

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tapentadol Retard Xiromed 25 mg tabletten met verlengde afgifte
Tapentadol Retard Xiromed 50 mg tabletten met verlengde afgifte
Tapentadol Retard Xiromed 100 mg tabletten met verlengde afgifte
Tapentadol Retard Xiromed 150 mg tabletten met verlengde afgifte
Tapentadol Retard Xiromed 200 mg tabletten met verlengde afgifte
Tapentadol Retard Xiromed 250 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

[25 mg]: Elke tablet met verlengde afgifte bevat tapentadoltartraat overeenkomend met 25 mg tapentadol.

[50 mg]: Elke tablet met verlengde afgifte bevat tapentadoltartraat overeenkomend met 50 mg tapentadol.

[100 mg]: Elke tablet met verlengde afgifte bevat tapentadoltartraat overeenkomend met 100 mg tapentadol.

[150 mg]: Elke tablet met verlengde afgifte bevat tapentadoltartraat overeenkomend met 150 mg tapentadol.

[200 mg]: Elke tablet met verlengde afgifte bevat tapentadoltartraat overeenkomend met 200 mg tapentadol.

[250 mg]: Elke tablet met verlengde afgifte bevat tapentadoltartraat overeenkomend met 250 mg tapentadol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte

[25 mg]: Lichtbeige, ronde en biconvexe tablet met verlengde afgifte, met een lengte van ongeveer 8 mm.

[50 mg]: Witte tot gebroken witte, ronde en biconvexe tablet met verlengde afgifte, met een lengte van ongeveer 12 mm.

[100 mg]: Lichtgele, langwerpige en biconvexe tablet met verlengde afgifte, met een lengte van ongeveer 16 mm en een breedte van ongeveer 7 mm.

[150 mg]: Lichtroze, langwerpige en biconvexe tablet met verlengde afgifte, met een lengte van ongeveer 18 mm en een breedte van ongeveer 7,5 mm.

[200 mg]: Licht okerkleurige, langwerpige en biconvexe tablet met verlengde afgifte, met een lengte van ongeveer 18 mm en een breedte van ongeveer 7,5 mm.

[250 mg]: Rood-bruine, langwerpige en biconvexe tablet met verlengde afgifte, met een lengte van ongeveer 21 mm en een breedte van ongeveer 7,5 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tapentadol Retard Xiromed is geïndiceerd voor de behandeling van

- ernstige chronische pijn bij volwassenen, die alleen adequaat met opioïde analgetica

- kan worden behandeld.
- Ernstige chronische pijn bij kinderen ouder dan 6 jaar en adolescenten, die enkel voldoende onder controle kan worden gehouden met opioïde analgetica.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Het doseringsregime dient individueel te worden afgestemd op de ernst van de te behandelen pijn, eerdere behandelervaring en de mogelijkheden om de patiënt te controleren. Tapentadol Retard Xiromed dient tweemaal daags te worden ingenomen, ongeveer eenmaal per 12 uur.

Volwassenen

Starten van de behandeling

De behandeling starten bij patiënten die geen opioïde analgetica gebruiken:

Patiënten dienen de behandeling te starten met één tablet met verlengde afgifte van 50 mg tapentadol, tweemaal daags in te nemen.

De behandeling starten bij patiënten die al opioïde analgetica gebruiken

Bij het overstappen van andere opiaten op Tapentadol Retard Xiromed en het kiezen van de startdosis dient rekening te worden gehouden met de aard, de wijze van toediening en de gemiddelde dagelijkse dosis van het vorige geneesmiddel. Daarbij kan een hogere startdosis Tapentadol Retard Xiromed nodig zijn bij patiënten die al opiaten gebruiken dan bij patiënten die voorafgaand aan de behandeling met Tapentadol Retard Xiromed geen opiaten gebruiken.

Titratie en onderhoudsbehandeling

Na aanvang van de behandeling dient de dosis onder nauwgezet toezicht van de voorschrijvend arts individueel te worden getitreerd tot een niveau waarbij adequate analgesie wordt bereikt en ongewenste effecten worden geminimaliseerd.

In klinisch onderzoek is gebleken dat een titratieschema, waarbij de dosis om de 3 dagen stapsgewijs wordt verhoogd met één tablet met verlengde afgifte van 50 mg tapentadol tweemaal daags, geschikt is om afdoende analgesie te bereiken bij de meeste patiënten. Voor individuele dosisaanpassingen kan ook de 25 mg tapentadol tablet met verlengde afgifte gebruikt worden.

Een totale dagelijkse dosis Tapentadol Retard Xiromed van meer dan 500 mg tapentadol is nog niet onderzocht en wordt derhalve niet aanbevolen.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie is dosisaanpassing niet nodig (zie rubriek 5.2). Tapentadol Retard Xiromed is niet bestudeerd in gecontroleerde effectiviteitsstudies bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Derhalve wordt gebruik bij deze populatie niet aanbevolen (zie rubriek 4.4. en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie is dosisaanpassing niet nodig (zie rubriek 5.2). Tapentadol Retard Xiromed dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met matige leverinsufficiëntie. Behandeling van deze patiënten dient te worden gestart met de laagste beschikbare dosis, d.w.z. 25 mg tapentadol als tablet met verlengde afgifte, die niet vaker dan eenmaal per 24 uur mag worden ingenomen. Bij aanvang van de behandeling wordt een hogere dagelijkse dosis dan 50 mg tapentadol als tablet met verlengde afgifte niet aanbevolen. Verdere behandeling dient uit te komen op behoud van de analgesie met een acceptabele verdraagbaarheid (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Tapentadol Retard Xiromed is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Derhalve wordt gebruik bij deze populatie niet aanbevolen (zie rubriek 4.4. en 5.2).

