

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tapentadol Depot Medical Valley 25 mg depottabletter
Tapentadol Depot Medical Valley 50 mg depottabletter
Tapentadol Depot Medical Valley 100 mg depottabletter
Tapentadol Depot Medical Valley 150 mg depottabletter
Tapentadol Depot Medical Valley 200 mg depottabletter
Tapentadol Depot Medical Valley 250 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje depottablett innehåller tapentadoltartrat motsvarande 25 mg tapentadol.
Varje depottablett innehåller tapentadoltartrat motsvarande 50 mg tapentadol.
Varje depottablett innehåller tapentadoltartrat motsvarande 100 mg tapentadol.
Varje depottablett innehåller tapentadoltartrat motsvarande 150 mg tapentadol.
Varje depottablett innehåller tapentadoltartrat motsvarande 200 mg tapentadol.
Varje depottablett innehåller tapentadoltartrat motsvarande 250 mg tapentadol.

För en fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

25 mg: Ljusbeige, rund och bikonvex depottablett, med en diameter på cirka 8 mm.

50 mg: Vit till benvit, rund och bikonvex depottablett, med en diameter på cirka 12 mm.

100 mg: Ljusedgul, avlång och bikonvex depottablett, med en längd på cirka 16 mm och en bredd på cirka 7 mm.

150 mg: Ljusrosa, avlång och bikonvex depottablett, med en längd på cirka 18 mm och en bredd på cirka 7,5 mm.

200 mg: Ljusockra, avlång och bikonvex depottablett, med en längd på cirka 18 mm och en bredd på cirka 7,5 mm.

250 mg: Rödbrun, avlång och bikonvex depottablett, med en längd på cirka 21 mm och en bredd på cirka 7,5 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tapentadol Depot Medical Valley är indicerat för behandling av

- svår kronisk smärta hos vuxna där endast opioidanalgetika ger tillräcklig effekt.
- svår kronisk smärta hos barn över 6 års ålder och hos ungdomar där endast opioidanalgetika ger tillräcklig effekt.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

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

Tapentadol Depot Medical Valley bör tas 2 gånger dagligen med cirka 12 timmars intervall.

Vuxna

Behandlingsstart

Behandlingsstart hos patienter som inte tar opioidanalgetika

Patienten bör starta behandlingen med enkeldoser av 50 mg tapentadol som depottablett 2 gånger dagligen.

Behandlingsstart hos patienter som tar opioidanalgetika

Vid byte från opioder till Tapentadol Depot Medical Valley och val av startdos skall hänsyn tas till typen av tidigare läkemedel, administrering och den genomsnittliga dagliga dosen. Detta kan kräva en högre startdos av Tapentadol Depot Medical Valley hos patienter som redan tar opioder jämfört med dem som inte tar opioder innan behandling med Tapentadol Depot Medical Valley påbörjas.

Titring och underhållsdos

Efter påbörjad behandling bör dosen titreras individuellt under nära överinseende av förskrivande läkare till en nivå som ger tillräcklig analgetisk effekt och minimerar biverkningarna. Erfarenheter från kliniska studier visar att stegvis titring av dosen med 50 mg tapentadol som depottablett 2 gånger dagligen var 3:e dag är lämpligt för att uppnå tillräcklig smärtskontroll hos de flesta patienterna. 25 mg tapentadol depottabletter kan också användas för dosjustering för att tillgodose individuella patientbehov.

Total daglig dos av Tapentadol Depot Medical Valley på över 500 mg tapentadol har inte studerats och rekommenderas därför inte.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion krävs ingen dosjustering (se avsnitt 5.2).

Tapentadol Depot Medical Valley 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 Depot Medical Valley bör användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Behandlingen av dessa patienter bör inledas med lägsta tillgängliga styrka, dvs. 25 mg tapentadol som depottablett och bör inte administreras oftare än var 24:e timme. Vid behandlingsstart rekommenderas inte en högre dygnsdos än 50 mg tapentadol depottabletter. Ytterligare behandling bör återspegla upprätthållande av analgesi med acceptabel tolerabilitet (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Tapentadol Depot Medical Valley 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

Dosering för barn baseras på ålder och kroppsvikt.

