för kramper hos patienter som tar andra läkemedel avsedda att sänka kramptröskeln (se avsnitt 4.5).

Nedsatt njurfunktion

Tapentadol har inte studerats i kontrollerade studier hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion och rekommenderas därför inte hos denna population (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Patienter med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion visade på en 2-faldig respektive 4,5-faldig ökning i systemisk exponering, jämfört med patienter med normal leverfunktion. Tapentadol bör användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2), särskilt i början av behandlingen.

Tapentadol har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion och rekommenderas därför inte hos denna population (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Användning vid pankreatit/gallvägsbesvär

Aktiva substanser med agonistisk aktivitet för μ -opioidreceptorn kan orsaka spasm i Oddis sfinkter. Tapentadol bör användas med försiktighet hos patienter med gallvägsbesvär, inklusive akut pankreatit.

Sömnrelaterade andningsstörningar

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar, inklusive central sömnapné (CSA) och sömnrelaterad hypoxemi. Den ökade risken för CSA vid opioidanvändning är dosberoende. Överväg att minska den totala opioiddosen för patienter som uppvisar CSA.

Blandade opioidagonister/antagonister

Försiktighet bör iakttas vid kombination av tapentadol med blandade agonist/antagonister med aktivitet för μ -opioidreceptorn (t.ex. pentazocine, nalbufin) eller partiella agonister med aktivitet för μ -opioidreceptorn (t.ex. buprenorfin). Hos patienter som får buprenorfin för behandling av opioidberoende bör alternativa behandlingsmetoder (som t.ex. tillfälligt utsättande av buprenorfin) övervägas, om administrering av rena μ -agonister (som tapentadol) blir nödvändiga i akuta smärtsituationer. Vid kombinerad användning med buprenorfin har krav på högre doser av rena μ -receptoragonister rapporterats och noggrann övervakning av biverkningar som andningsdepression krävs under sådana omständigheter.

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos-malabsorption.

Detta läkemedel filmdragerade tabletter innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Centralt verkande läkemedel/CNS-depressiva medel, inklusive alkohol och CNS-depressiva narkotiska läkemedel

Samtidig användning av tapentadol och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller andra andnings- eller CNS-depressiva läkemedel (andra opioider, hostdämpande medel eller substitutionsbehandlingar, barbiturater, antipsykotika, H1-antihistaminer, alkohol) ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. När kombinationsbehandling med tapentadol och ett andnings- eller CNS-depressivt läkemedel övervägs, ska därför dosreduktion av det ena eller båda läkemedlen övervägas och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4). Samtidig användning av opioider och gabapentinoider (gabapentin och pregabalin) ökar risken för opioidöverdosering, andningsdepression och dödsfall.

Blandade opioidagonister/antagonister

Försiktighet bör iakttas vid kombination av tapentadol med blandade agonist/antagonister med aktivitet för μ -opioidreceptorn (t.ex. pentazocine, nalbuphin) eller partiella agonister med aktivitet för μ -opioidreceptorn (t.ex. buprenorfin) (se också avsnitt 4.4).

Tapentadol kan inducera kramper och öka potentialen för att selektiva serotonin- återupptagshämmare (SSRI), serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), tricykliska antidepressiva läkemedel, antipsykotiska läkemedel och andra kramptröskelsänkande läkemedel orsakar kramper.

Rapporter har förekommit om serotonin syndrom som tidsmässigt sammanfallit med terapeutiskt användande av tapentadol i kombination med serotonerga läkemedel såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) och tricykliska antidepressiva.

Tecken på serotonin syndrom kan vara:

- Spontan klonus.
- Inducerbar eller okulär klonus med agitation eller diafores.
- Tremor och hyperreflexi.
- Hypertoni och kroppstemperatur $>38^{\circ}\text{C}$ och inducerbar okulär klonus.

Utsättandet av de serotonerga läkemedlen resulterar vanligen i en snabb förbättring. Behandlingen beror på typen och allvarlighetsgraden av symtomen.

Den främsta eliminationsvägen för tapentadol är konjugering med glukuronsyra medierad via uridindifosfattransferas (UGT), huvudsakligen UGT1A6-, UGT1A9- och UGT2B7- isoformer. Därför kan kombinationsbehandling med starka hämmare av dessa isoenzym (t.ex. ketokonazol, flukonazol, meklofenaminsyra) leda till ökad systemisk exponering av tapentadol (se avsnitt 5.2).

För patienter med tapentadolbehandling bör försiktighet iakttas om samtidig administrering av starka enzyminducerande läkemedel (t.ex. rifampicin, fenobarbital, johannesört (*hypericum perforatum*)) påbörjas eller avslutas, eftersom detta kan leda till minskad effekt respektive risk för biverkningar.