Ouderen (65 jaar en ouder)

In het algemeen is een dosisaanpassing bij oudere patiënten niet nodig. Bij ouderen is de kans echter groter dat de nier- en leverfunctie verminderd is. Daarom dient de dosis zorgvuldig, conform de aanbevelingen, te worden bepaald (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Pediatrische patiënten

Dosisaanbeveling voor kinderen is afhankelijk van leeftijd en lichaamsgewicht.

Begin van de behandeling

Begin van de behandeling bij patiënten die momenteel geen opioïde analgetica gebruiken.

Voor kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 tot 18 jaar is de aanbevolen startdosis 1,5 mg per kg lichaamsgewicht, elke 12 uur toegediend. Een startdosis van 50 mg mag echter niet worden overschreden. Van de beschikbare tabletsterktes moet 25 mg of 50 mg worden beschouwd als startdosis.

Begin van de behandeling bij patiënten die momenteel opioïde analgetica gebruiken

Bij het overschakelen van opioïden naar Tapentadol Retard Xiromed en het kiezen van de aanvangsdosis, moet rekening worden gehouden met de aard van het vorige geneesmiddel, de toediening en de gemiddelde dagelijkse dosis. Dit kan hogere begintdoses Tapentadol Retard Xiromed vereisen voor patiënten die momenteel opioïden gebruiken in vergelijking met patiënten die geen opioïden gebruikten voordat de therapie met Tapentadol Retard Xiromed werd gestart.

Titratie en onderhoud

Na aanvang van de behandeling moet de dosis individueel worden getitreerd tot een niveau dat voldoende analgesie geeft biedt en bijwerkingen minimaliseert onder nauw toezicht van de voorschrijvende arts met dosisverhogingen van 25 mg voor patiënten met een lichaamsgewicht van minder dan 40 kg of dosisverhogingen van 25 mg of 50 mg voor patiënten met een lichaamsgewicht van meer dan 40 kg na minimaal 2 dagen sinds de laatste dosisverhoging.

De maximale aanbevolen dosis is 3,5 mg per kg lichaamsgewicht, om de 12 uur gegeven. De beschikbare tabletsterktes moeten worden overwogen om de optimale dosis te verkrijgen binnen het algemene aanbevolen dosisbereik (1,5 mg/kg tot 3,5 mg/kg), zoals beoordeeld door de voorschrijvende arts. Een totale dosis van 500 mg per dag, d.w.z. 250 mg om de 12 uur, mag niet worden overschreden. Individuele patiënten hebben baat gehad bij doses tot 1,0 mg/kg.

Nierinsufficiëntie

Tapentadol Retard Xiromed is niet onderzocht bij kinderen en adolescenten met nierinsufficiëntie, daarom wordt het gebruik bij deze populatie niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Tapentadol Retard Xiromed is niet onderzocht bij kinderen en adolescenten met leverinsufficiëntie, daarom wordt het gebruik bij deze populatie niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

De veiligheid en werkzaamheid van Tapentadol Retard Xiromed bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn nog niet vastgesteld. Daarom wordt Tapentadol Retard Xiromed niet aanbevolen voor gebruik bij deze populatie.

Wijze van toediening

Tapentadol Retard Xiromed is voor oraal gebruik.

De tablet moet in zijn geheel (niet gebroken of gekauwd) worden ingenomen om ervoor te zorgen dat het mechanisme van verlengde afgifte intact blijft. Tapentadol Retard Xiromed dient met voldoende vloeistof te worden ingenomen. Tapentadol Retard Xiromed kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

De matrix van de tapentadol tabletten wordt mogelijk niet volledig verteerd en kan bijgevolg geëlimineerd worden en gezien worden in de stoelgang van de patiënt. Dit heeft echter geen klinische relevantie, aangezien het actieve bestanddeel van de tablet reeds geabsorbeerd werd.

Behandeldoelen en stopzetting

Voordat u begint met de behandeling met Tapentadol Retard Xiromed, dient er samen met de patiënt een behandelstrategie te worden opgesteld dat tevens de duur en de doelen van de behandeling omvat en een plan voor het einde van de behandeling, in overeenstemming met de richtlijnen voor pijnbestrijding. Tijdens de behandeling moet er regelmatig contact zijn tussen de arts en de patiënt om te beoordelen of de behandeling moet worden voortgezet, stopzetting moet worden overwogen en indien nodig de dosering moet worden aangepast. Wanneer een patiënt geen behandeling met Tapentadol Retard Xiromed meer nodig heeft, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontweningsverschijnselen te voorkomen. Indien er geen sprake is van adequate pijnbestrijding dient de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende ziekte te worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Duur van de behandeling

Tapentadol Retard Xiromed mag niet langer worden gebruikt dan noodzakelijk is.