Behandlingsstart

Behandlingsstart hos patienter som inte tar opioidanalgetika

Rekommenderad startdos till barn och ungdomar från 6 år upp till 18 års ålder är 1,5 mg/kg kroppsvikt var 12:e timme. En startdos på 50 mg ska emellertid inte överskridas. Beroende på tillgängliga tablettstyrkor ska antingen 25 mg eller 50 mg övervägas som startdos.

Behandlingsstart hos patienter som tar opioidanalgetika

Vid byte från opioder till Tapentadol Depot Medical Valley och val av startdos ska hänsyn tas till typen av tidigare läkemedel, administrering och den genomsnittliga dagliga dosen. Detta kan kräva en högre startdos av Tapentadol Depot Medical Valley hos patienter som redan tar opioder jämfört med dem som inte tar opioder innan behandling med Tapentadol Depot Medical Valley påbörjas.

Titring och underhållsdos

Efter påbörjad behandling bör dosen titreras individuellt under nära överinseende av förskrivande läkare till en nivå som ger tillräcklig analgetisk effekt och minimerar biverkningar med dosökningar på 25 mg till patienter med kroppsvikt under 40 kg, eller dosökningar på 25 mg eller 50 mg till patienter med kroppsvikt över 40 kg, med minst 2 dagar mellan dosökningar.

Maximal rekommenderad dos är 3,5 mg/kg kroppsvikt var 12:e timme. Tillgängliga tablettstyrkor ska beaktas för att uppnå optimal dosering inom generellt dosrekommendationsintervall (1,5-3,5 mg/kg kroppsvikt), enligt förskrivande läkares bedömning. Total daglig dos över 500 mg, dvs. 250 mg var 12:e timme, ska inte överskridas. Enskilda patienter har haft nytta av doser ner till 1,0 mg/kg.

Nedsatt njurfunktion

Tapentadol Depot Medical Valley har inte studerats hos barn och ungdomar med nedsatt njurfunktion och rekommenderas därför inte hos denna population (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Tapentadol Depot Medical Valley har inte studerats hos barn och ungdomar med nedsatt leverfunktion och rekommenderas därför inte hos denna population (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Säkerhet och effekt för Tapentadol Depot Medical Valley för barn under 6 år har inte fastställts. Tapentadol Depot Medical Valley rekommenderas därför inte för användning hos denna population.

Administreringssätt

Tapentadol Depot Medical Valley är för oralt bruk.

Tapentadol Depot Medical Valley skall tas hela, inte delade eller tuggade, för att säkerställa att depotmekanismen bibehålls. Tapentadol Depot Medical Valley skall tas med tillräcklig mängd vätska. Tapentadol Depot Medical Valley kan tas oberoende av måltider.

Tapentadol-tablettens ytterhölje (matris) bryts inte alltid ner fullständigt och kan därför elimineras och synas i patientens avföring. Detta har dock ingen klinisk relevans eftersom tablettens aktiva substans redan har absorberats.

Behandlingsmål och utsättning av behandlingen

Innan behandling med Tapentadol Depot Medical Valley 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 Depot Medical Valley 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).

Behandlingstid

Tapentadol Depot Medical Valley ska inte användas längre än nödvändigt.

4.3 Kontraindikationer

Tapentadol Depot Medical Valley är kontraindicerat

- 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 Depot Medical Valley. 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 Depot Medical Valley 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 rådas att kontakta 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.

Läkare ska vara uppmärksamma på utsättningssymtom efter upprepad administrering av tapentadol och undvika abrupt utsättning (se avsnitt 4.2 och 4.8).