På grund av möjliga additiva effekter på synaptiska noradrenalin koncentrationer vilket kan resultera i oönskade effekter på hjärt-kärlsystemet, t.ex. hypertensiv kris, skall behandling med tapentadol undvikas hos patienter som får monoaminoxidashämmare (MAOI) eller de som har behandlats med sådana de senaste 14 dagarna.

Samtidig administrering av Tapentadol Consilient Health med antikolinergika eller läkemedel med antikolinerg aktivitet (t.ex. tricykliska antidepressiva läkemedel, antihistaminer, antipsykotika, muskelavslappnande läkemedel, läkemedel mot Parkinsons sjukdom) kan resultera i ökade antikolinerga biverkningar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns mycket begränsade data från användning hos gravida kvinnor.

Djurstudier har inte visat på teratogena effekter. Födröjd utveckling och embryotoxicitet har emellertid observerats för doser resulterande i överdrivna farmakologiska effekter (μ -opioidrelaterade CNS-effekter relaterade till dosering över det terapeutiska intervallet). Effekter på den postnatale utvecklingen var redan observerade vid maternell NOAEL (No Observable Adverse Effect Level) (se avsnitt 5.3). Vid långvarig opioidanvändning av modern under graviditet exponeras även fostret, vilket kan leda till neonatalt utsättningssyndrom (NOWS) hos det nyfödda barnet. Neonatalt utsättningssyndrom kan vara livshotande om det inte upptäcks och behandlas. En antidot ska finnas lätt tillgänglig för spädbarnet.

Tapentadol skall endast användas vid graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Födslovärkar och förlossning

Effekten av tapentadol på födslovärkar och förlossning hos människa är inte känd. Tapentadol rekommenderas inte för användning hos kvinnor under och omedelbart före födslovärkar och förlossning. På grund av den agonistiska aktiviteten för μ -opioidreceptorn hos tapentadol skall nyfödda spädbarn, hos vilka modern har tagit tapentadol, övervakas för andningsdepression.

Amning

Det finns ingen information om utsöndring av tapentadol i human bröstmjolk. En studie på råttungar som diade honor som fick tapentadol visade att tapentadol utsöndrades i mjölk (se avsnitt 5.3). Därför kan en risk för det ammande barnet inte uteslutas. Tapentadol skall inte användas under amning.

Fertilitet

Det finns inga humandata tillgängliga avseende effekten av tapentadol på fertilitet. I en studie på fertilitet och tidig embryonal utveckling observerades inga effekter på reproduktions- parametrar hos han- eller honråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tapentadol kan ha påtagliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner på grund av att det kan påverka centrala nervsystemets funktioner negativt (se avsnitt 4.8). Detta kan förväntas speciellt i början av behandlingen, när dosförändring sker liksom tillsammans med intag av alkohol eller lugnande läkemedel (se avsnitt 4.4). Patienter skall upplysas om huruvida det är tillåtet att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna som upplevdes hos patienter i de placebokontrollerade studierna med tapentadol var vanligtvis av lätt och måttlig allvarlighetsgrad. De mest frekventa biverkningarna var i magtarmkanalen och i det centrala nervsystemet (illamående, kräkningar, sömnhush, yrsel och huvudvärk).

Tabellen nedan listar biverkningar som identifierats i kliniska studier med tapentadol och efter marknadsföring. De är listade enligt klass och frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$ to $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<i>Organsystem</i>	<i>Mycket vanliga</i>	<i>Vanliga</i>	<i>Mindre vanliga</i>	<i>Sällsynta</i>	<i>Inte känd</i>
<i>Immunsystemet</i>				Överkänslighet mot läkemedel*	
<i>Metabolism och nutrition</i>		Minskad aptit			
<i>Psykiska tillstånd</i>		Oro, förvirring, hallucinationer, sömnrubbningar, onormala drömmar	Nedstämdhet, orienteringssvårigheter, agitation, nervositet, rastlöshet, eufori, Läkemedelsberoende	Onormala tankar	Delirium**
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Yrsel, sömnhet, huvudvärk	Skakningar	Störd uppmärksamhet, minnesförsämring, presynkope, sedation, ataxi, dysartri, hypoestesi, parestesier, ofrivilliga muskelkontraktioner	Kramper, nedsatt medvetandegrad, onormal koordination	
<i>Ögon</i>			Synstörningar		
<i>Hjärtat</i>			Ökad puls, palpitationer	Minskad puls	
<i>Blodkärl</i>		Rodnader	Hypotoni		
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i>			Andningsdepression, minskad syremättnad, andnöd		
<i>Magtarmkanalen</i>	Illamående, kräkningar	Förstoppning, diarré, dyspepsi, muntorrhet	Obehagskänsla i buken	Försämrade tömning av magsäcken	
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Pruritus, hyperhidros, utslag	Urtikaria		
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>		Muskelspasmer	Tunghetskänsla		
<i>Njurar och urinvägar</i>			Blåstömningsfördröjning, pollakisuri		