4.3 Contra-indicaties

Tapentadol Retard Xiromed is gecontra-indiceerd:

- bij patiënten met overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- in situaties waarin werkzame stoffen met de mu-opioïde receptoragonistische werking gecontra-indiceerd zijn, d.w.z. patiënten met significante ademhalingsdepressie (in omstandigheden zonder bewaking of bij de afwezigheid van reanimatieapparatuur), en patiënten met acute of ernstige astma bronchiale of hypercapnie
- in elke patiënt met een aangetoonde of vermoede paralytische ileus
- in patiënten met acute intoxicatie met alcohol, slaapmiddelen, centraal werkende analgetica of psychotrope werkzame stoffen (zie rubriek 4.5)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tolerantie en opioïde gebruikstoornis (misbruik en afhankelijkheid)

Tolerantie, fysieke en psychologische afhankelijkheid en een opioïde gebruikstoornis (opioid use disorder, OUD) kunnen optreden bij herhaalde toediening van opioïden zoals Tapentadol Retard Xiromed. Een hogere dosis en een langere duur van de opioïdbehandeling kunnen het risico op het ontwikkelen van OUD verhogen. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van opioïden kan leiden tot een overdosis en/of overlijden.

Het risico op het ontwikkelen van OUD is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of familieanamnese (ouders, broer of zus) van middelengebruikstoornissen (waaronder alcoholgebruikstoornis), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke geschiedenis van andere psychische stoornissen (bijv. zware depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen).

Voor aanvang van de behandeling met Tapentadol Retard Xiromed en tijdens de behandeling dienen behandeldoelen en een stopzettingsplan met de patiënt te worden afgesproken (zie rubriek 4.2). Voor en tijdens de behandeling moet de patiënt ook worden geïnformeerd over de risico's en tekenen van OUD. Patiënten moet worden geadviseerd om contact op te nemen met hun arts als deze symptomen optreden.

Patiënten dienen gecontroleerd te worden op tekenen van drugszoekend gedrag (bijv. te vroege verzoeken om aanvullingen). Dit omvat de beoordeling van gelijktijdige opioïden en psychoactieve middelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van OUD dient overleg met een verslavingsdeskundige te worden overwogen.

Artsen moeten alert zijn voor ontweningsverschijnselen na herhaalde toediening van tapentadol en abrupt stoppen te vermijden (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.8).

Risico bij gelijktijdig gebruik van sederende geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of aanverwante stoffen

Gelijktijdig gebruik van Tapentadol Retard Xiromed en kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of verwante stoffen kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet gelijktijdig voorschrijven met deze kalmerende geneesmiddelen worden voorbehouden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Indien besloten wordt om Tapentadol Retard Xiromed gelijktijdig met kalmerende geneesmiddelen voor te schrijven, moet de duur van de gelijktijdige behandeling zo kort mogelijk zijn.

De patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht wordt het sterk aanbevolen om patiënten en hun zorgverstrekkers te informeren over deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Ademhalingsdepressie

In hoge doses of bij voor mu-opioïdreceptoragonisten gevoelige patiënten, kan Tapentadol Retard Xiromed dosisgerelateerde ademhalingsdepressie veroorzaken. Tapentadol Retard Xiromed dient derhalve voorzichtig te worden toegediend aan patiënten met een verstoorde ademhalingsfunctie. Andere niet-mu-opioïde receptoragonistische analgetica dienen te worden overwogen. Bij dergelijke patiënten mag Tapentadol Retard Xiromed uitsluitend worden toegepast onder zorgvuldig medische supervisie bij de laagste effectieve dosis. Als ademhalingsdepressie ontstaat, dient dit op dezelfde wijze te worden behandeld als een door mu-opioïde receptoragonist geïndiceerde ademhalingsdepressie (zie rubriek 4.9).

Hoofddletsel en verhoogde intracraniale druk

Tapentadol Retard Xiromed mag niet worden gebruikt bij patiënten die bijzonder gevoelig kunnen zijn voor de intracraniale effecten van kooldioxidieretentie, zoals patiënten met bewijs voor verhoogde intracraniale druk, bewustzijnsstoornis of coma. Analgetica met mu-opioïdreceptoragonistische werking kunnen het klinische verloop van patiënten met hoofddletsel maskeren. Tapentadol Retard Xiromed dient voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met hoofddletsel en hersentumoren.

Convulsies

Tapentadol Retard Xiromed is niet systematisch geëvalueerd bij patiënten met een convulsieve aandoening; dergelijke patiënten waren uitgesloten van klinische onderzoeken. Net als andere analgetica met mu-opioïde agonistische werking, wordt Tapentadol Retard Xiromed niet aangeraden bij patiënten met een voorgeschiedenis van een convulsieve aandoening of een aandoening waarbij de patiënt risico loopt op convulsies loopt. Daarnaast kan tapentadol het risico op aanvallen verhogen bij patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die de drempel voor convulsiedrempel verlagen (zie rubriek 4.5).

Nierinsufficiëntie

Tapentadol Retard Xiromed is niet bestudeerd in gecontroleerde effectiviteitsstudies bij patiënten met een ernstige nierfunctieinsufficiëntie. Derhalve wordt het gebruik bij deze populatie niet aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Bij proefpersonen met een lichte en matige leverinsufficiëntie was de systemische blootstelling respectievelijk een 2-voudige en 4,5-voudige toegenomen vergeleken met proefpersonen met een normale leverfunctie. Tapentadol Retard Xiromed dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 5.2), vooral bij de start van de behandeling. Tapentadol Retard Xiromed is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Derhalve wordt het gebruik bij deze populatie niet aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Gebruik bij pancreas-/galwegaandoeningen

Werkzame stoffen met mu-opioïde receptoragonistische werking kunnen spasmen veroorzaken van de sfincter van Oddi. Tapentadol Retard Xiromed dient voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten met galwegaandoeningen, inclusief acute pancreatitis.

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Opioïden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centrale slaapapneu (CSA) en slaapgerelateerde hypoxemie. Het gebruik van opioïden verhoogt het risico op CSA op een dosisafhankelijke manier. Overweeg bij patiënten met CSA om de totale dosering van opioïden te verlagen.