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

Samtidig användning av Tapentadol Depot Medical Valley och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sederig, 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 Depot Medical Valley samtidigt med sedativa läkemedel, ska dosreduktion av det ena eller båda läkemedlen övervägas och den simultana 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 Depot Medical Valley orsaka dosrelaterad andningsdepression. Därför bör medicinen administreras med försiktighet hos patienter med nedsatt andningsfunktion. Alternativa analgetika som saknar agonistisk aktivitet för μ -opioidreceptorn bör övervägas och Tapentadol Depot Medical Valley 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 Depot Medical Valley 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. Medicinen bör användas med försiktighet hos patienter med huvudskador och hjärntumörer.

Krampanfall

Tapentadol Depot Medical Valley 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 ska Tapentadol Depot Medical Valley användas med försiktighet till patienter med krampanfall eller något tillstånd som kan försätta patienten i en risk för krampanfall i anamnesen. Dessutom kan tapentadol öka risken för kramp hos patienter som tar andra läkemedel avsedda att sänka kramptröskeln (se avsnitt 4.5).

Nedsatt njurfunktion

Tapentadol Depot Medical Valley 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 Depot Medical Valley bör användas med försiktighet hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2), särskilt i början av behandlingen.

Tapentadol Depot Medical Valley 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 Depot Medical Valley 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 Depot Medical Valley med blandade agonist/antagonister med aktivitet för μ -opioid (t.ex. pentazocin, nalbufin) eller partiella agonister för μ -opioidreceptorn (t.ex. buprenorfin). Hos patienter som upprätthålls på buprenorfin för behandling av opioidberoende bör alternativa behandlingsmetoder (som t.ex. tillfällig utsättning av buprenorfin) övervägas, om administrering av fullständiga μ -agonister (som tapentadol) blir nödvändiga i akuta smärtsituationer. Vid kombinerad användning med buprenorfin, har det rapporterats om krav på högre doser för fullständiga μ -receptor agonister och noggrann övervakning av biverkningarna som andningsdepression krävs vid sådana omständigheter.

Pediatrisk population

Samma varningar och försiktighet för Tapentadol Depot Medical Valley gäller för barn, med följande ytterligare överväganden:

Tapentadol Depot Medical Valley har inte studerats på barn under 6 år (se avsnitt 4.1 och 4.2) och därför rekommenderas inte användning hos denna population.

Tapentadol Depot Medical Valley har inte utvärderats systematiskt hos barn och ungdomar med fetma och därför ska pediatriska patienter med fetma övervakas noggrant och den rekommenderade maximala dosen ska inte överskridas.

Tapentadol Depot Medical Valley har inte studerats på barn och ungdomar med nedsatt njur- eller leverfunktion och därför rekommenderas inte användning hos denna population (se avsnitt 4.2 och 5.2).

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 Depot Medical Valley 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 Depot Medical Valley 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 Depot Medical Valley med blandade agonist/antagonister med aktivitet för μ -opioid (t.ex. pentazocin, nalbufin) eller partiella agonister för μ -opioidreceptorn (t.ex. buprenorfin) (se också avsnitt 4.4).

Tapentadol Depot Medical Valley kan inducera kramper och öka potentialen för att selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), tricykliska antidepressiva läkemedel, antipsykotiska läkemedel och andra krampröskelsänkande 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°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 noradrenalinkoncentrationer vilket kan resultera i oönskade effekter på hjärt-kärlsystemet, t.ex. hypertensiv kris, skall behandling med Tapentadol Depot Medical Valley undvikas hos patienter som får monoaminooxidashämmare (MAOI) eller de som har behandlats med sådana de senaste 14 dagarna.

Samtidig administrering av Tapentadol Depot Medical Valley 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. Fördröjd utveckling och embryotoxicitet har emellertid observerats för doser resulterande i överdrivna farmakologiska effekter (μ-opioidrelaterade CNS-effekter i samband med 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).

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

Födslovärkar och förlossning

Effekten av tapentadol på födslovärkar och förlossning hos människa är inte känd. Tapentadol Depot Medical Valley 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 Depot Medical Valley skall inte användas under amning.