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Inte känd
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Asteni, trötthet, känsla av förändrad kroppstemperatur	Utsättningssymtom av läkemedel, ödem, onormal känsla, känsla av berusning, irritabilitet, känsla av avspändhet		
*Sällsynta fall av angioödem, anafylaxi och anafylaktisk chock har rapporterats efter marknadsföring. **Fall av delirium efter godkännande för försäljning har observerats hos patienter med ytterligare riskfaktorer som cancer och hög ålder.					

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av Tapentadol Consilient Health kan leda till läkemedelsberoende, även vid terapeutiska doser. Risken för läkemedelsberoende kan variera beroende på patientens individuella riskfaktorer, dosering och opioidbehandlingens längd (se avsnitt 4.4).

Kliniska studier utförda med tapentadol med patienter exponerade upp till 90 dagar visade på få utsättningssymtom vid abrupt avbrytande och de var vanligtvis klassificerade som lätta när de uppträdde. Trots detta skall läkare övervaka utsättningssymtom (se avsnitt 4.2) och behandla patienterna därefter om de uppträder.

Det är känt att risken för självmordstankar och genomförda självmord är större hos patienter med kronisk smärta. Dessutom har substanser med en uttalad påverkan på monoaminergiska systemet varit associerade med en förhöjd risk för suicidalitet hos patienter som lider av depression, speciellt i början av behandlingen. Tapentadoldata från kliniska studier och tiden efter marknadsföring ger inte några bevis för en ökad risk.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Human erfarenhet av överdosering med tapentadol är begränsad. Prekliniska data tyder på symtom liknande dem för andra centralt verkande analgetika med agonistisk aktivitet för μ -opioidreceptorn är att förvänta vid förgiftning med tapentadol. I princip inkluderar dessa symtom, beroende på den kliniska situationen, särskilt mios, kräkningar, kardiovaskulär kollaps, nedsättning av medvetandegraden upp till koma, kramper och andningsdepression upp till andningsstillestånd som kan vara dödligt.

Hantering

Hantering av överdosering skall fokusera på att behandla symtom av agonistisk aktivitet för μ -opioidreceptorn. När överdosering av tapentadol misstänks bör primärt fokus vara att återetablera fria luftvägar och upprätthålla assisterad eller kontrollerad andning.

Rena opioidreceptorantagonister som naloxon är specifika antidoter vid andningsdepression orsakad av överdosering med opioider. Andningsdepression efter överdosering kan kvarstå efter det att opioidreceptorantagonisten slutat verka. Administrering av en opioidreceptorantagonist är inte ett substitut för fortlöpande övervakning av luftvägar, andning och cirkulation efter en överdosering med opioider. Om effekten av en opioidreceptorantagonist är suboptimal eller bara av sin natur tillfällig, skall ytterligare en dos av en antagonist (t.ex. naloxon) administreras enligt instruktioner från tillverkaren av produkten.

Dekontaminering av magtarmkanalen kan övervägas för att eliminera icke absorberad aktiv substans.

Dekontaminering av magtarmkanalen med aktivt kol eller ventrikelsköljning kan övervägas inom 2 timmar efter intag. Innan försök till dekontaminering av magtarmkanalen skall åtgärder vidtas för att hålla luftvägarna fria.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika; opioider; övriga opioider, ATC-kod N02AX06

Tapentadol är ett starkt analgetikum med μ -agonistopioida och därtill noradrenalinåterupptagshämmande egenskaper. Tapentadol utövar direkt sin analgetiska effekt direkt utan någon farmakologiskt aktiv metabolit.

Tapentadol uppvisade effekt i prekliniska modeller av nociceptiv, neuropatisk, visceral och inflammatorisk smärta. Effekt har bekräftats i kliniska studier med tapentadol filmdragerade tabletter täckande nociceptiva smärttillstånd inklusive postoperativ ortopedisk - och buksmärta liksom kronisk smärta på grund av osteoartrit i höft eller knä. Den smärtlindrande effekten av tapentadol i studier på nociceptiv smärta liknade den som observerades för en potent opioid som användes som jämförelseläkemedel.