Gemengde opioïde agonisten/antagonisten

Voorzichtigheid is geboden bij het combineren van Tapentadol Retard Xiromed met gemengde mu-opioïde agonisten/antagonisten (zoals pentazocine, nalbufine) of gedeeltelijke mu-opioïde agonisten (zoals buprenorfine). Bij patiënten behandeld met buprenorfine voor opioïdeverslaving, moeten alternatieve behandelingsopties overwogen worden (zoals bijvoorbeeld tijdelijke stopzetting van buprenorfine), als de toediening van zuivere mu-agonisten (zoals tapentadol) noodzakelijk wordt in geval van acute pijn situaties. Bij gecombineerd gebruik met buprenorfine werd voor zuivere mu-receptoragonisten een hogere dosisbehoefte gerapporteerd en in dergelijke gevallen is een regelmatige controle op bijwerkingen zoals ademhalingsdepressie noodzakelijk.

Tapentadol Retard Xiromed tabletten met verlengde afgifte bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Pediatrische populatie

Voor kinderen gelden dezelfde waarschuwingen en voorzorgen voor Tapentadol Retard Xiromed, met de volgende aanvullende overwegingen:

Tapentadol Retard Xiromed is niet onderzocht bij kinderen jonger dan 6 jaar (zie rubriek 4.1 en 4.2), en daarom wordt het gebruik bij deze populatie niet aanbevolen.

Tapentadol Retard Xiromed is niet systematisch geëvalueerd bij kinderen en adolescenten met obesitas, daarom moeten pediatrie patiënten met obesitas uitgebreid worden gecontroleerd en mag de aanbevolen maximale dosis niet worden overschreden.

Tapentadol Retard Xiromed is niet onderzocht bij kinderen en adolescenten met nier- of leverfunctiestoornissen, daarom wordt het gebruik bij deze populatie niet aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Centraal werkende geneesmiddelen/middelen die het centrale zenuwstelsel (CZS) onderdrukken, met inbegrip van alcohol en CZS-onderdrukkende opioïden

Het gelijktijdig gebruik van Tapentadol Retard Xiromed met kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of andere middelen die de ademhaling of het centraal zenuwstelsel onderdrukken (andere opioïden, antitussiva of substitutiebehandelingen, barbituraten, antipsychotica, H1-antihistaminica, alcohol) verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden door het bijkomende dempende effect op het CZS. Wanneer een gecombineerde behandeling van Tapentadol Retard Xiromed wordt overwogen met een middel dat de ademhaling of het centrale zenuwstelsel onderdrukt, moet een verlaging van de dosis van één of beide middelen worden overwogen en moet de duur van het gelijktijdige gebruik worden beperkt (zie rubriek 4.4). Gelijktijdig gebruik van opioïden en gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) vergroot het risico op overdosering van opioïden, onderdrukte ademhaling en overlijden.

Gemengde opioïdeagonisten/antagonisten

Voorzichtigheid is geboden bij het combineren van Tapentadol Retard Xiromed met gemengde mu-opioïde agonisten/antagonisten (zoals pentazocine, nalbufine) of gedeeltelijke mu-opioïde agonisten (zoals buprenorfine) (zie ook rubriek 4.4).

Tapentadol Retard Xiromed kan convulsies veroorzaken en de kans vergroten op het veroorzaken van convulsies door selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-

noradrenalineheropnameremmers (SNRI's), tricyclische antidepressiva, antipsychotica en andere middelen die de convulsiedrempel verlagen.

Er zijn meldingen geweest van serotoninesyndroom in een tijdelijk verband met het therapeutisch gebruik van tapentadol in combinatie met serotonerge geneesmiddelen zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) en tricyclische antidepressiva.

De volgende verschijnselen kunnen duiden op een serotoninesyndroom:

- Spontane clonus
- Induceerbare of oculaire clonus met agitatie of diaforese
- Tremor en hyperreflexie
- Hypertonie en lichaamstemperatuur > 38°C en induceerbare oculaire clonus.

Staken van de serotonerge geneesmiddelen leidt meestal tot een snelle verbetering. Behandeling hangt af van de aard en de ernst van de symptomen.

De belangrijkste eliminatieroute voor tapentadol is conjugatie met glucuronzuur, gemedieerd via uridinedifosfaattransferase (UGT), voornamelijk UGT1A6-, UGT1A9- en UGT2B7-isovormen. Gelijktijdige toediening met sterke remmers van deze iso-enzymen (bijv. ketoconazol, fluconazol, meclofenaminezuur) kan dus leiden tot een verhoogde systemische blootstelling aan tapentadol (zie rubriek 5.2).

Bij patiënten die tapentadol gebruiken is voorzichtigheid geboden als gelijktijdige toediening van sterke enzyminducerende geneesmiddelen (bijv. rifampicine, fenobarbital, sint-janskruid (*hypericum perforatum*)) begint of stopt, aangezien dit respectievelijk kan leiden tot verminderde werkzaamheid of risico op bijwerkingen.

Behandeling met Tapentadol Retard Xiromed dient te worden vermeden bij patiënten die monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) krijgen of deze in de afgelopen 14 dagen hebben gebruikt; gelijktijdige behandeling heeft mogelijke additieve effecten op synaptische noradrenalineconcentraties, wat kan resulteren in ongewenste cardiovasculaire effecten, zoals hypertensieve crisis.