Fertilitet

Det finns inga humandata tillgängliga avseende effekten av Tapentadol Depot Medical Valley på fertilitet. I en studie på fertilitet och tidig embryonal utveckling observerades inga effekter på reproduktionsparametrar hos han- eller honråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tapentadol Depot Medical Valley kan ha stor inverkan på förmågan att köra bil och använda maskiner på grund av att det kan påverka funktionerna i det centrala nervsystemet negativt (se avsnitt 4.8). Detta måste förväntas särskilt i början av behandlingen, vid varje dosändring samt i samband med alkohol eller lugnande medel (se avsnitt 4.4). Patienterna bör informeras om huruvida det är tillåtet att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna som upplevdes hos patienter i de placebokontrollerade studierna med Tapentadol Depot Medical Valley var vanligtvis av lätt och måttlig allvarlighetsgrad. De mest frekventa biverkningarna var i magtarmkanalen och i det centrala nervsystemet (illamående, yrsel, förstoppning, huvudvärk och sömnighet).

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

BIVERKNINGAR					
Organsystem	Frekvens				
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Inte känd
Immunsystemet			Överkänslighet mot läkemedel*		
Metabolism och nutrition		Minskad aptit	Minskad vikt		
Psykiska störningar		Oro, depression, sömnrubbingar, nervositet, rastlöshet	Orienteringssvårigheter, förvirring, agitation, perceptionsstörningar, onormala drömmar, eufori	Läkemedels beroende, onormala tankar	Delirium **
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, sömnighet, huvudvärk	Störd uppmärksamhet, skakningar, ofrivilliga muskelkontraktioner	Nedsatt medvetandegrad, minnesförsämring, mental försämring, synkope, sedation, balansrubbingar, dysartri, hypoestesi, parestesier	Kramper, presynkope, onormal koordination	
Ögon			Synstörningar		
Hjärta			Ökad puls, nedsatt puls, palpitationer		

Blodkärl		Rodnader	Hypotoni		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Andnöd		Andningsdepression	
Magtarmkanalen	Illamående, förstoppning	Kräkningar, diarré, dyspepsi	Obehagskänsla i buken	Försämrade tömning av magsäcken	
Hud och subkutan vävnad		Pruritus, hyperhidros, utslag	Urtikaria		
Njurar och urinvägar			Blåstömningsfördröjning, pollakisuri		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Sexuell dysfunktion		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssättet		Asteni, trötthet, känsla av förändrad kroppstemperatur, torra slemhinnor, ödem	Utsättningssymtom av läkemedel, onormal känsla, irritabilitet	Känsla av berusning, 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.

Kliniska studier utförda med Tapentadol depottabletter med patienter exponerade upp till 1 år 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.

Läkemedelsberoende

Upprepad användning av Tapentadol Depot Medical Valley 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).

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

Pediatrik population

Frekvens, typ och svårighetsgrad av biverkningar hos barn och ungdomar som behandlas med Tapentadol Depot Medical Valley förväntas vara desamma som hos vuxna som behandlas med Tapentadol Depot Medical Valley. Inga nya säkerhetsproblem har identifierats från avslutad pediatrik studie för någon av de undersökta åldersgrupperna. Begränsade kliniska data avseende utsättningssymtom hos barn som använder depotformulering av tapentadol finns tillgängliga.

4.9 Överdosering

Symtom

Erfarenhet hos människa 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

Farmatoterapeutisk grupp: Analgetika; opioider; övriga opioider
ATC-kod: N02AX06

Tapentadol är ett starkt analgetikum med μ -agonistopioida och därtill noradrenalinåterupptagshämmande egenskaper. Tapentadol utövar 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 depottabletter i icke-maligna nociceptiva och neuropatiska tillstånd av kronisk smärta liksom kronisk tumörrelaterad smärta. Studier på smärta orsakad av osteoartrit och kronisk smärta i ländryggen visade liknande analgetisk effekt av tapentadol som hos en potent opioid som använts som referensläkemedel. I studien på smärtsam perifer diabetesneuropati uppvisade tapentadol skillnader mot placebo som användes som jämförelseläkemedel.