Effekter på hjärt-kärlsystemet: En grundlig QT-studie på människa uppvisade ingen effekt på QT-intervallet vid multipla terapeutiska och supratherapeutiska doser av tapentadol. På liknande sätt hade tapentadol ingen påverkan på andra EKG-parametrar (hjärtfrekvens, PR-intervall, QRS-duration, T-våg eller U-våg morfologi).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för tapentadol för alla grupper av den pediatrika populationen för måttlig till svår smärta (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Tapentadol absorberas snabbt och fullständigt efter oral administrering av tapentadol. Medelvärde av absolut biotillgänglighet efter enkeldosadministrering (fastande) är cirka 32 % på grund av omfattande första passage metabolism. Maximala serumkoncentrationer av tapentadol observeras vanligtvis cirka 1,25 timmar efter administrering av filmdragerade tabletter. Dosproportionell ökning av C_{max} och

AUC värdena för tapentadol har observerats efter administrering av filmdragerade tabletter över det orala terapeutiska dosintervallet.

En studie med multipeldosering (var 6:e timme) med doser från 75 till 175 mg tapentadol administrerat som filmdragerade tabletter visade ett ackumuleringsförhållande mellan 1,4 och 1,7 för den aktiva modersubstansen och mellan 1,7 och 2,0 för huvudmetaboliten tapentadol-O-glukuronid, vilket primärt bestäms av doseringsintervallet och den apparenta halveringstiden för tapentadol och dess metabolit. Steady state serumkoncentrationer av tapentadol nås på den andra dagen av behandlingsregimen.

Effekt av födointag

AUC och C_{max} ökade med 25 % respektive 16 % när filmdragerade tabletter administrerades efter en fettrik, kaloririk frukost. Tid till maximal plasmakoncentration förlängdes med 1,5 h under dessa förhållanden. Baserat på effektdata erhållna vid tidiga mätpunkter under fas II/III- studier verkar inte födointag vara av klinisk relevans. Tapentadol kan ges med eller utan föda.

Distribution

Tapentadol har en omfattande distribution i kroppen. Efter intravenös administrering är distributionsvolymen för tapentadol (V_z) 540 +/- 98 l. Plasmaproteinbindningen är låg och uppgår till cirka 20 %.

Metabolism

Metabolismen av tapentadol hos människa är omfattande. Cirka 97 % av modersubstansen metaboliseras. Den huvudsakliga metaboliseringsvägen för tapentadol är konjugering med glukuronsyra för produktion av glukuronider. Efter oral administrering är cirka 70 % av dosen utsöndrad via urinen i konjugerad form (55 % glukuronid och 15 % tapentadolsulfat). Uridinglukuronyldifosfattransferas (UGT) är det primära enzymet som är involverat i glukuronideringen (huvudsakligen UGT1A6, UGT1A9 och UGT2B7 isoformer). Totalt 3 % av den aktiva substansen utsöndras oförändrad i urinen. Tapentadol metaboliseras ytterligare till N-desmetyltapentadol (13 %) av CYP2C9 och CYP2C19 och till hydroxitapentadol (2 %) av CYP2D6, vilka metaboliseras vidare genom konjugering. Därför är aktiv substans som metaboliseras via cytokrom P450-systemet av mindre betydelse än glukuronidering. Ingen av metaboliterna bidrar till den analgetiska aktiviteten.

Eliminering

Tapentadol och dess metaboliter utsöndras nästan uteslutande (99 %) via njurarna. Total clearance efter intravenös administrering är 1530 +/- 177 ml/min. Terminal halveringstid efter oral administrering är i genomsnitt 4 timmar.

Särskilda populationer

Äldre patienter

Den genomsnittliga exponeringen (AUC) för tapentadol var jämförbar i studier med äldre individer (65-78 år) och unga vuxna (19-43 år) med ett 16 % lägre C_{max} observerat hos gruppen med äldre individer jämfört med unga vuxna individer.

Nedsatt njurfunktion

AUC och C_{max} för tapentadol var jämförbara hos individer med varierande njurfunktion (från normal till allvarligt försämrad). En ökad exponering (AUC) av tapentadol-O-glukuronid observerades däremot med ökande grad av njurfunktionsnedsättning. Hos individer med lätt, måttlig och allvarligt nedsatt njurfunktion är AUC för tapentadol-O-glukuronid 1,5; 2,5 respektive 5,5 gånger högre jämfört med normal njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Administrering av tapentadol resulterade i högre exponering av serumnivåer av tapentadol hos individer med nedsatt leverfunktion jämfört hos individer med normal leverfunktion. Förhållandet av farmakokinetiska parametrar hos tapentadol för grupperna med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med gruppen med normal leverfunktion var för AUC 1,7 respektive 4,2; för C_{max} 1,4 respektive 2,5 och för t_{1/2} 1,2 respektive 1,4. Bildningshastigheten för tapentadol-O-glukuronid var lägre hos individer med ökad leverfunktionsnedsättning.