Gelijktijdige toediening van Tapentadol Retard Xiromed met anticholinergica of geneesmiddelen met een anticholinerge werking (bijv. tricyclische antidepressiva, antihistaminica, antipsychotica, spierverslappers, geneesmiddelen tegen de ziekte van Parkinson) kan leiden tot een toename van anticholinerge bijwerkingen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn zeer weinig gegevens over het van tapentadol gebruik bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek zijn geen teratogene effecten gebleken. Bij doses die resulteerden in krachtige farmacologische effecten (mu-opioïd-gerelateerde CZS effecten gerelateerd aan dosering boven de therapeutische range), werden echter vertraagde ontwikkeling en embryotoxiciteit waargenomen. Reeds bij de maternale NOAEL (no observed adverse effect level) werden effecten op de postnatale ontwikkeling waargenomen (zie rubriek 5.3).

Tapentadol Retard Xiromed mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus. Langdurig gebruik van opioïden door de moeder tijdens de zwangerschap stelt de foetus ook bloot aan opioïden. De pasgeborene baby kan als gevolg het neonataal opioïd ontwenningsyndroom ervaren. Het neonataal opioïd ontwenningsyndroom kan levensbedreigend zijn als het niet wordt herkend en behandeld. Een antidotum voor de pasgeborene moet direct beschikbaar zijn.

Weeën en bevalling

Het effect van tapentadol op de weeën en de bevalling bij mensen is onbekend. Tapentadol Retard Xiromed wordt niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen tijdens en onmiddellijk voor de weeën en de bevalling. Vanwege de mu-opioïdreceptoragonistische werking van tapentadol dienen pasgeborenen van wie de moeder tapentadol heeft gebruikt, te worden gecontroleerd op ademhalingsdepressie.

Borstvoeding

Er is geen informatie over de uitscheiding van tapentadol in de moedermelk bij mensen. Uit een studie met rattenjongen die gezoogd werden door vrouwtjes die tapentadol toegediend kregen, bleek dat tapentadol in de moedermelk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Daarom kan een risico voor de zuigeling niet worden uitgesloten. Tapentadol Retard Xiromed mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bij de mens beschikbaar over het effect van Tapentadol Retard Xiromed op de vruchtbaarheid. In een onderzoek naar vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling werden geen effecten op voortplantingsparameters waargenomen bij mannelijke of vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3)

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tapentadol Retard Xiromed kan grote invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen aangezien dit middel functies van het centrale zenuwstelsel nadelig kan beïnvloeden (zie rubriek 4.8). Dit kan zich vooral voordoen bij het begin van de behandeling, bij elke dosisaanpassing en bij gelijktijdig gebruik van alcohol of kalmeringsmiddelen (zie rubriek 4.4). De patiënt dient nadrukkelijk te worden verteld of autorijden of het bedienen van machines toegestaan is.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die werden ervaren door patiënten in de placebogecontroleerde onderzoeken die met Tapentadol Retard Xiromed werden uitgevoerd, waren voornamelijk van lichte tot matige ernst. De meest voorkomende bijwerkingen bevonden zich in het maagdarmstelsel en het centrale zenuwstelsel (misselijkheid, duizeligheid, constipatie, hoofdpijn en slaperigheid).

Onderstaande tabel bevat een overzicht van bijwerkingen die waargenomen zijn in klinische studies met tapentadol-producten met verlengde afgifte en vanuit post-marketing ervaring. De bijwerkingen zijn ingedeeld naar klasse en frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als volgt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $<1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $<1/1000$), zeer zelden ($<1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

BIJWERKINGEN					
Systeem/orgaan-klasse	Frequentie				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	On-bekend
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid aan geneesmiddelen*		
Voedings- en stofwisselings-stoornissen		Verminderde eetlust	Gewichtsafname		
Psychiatrische aandoeningen		Angstigheid, depressieve stemming,	Desoriëntatie, verwardheid, agitatie,	Geneesmiddel-afhankelijkheid	Delirium**

		slaapstoornis, nervositeit, rusteloosheid	perceptiestoornissen, abnormale dromen, euforische stemming	abnormale gedachten	
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn	Aandachtsstoornis, tremor, onwillekeurige spiersamentrekkingen	Verlaagd bewustzijn, geheugenstoornis, psychische stoornis, syncope, sedatie, evenwichtsstoornis, dysartrie, hyposthesie, paresthesie	Convulsie, presyncope, abnormale coördinatie	
Oogaandoeningen			Visuele stoornis		
Hartaandoeningen			Versnelde hartslag, Vertraagde hartslag, hartkloppingen		
Bloedvataandoeningen		Blozen	Verlaagde bloeddruk		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen		Dyspneu		Ademhalingsdepressie	
Maagdarmstelselaandoeningen	Misleijkheid, obstipatie	Braken, diarree, dyspepsie	Abdominaal ongemak	Verstoorde maaglediging	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus, hyperhidrose, uitslag	Urticaria		
Nier- en urinewegaandoeningen			Moeite met urineren, pollakisurie		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Seksuele disfunctie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie, vermoeidheid, gevoel dat de lichaamstemperatuur verandert, droge	Onthoudingsyndroom, zich abnormaal voelen, prikkelbaarheid	Dronken gevoel, ontspannen gevoel	

		mucosa, oedeem			
--	--	-------------------	--	--	--

* *Postmarketing werden zeldzame gevallen van angio-oedeem, anafylaxie en anafylactische shock gemeld.*

** *Postmarketinggevallen van delirium werden waargenomen bij patiënten met aanvullende risicofactoren zoals kanker en hoge leeftijd.*

Klinische onderzoeken met tapentadol-tabletten met verlengde afgifte waarbij patiënten tot 1 jaar werden blootgesteld, leverden weinig bewijs voor onthoudingsverschijnselen na abrupt staken van de behandeling. En indien deze symptomen zich voordeden, werden over het algemeen als mild geclassificeerd. Niettemin dienen artsen alert te zijn op onthoudingsverschijnselen (zie rubriek 4.2) en mochten deze optreden, de patiënt dienovereenkomstig te behandelen.