Effekter på hjärt-kärlsystemet: En grundlig QT-studie på människa uppvisade ingen effekt på QT-intervall 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).

Pediatrisk population

Utvidgning av indikationen till barn > 6 år är baserad på en exponeringsmatchande extrapolationsmetod som stöds av populationsfarmakokinetisk modellsimulering. Dosrekommendation till barn ger samma exponering för tapentadol som hos vuxna.

En randomiserad, aktiv-kontrollerad, öppen non-inferiority studie (KF5503/66) utfördes på 69 barn i åldrarna 6 år till under 18 år som led av svår smärta som förväntades kräva opioidbehandling i minst 14 dagar. 45 av dessa barn randomiserades till tapentadol depotberedning. Barnen behandlades med viktjusterade doser mellan 25 mg och 250 mg tapentadol depot två gånger dagligen eller motsvarande doser av jämförelseläkemedlet under en 14-dagars behandlingsperiod. Säkerhetsprofilen för tapentadol depot hos dessa barn var jämförbar med jämförelseläkemedlet och liknade säkerhetsprofilen som observerats hos vuxna behandlade med tapentadol depot. Säkerhetsprofilen för tapentadol depottabletter bibehölls hos 9 barn under en öppen förlängningsperiod på upp till ett år.

Data efter utsläpp på marknaden

Efter lansering har två studier utförts för att utvärdera den praktiska användningen av tapentadol.

Effekten av tapentadol depottabletter har verifierats i en multicenter randomiserad dubbelblind parallellgruppstudie med patienter med ländryggssmärta med neuropatisk smärtkomponent (KF5503/58). Studien visade en likvärdig minskning av genomsnittlig smärtintensitet för gruppen som behandlades med tapentadol och den aktiva kontrollgruppen som behandlades med en kombination av tapentadol depottabletter och pregabalin direktverkande tabletter.

I en öppen, multicenter randomiserad studie med patienter med svåra kroniska ländryggssmärta med neuropatisk smärtkomponent (KF5503/60), visade tapentadol depottabletter en signifikant minskning i genomsnittlig smärtintensitet.

5.2 Farmokokinetiska egenskaper

Absorption

Medelvärde av absolut biotillgänglighet efter enkeldosadministrering (fastande) av Tapentadol depottabletter är cirka 32 % på grund av omfattande första passage metabolism. Maximala serumkoncentrationer av tapentadol observeras mellan 3 till 6 timmar efter administrering av depottabletter. Dosproportionell ökning av AUC har observerats efter administrering av depottabletter över det terapeutiska dosintervallet.

En studie med multipeldosering två gånger dagligen med 86 mg och 172 mg tapentadol administrerat som depottabletter, visade ett ackumuleringsförhållande på cirka 1,5 för den aktiva modersubstansen vilket primärt bestäms av doseringsintervallet och den apparenta halveringstiden för tapentadol.

Effekt av födointag

AUC och C_{max} ökade med 8 % respektive 18 % när depottabletter administrerades efter en fettrik, kaloririk frukost. Detta bedömdes sakna klinisk relevans eftersom det faller inom den normala variationen av tapentadols farmakokinetik individer emellan. Tapentadol Depot Medical Valley 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 cytochrom 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. Terminal halveringstid efter oral administrering är i genomsnitt 5-6 timmar. Total clearance efter intravenös administrering är 1530 +/- 177 ml/min.

Särskilda patientgrupper

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 sett 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.

Pediatrik population

Absorption

Vid viktjusterad dosering var genomsnittlig serumkoncentration av tapentadol hos pediatrik population inom samma koncentrationsområde som hos vuxna försökspersoner.

Effekt av föda

Ingen dedikerad födoeffektsstudie har utförts på barn och ungdomar. Tapentadol Depot Medical Valley administrerades oavsett födointag i den fas II/III-studie som utfördes på barn och ungdomar. Baserat på effektdata från studien på barn och ungdomar, verkar födointag inte ha någon klinisk relevans. Tapentadol Depot Medical Valley kan tas med eller utan mat.