Farmakokinetiska interaktioner

Tapentadol metaboliseras huvudsakligen via glukuronidering och endast mindre mängder metaboliseras via oxidativa vägar.

Eftersom glukuronidering är ett högt kapacitets-/lågt affinitetssystem, vilket inte är lätt att mätta ens vid sjukdom, och eftersom terapeutiska koncentrationer av aktiva substanser generellt sätt är långt under de koncentrationer som behövs för möjlig inhibering av glukuronidering, är kliniskt relevanta interaktioner orsakade av glukuronidering osannolika. I en uppsättning läkemedelsinteraktionsstudier med paracetamol, naproxen, acetylsalicylsyra och probenecid undersöktes en möjlig inverkan av dessa aktiva substanser på glukuronideringen av tapentadol. Studierna med de undersökta aktiva substanserna naproxen (500 mg två gånger dagligen i 2 dagar) och probenecid (500 mg två gånger dagligen i 2 dagar) visade att AUC för tapentadol ökade med 17 % respektive 57 %. På det hela taget observerades inga kliniskt relevanta effekter på serumkoncentrationen för tapentadol i dessa studier.

Dessutom genomfördes interaktionsstudier av tapentadol med metoklopramid och omeprazol för att undersöka en möjlig påverkan av dessa aktiva substanser på absorptionen hos tapentadol. Dessa studier visade inte heller på några kliniskt relevanta effekter på plasmakoncentrationerna hos tapentadol.

In vitro studier visade inte på någon potential för tapentadol att antingen hämma eller inducera cytokrom P450-enzym. Således är uppträdande av kliniskt relevanta interaktioner medierade av cytokrom P450-enzym osannolika.

Plasmaproteinbindningen hos tapentadol är låg (cirka 20 %). Därför är sannolikheten låg att farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner genom undanträngning från proteinbindningsstället skall uppstå.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Tapentadol var inte gentoxiskt i bakterier i Ames test. Tvetydiga fynd observerades i ett kromosomaberrationsstest *in vitro*, men när testet upprepades var resultaten tydligt negativa. Tapentadol var inte gentoxiskt *in vivo* när det två ändpunkterna i kromosomaberration och oplanerad DNA-syntes användes i försök upp till den maximalt tolererbara dosen. Långtidsstudier på djur identifierade inte någon potentiell carcinogen risk relevant för människor.

Tapentadol hade ingen inverkan på manlig eller kvinnlig fertilitet hos råttor men *in utero*-överlevnad reducerades vid höga doser. Det är inte känt om detta var medierat via hanen eller honan. Tapentadol visade inga teratogena effekter hos råttor och kaniner efter intravenös och subkutan exponering. Födröjd utveckling och fostertoxicitet observerades emellertid efter administrering av doser resulterande i överdriven farmakologi (μ -opioidrelaterade CNS- effekter relaterade till dosering över det terapeutiska intervallet). Efter intravenös dosering i råttor sågs reducerad *in utero*-överlevnad. I råttor orsakade tapentadol ökad mortalitet hos F1-avkomman vilken var direkt exponerad för mjölk mellan dag 1 och 4 efter födseln redan vid doser som inte orsakade toxicitet hos hondjuret. Det fanns inga effekter på neurologiska parametrar avseende beteende.

Utsöndring i bröstmjölk undersöktes i rättungar som diade honor som givits tapentadol. Ungarna exponerades dosberoende för tapentadol och tapentadol-O-glukuronid. Tapentadol utsöndras sammanfattningsvis i mjölk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa E460

Laktosmonohydrat

Kroskarmellosnatrium E468

Povidon E1201

Magnesiumstearat E470b

Tablethölje:

Polyvinylalkohol E1203

Titandioxid E171

Makrogol E1521

Talk E553b

Gul järnoxid E172 (*75 mg-tabletter*)

Röd järnoxid E172 (*100 mg-tabletter*)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvara blisterförpackningen i yttre kartongen för att skydda mot ljus.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PE/PVDC/Alu-blister innehållande 5, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90 eller 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Consilient Health Ltd.

Floor 3, Block 3

Miesian Plaza

Dublin 2,
D02 Y754
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr 67870 – 50 mg
MTnr 67871 – 75 mg
MTnr 67872 – 100 mg

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE
2025-09-03

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-11-06