Het risico op suïcidale gedachten en het plegen van zelfmoord is hoger bij patiënten die aan chronische pijn lijden. Verder zijn stoffen met een uitgesproken invloed op het monoaminerge systeem geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidaliteit bij patiënten die aan depressie lijden, vooral in het begin van de behandeling. Gegevens uit klinische studies en post-marketingrapporten duiden niet op een verhoogd risico voor tapentadol.

Drugsafhankelijkheid

Herhaald gebruik van Tapentadol Retard Xiromed kan leiden tot drugsafhankelijkheid, zelfs bij therapeutische doses. Het risico op drugsafhankelijkheid kan variëren afhankelijk van de individuele risicofactoren van een patiënt, de dosering en de duur van de behandeling met opioïden (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

Pediatrische patiënten

Frequentie, type en ernst van bijwerkingen bij kinderen en adolescenten behandeld met Tapentadol Retard Xiromed zullen naar verwachting hetzelfde zijn als bij volwassenen behandeld met Tapentadol Retard Xiromed. Er zijn geen nieuwe veiligheidsproblemen geïdentificeerd uit voltooide pediatrie onderzoeken voor een van de onderzochte leeftijdsgroepen. Er zijn beperkte klinische onderzoeksgegevens beschikbaar over ontweningsverschijnselen bij kinderen die de PR-formulering van tapentadol gebruiken.

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is beperkte ervaring bij de mens met overdosering van tapentadol. Preklinische gegevens duiden erop dat na intoxicatie met tapentadol symptomen te verwachten zijn die vergelijkbaar zijn met die van andere centraal werkende analgetica met mu-opioïdreceptoragonistische activiteit. In principe bestaan deze symptomen, verwijzend naar de klinische setting, met name uit miose, braken, cardiovasculaire collaps, bewustzijnsstoornissen tot en met coma, convulsies en ademhalingsdepressie tot en met ademhalingsstilstand die fataal kunnen zijn.

Behandeling

De behandeling van overdosering dient gericht te zijn op behandeling van symptomen van mu-opioïdagonisme. Wanneer overdosering met tapentadol wordt vermoed, dient primaire aandacht te worden besteed aan het vrijmaken van de luchtwegen en het instellen van geassisteerde of gecontroleerde beademing.

Zuivere opioïdreceptorantagonisten, zoals naloxon, zijn specifieke antidota tegen ademhalingsdepressie als gevolg van overdosering met opioïden. Ademhalingsdepressie na een overdosering kan langer duren dan de werkingsduur van de opioïdreceptorantagonist. Toediening van een opioïdreceptorantagonist is geen substituut voor continue controle van de luchtwegen, de ademhaling en de circulatie na een overdosering met opioïden. Als de respons op de opioïdreceptorantagonist suboptimaal of slechts van korte duur is, dient een extra dosis van de antagonist (bijvoorbeeld naloxon) te worden toegediend conform de aanwijzingen van de fabrikant van het geneesmiddel.

Gastro-intestinale decontaminatie kan worden overwogen om niet-geabsorbeerd werkzaam bestanddeel te elimineren. Binnen 2 uur na inname kan gastro-intestinale decontaminatie met geactiveerde kool of door maagspoeling worden overwogen. Voordat gastro-intestinale decontaminatie wordt geprobeerd, moeten eerst maatregelen genomen worden om de luchtweg open te houden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: analgetica; opiaten; andere opiaten. ATC-code: N02AX06

Tapentadol is een krachtig analgeticum met mu-opioïdagonistische en bijkomende noradrenalineheropnameremmende eigenschappen. Tapentadol oefent zijn analgetische effecten rechtstreeks uit zonder farmacologisch actieve metaboliet

De werkzaamheid van tapentadol is aangetoond in preklinische modellen van nociceptieve, neuropathische, viscerale en inflammatoire pijn; de werkzaamheid is geverifieerd in klinische studies met tapentadol tabletten met verlengde afgifte bij niet-maligne nociceptieve en neuropathische chronische pijn alsmede bij chronische tumor-gerelateerde pijn. Uit onderzoek naar pijn als gevolg van osteoartrose en naar chronische lage rugpijn is gebleken dat de analgetische werkzaamheid van tapentadol vergelijkbaar is met die van het sterke opioïd dat als comparator is gebruikt. In het onderzoek naar pijnlijke diabetische perifere neuropathie onderscheidde tapentadol zich van de placebo die als comparator werd gebruikt.

Effecten op het cardiovasculaire systeem: In een grondige QT-studie bij mensen werd geen effect van meerdere therapeutische en suprathapeutische doseringen tapentadol op het QT-interval aangetoond. Tapentadol had ook geen relevant effect op andere ECG-parameters (hartfrequentie, PR-interval, QRS-duur, morfologie van de T-golf- of U-golf).

Pediatrische populatie

De uitbreiding van de indicatie naar kinderen ouder dan 6 jaar is gebaseerd op een extrapolatiebenadering waarbij de blootstelling wordt vergeleken, ondersteund door popPK-model simulaties. Met de aanbevolen doses bij kinderen wordt een vergelijkbare blootstelling aan tapentadol bereikt als bij volwassenen.