Distribution

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys efter oral administrering av tapentadol depottabletter till pediatrik population, var den genomsnittliga ($\pm$ SD) skenbara distributionsvolymen (V/F) för tapentadol 528 l ($\pm$ 227 l) hos barn i åldern 6 år till under 12 år och 795 l ($\pm$ 220 l) hos barn i åldern 12 år till under 18 år.

Metabolism

Hos människor i åldern 5 månader eller äldre är metabolismen av tapentadol omfattande.

Eliminering

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av tapentadol efter oral administrering av tapentadol depottabletter till pediatrik population var medelvärde ($\pm$ SD) för skenbart oralt clearance (CL/F) 135 l/tim ($\pm$ 51 l/tim) hos barn i åldern 6 år till under 12 år och 180 l/tim ($\pm$ 45 l/tim) hos barn i åldern 12 år till under 18 år.

Särskilda populationer

Nedsatt njur- och leverfunktion

Tapentadol Depot Medical Valley har inte studerats på barn och ungdomar med nedsatt njur- och leverfunktion.

Farmakokinetiska interaktioner

Dedikerade läkemedelsinteraktionsstudier har inte utförts på barn och ungdomar.

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. Fördröjd utveckling och fostertoxicitet observerades emellertid efter administrering av doser resulterande i överdrivna farmakologiska (μ -opioidrelaterade CNS-effekter relaterade till dosering över det terapeutiska intervallet) effekter. 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 råttungar som diade honor som givits tapentadol. Ungarna exponerades dosberoende för tapentadol och tapentadol-O-glukuronid. Tapentadol utsöndras sammanfattningsvis i mjölk.

Juvenila råttor behandlades från postnatal dag 6-90, vilket täckte utvecklingsperioden motsvarande spädbarnsålder, barndom och tonår hos människa. Under de tre första behandlingsdagarna observerades en numerärt högre incidens av mortalitet vid doser ≥ 25 mg/kg/dag med plasmaexponering av tapentadol vid LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) jämförbar med den förväntade kliniska plasmaexponeringen hos barn. Tapentadol tolererades väl hos råttungar äldre än 10 dagar. Det fanns inga behandlingsrelaterade kliniska tecken, effekter på kroppsvikt, matkonsumtion, utveckling före avvänjning eller reproduktion, tillväxt av långa rörben, motorisk aktivitet, beteende eller inläring och minne. Organvikter och makroskopisk eller mikroskopisk utvärdering visade inga behandlingsrelaterade förändringar. Tapentadol påverkade inte sexuell utveckling, parning eller dräktighetsparametrar hos de behandlade djuren.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna alla styrkor:

Povidon
Mikrokristallin cellulosa
Hypromellos
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat.

Tablettdragering 25 mg och 250 mg:

Hypromellos (E464)
Polydextros (E1200)
Titandioxid (E171)
Maltodextrin
Medellångkedjiga triglycerider
Gul järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172).

Tablettdragering 50 mg:

Hypromellos (E464)
Polydextros (E1200)
Titandioxid (E171)

Maltodextrin
Medellångkedjiga triglycerider.

Tablettdragering 100 mg:

Hypromellos (E464)
Polydextros (E1200)
Titandioxid (E171)
Maltodextrin
Medellångkedjiga triglycerider
Gul järnoxid (E172).

Tablettdragering 150 mg och 200 mg:

Hypromellos (E464)
Polydextros (E1200)
Titandioxid (E171)
Maltodextrin
Medellångkedjiga triglycerider
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVdC/PVC//Alu-blister med 7, 28, 30, 60 och 100 depottabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg: MTnr: 61925
50 mg: MTnr: 61926
100 mg: MTnr: 61927
150 mg: MTnr: 61928
200 mg: MTnr: 61929
250 mg: MTnr: 61930

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2022-05-25

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-12-19