Er is één gerandomiseerd, actief gecontroleerd, open-label non-inferioriteitsstudie (KF5503/66) uitgevoerd bij 69 kinderen in de leeftijd van 6 tot 18 jaar die leden aan ernstige pijn waarvoor naar verwachting minimaal 14 dagen opioïdenbehandeling nodig was. 45 van deze kinderen werden gerandomiseerd naar tapentadol PR. De kinderen werden behandeld met op gewicht aangepaste doses tussen 25 mg en 250 mg tapentadol PR tweemaal daags of gelijkwaardige doses van het vergelijkingsmedicijn gedurende een behandelingsperiode van 14 dagen. Het veiligheidsprofiel van tapentadol PR bij deze kinderen was vergelijkbaar met het vergelijkingsmiddel en vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij volwassenen die werden behandeld met tapentadol PR. Het veiligheidsprofiel van tapentadol PR werd gehandhaafd bij 9 kinderen tijdens een open-label verlengingsperiode van maximaal één jaar.

Postmarketinggegevens

Twee post-marketing studies werden uitgevoerd met als onderwerp het praktische gebruik van tapentadol.

De effectiviteit van tapentadol tabletten met verlengde afgifte is geverifieerd in een multicenter, gerandomiseerde, dubbel blinde parallel-groep studie met patiënten met lage rugpijn met een neuropathische component (KF5503/58). De reductie in gemiddelde pijnintensiteit in de groep waarbij tapentadol werd toegediend, was vergelijkbaar aan deze in de comparator groep, waarbij een combinatie van tapentadol tabletten met verlengde afgifte samen met pregabaline tabletten met onmiddellijke afgifte werd toegediend.

In een open-label, multicenter, gerandomiseerde studie met patiënten met ernstige chronische lage rugpijn met een neuropathische component (KF5503/60), werden tapentadol-tabletten met verlengde afgifte geassocieerd met significante verminderingen van de gemiddelde pijnintensiteit.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid na eenmalige toediening (nuchter) van tapentadol PR is ongeveer 32% als gevolg van een uitgebreid first-pass-metabolisme. De maximale serumconcentraties van tapentadol worden tussen 3 en 6 uur na toediening van tabletten met verlengde afgifte waargenomen.

Na toediening van de tabletten met verlengde afgifte over het gehele therapeutische dosisbereik zijn dosisproportionele verhogingen van de AUC waargenomen.

In een onderzoek met meervoudige doses waarbij tweemaal daags 86 mg en 172 mg tapentadol werd toegediend in de vorm van tabletten met verlengde afgifte werd een accumulatieverhouding van ongeveer 1,5 voor de moederstof gevonden, wat hoofdzakelijk bepaald wordt door het toedieningsinterval en de schijnbare halfwaardetijd van tapentadol. Steady state serumconcentraties van tapentadol werden bereikt op de tweede dag van het behandelingsregime.

Effect van voedsel

Wanneer tabletten met verlengde afgifte na een vet- en calorierijk ontbijt werden toegediend, namen de AUC en de C_{max} toe met respectievelijk 8% en 18%. Dit werd als klinisch niet relevant beschouwd omdat dit binnen de normale interindividuele variabiliteit van de farmacokinetische parameters van tapentadol valt. Tapentadol Retard Xiromed kan met of zonder voedsel worden gegeven.

Distributie

Tapentadol wordt uitgebreid in het gehele lichaam gedistribueerd. Na intraveneuze toediening is het distributievolume (V_z) van tapentadol 540 +/- 98 l. De serumeiwitbinding is laag en bedraagt ongeveer 20%.

Biotransformatie

Bij mensen wordt tapentadol uitgebreid gemetaboliseerd. Ongeveer 97% van de moederverbinding wordt gemetaboliseerd. De belangrijkste route van het metabolisme van tapentadol is conjugatie met glucuronzuur tot glucuroniden. Na orale toediening wordt ongeveer 70% van de dosis via de urine uitgescheiden in geconjugeerde vorm (55% glucuronide en 15% sulfaat van tapentadol).

Uridinedifosfaatglucuronyltransferase (UGT) is het primaire enzym dat bij de glucuronidering betrokken is (voornamelijk de isovormen UGT1A6, UGT1A9 en UGT2B7). In totaal wordt 3% van het werkzame bestanddeel als ongewijzigde vorm uitgescheiden in de urine. Tapentadol wordt bovendien door CYP2C9 en CYP2C19 gemetaboliseerd tot N-desmethyl tapentadol (13%) en door CYP2D6 tot hydroxy tapentadol (2%), die verder worden gemetaboliseerd door conjugatie. Daarom is het metabolisme van het werkzame bestanddeel dat door het cytochroom P450-systeem wordt gemedieerd minder belangrijk dan de glucuronidatie.

Geen van de metabolieten draagt bij aan de analgetische activiteit.

Eliminatie

Tapentadol en zijn metabolieten worden bijna uitsluitend (99%) via de nieren uitgescheiden. De totale klaring na intraveneuze toediening is 1530 +/- 177 ml/min. De terminale halfwaardetijd na orale toediening is gemiddeld 5-6 uur na orale toediening.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

In een studie met oudere proefpersonen (65-78 jaar) was de gemiddelde blootstelling (AUC) aan tapentadol vergelijkbaar met jonge volwassenen (19-43 jaar), waarbij de gemiddelde C_{max} in de groep oudere proefpersonen 16% lager was dan in de groep met jonge volwassen proefpersonen.

Nierinsufficiëntie

Bij proefpersonen met een wisselende mate van nierfunctie (van normaal tot ernstig gestoord) waren de AUC en C_{max} van tapentadol vergelijkbaar. Daarentegen werd een verhoogde blootstelling (AUC) aan tapentadol-O-glucuronide waargenomen naargelang de mate van nierinsufficiëntie toenam. Bij proefpersonen met lichte, matige en ernstige nierinsufficiëntie was de AUC van tapentadol-O-glucuronide respectievelijk 1,5-, 2,5- en 5,5-maal hoger dan bij een normale nierfunctie.

Leverinsufficiëntie

Bij proefpersonen met een gestoorde leverfunctie resulteerde toediening van tapentadol in een hogere blootstelling aan en hogere serumconcentraties van tapentadol dan bij proefpersonen met een normale leverfunctie.

De verhouding van farmacokinetische parameters van tapentadol voor de groepen met lichte en matige leverinsufficiëntie vergeleken met de groep met een normale leverfunctie waren respectievelijk 1,7 en 4,2 voor de AUC, respectievelijk 1,4 en 2,5 voor de C_{max} en respectievelijk 1,2 en 1,4 voor de $t_{1/2}$. Tapentadol-O-glucuronide werd trager gevormd naarmate de leverinsufficiëntie ernstiger was.

Farmacokinetische relaties

Tapentadol wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door glucuronidering en slechts een kleine hoeveelheid wordt gemetaboliseerd door oxidatieve routes.

Aangezien glucuronidering een systeem met hoge capaciteit en lage affiniteit is dat zelfs bij ziekte niet gemakkelijk verzadigd raakt, en aangezien therapeutische concentraties van werkzame bestanddelen in het algemeen aanzienlijk lager zijn dan de concentraties die nodig zijn om glucuronidering eventueel te remmen, is het onwaarschijnlijk dat er klinisch relevante interacties zullen plaatsvinden die veroorzaakt worden door glucuronidatie. In een reeks geneesmiddelinteractiestudies met paracetamol, naproxen, acetylsalicylzuur en probenecide is mogelijke invloed van deze werkzame bestanddelen op de glucuronidering van tapentadol onderzocht. De studies met de werkzame bestanddelen naproxen (500 mg tweemaal daags gedurende 2 dagen) en probenecide (500 mg tweemaal daags gedurende 2 dagen) toonden een toename van de AUC van tapentadol met respectievelijk 17% en 57%. In deze studies werden in het algemeen geen klinisch relevante effecten op de serumconcentraties van tapentadol waargenomen. Verder zijn interactiestudies met metoclopramide en omeprazol uitgevoerd om na te gaan of deze werkzame bestanddelen mogelijk van invloed zijn op de absorptie van tapentadol. Ook in deze studies zijn geen klinisch relevante effecten gebleken op de serumconcentraties van tapentadol.

Uit in vitro studies bleek niet dat tapentadol cytochroom P450-enzymen remt of induceert. Het is derhalve onwaarschijnlijk dat klinisch relevante interacties optreden die gemedieerd worden door het cytochroom P450-systeem.

De plasma-eiwitbinding van tapentadol is laag (ongeveer 20%). De kans op farmacokinetische geneesmiddelinteracties als gevolg van verdringing van de eiwitbindingsplaats is derhalve laag.

Pediatrische patiënten

Absorptie

Bij gebruik van gewichtsgecorrigeerde dosering lagen de gemiddelde serumconcentraties van tapentadol die werden waargenomen bij pediatrie patiënten binnen het bereik van de concentraties die werden waargenomen bij volwassen proefpersonen.

Effecten van voedsel

Er is geen specifiek voedselonderzoek uitgevoerd bij kinderen en adolescenten. In de fase II/III- studie uitgevoerd bij kinderen en adolescenten werd tapentadol PR toegediend ongeacht de voedselinname.

Op basis van de werkzaamheidsgegevens die tijdens het onderzoek bij kinderen en adolescenten zijn verkregen, lijkt het voedingseffect niet van klinisch belang te zijn. Tapentadol PR mag met of zonder voedsel worden gegeven.

Distributie

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse was het gemiddelde (\pm SD) schijnbare verdelingsvolume (V/F) van tapentadol na orale toediening van tapentadol PR-tabletten bij kinderen 528 L (\pm 227 L) voor kinderen van 6 tot 12 jaar, en 795 L (\pm 220 L) voor kinderen van 12 tot 18 jaar.

Biotransformatie

Bij mensen van 5 maanden of ouder is het metabolisme van tapentadol uitgebreid.

Eliminatie

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse was de gemiddelde (\pm SD) schijnbare orale klaring (CL/F) van tapentadol na orale toediening van tapentadol PR-tabletten bij kinderen 135 L/u (\pm 51 L/u) voor kinderen van 6 tot 12 jaar, en 180 L/u (\pm 45 L/u) voor kinderen van 12 tot 18 jaar.

Speciale populaties

Nier- en leverinsufficiëntie

Tapentadol retard is niet onderzocht bij kinderen en adolescenten met nier- en leverfunctiestoornissen.

Farmacokinetische relaties

Er zijn geen specifieke onderzoeken naar interacties tussen geneesmiddelen uitgevoerd bij kinderen en adolescenten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Tapentadol was niet genotoxisch in bacteriën in de Ames-test. Een in vitro chromosomale aberratietest leverde tegenstrijdige bevindingen op, maar bij herhaling van de test waren de resultaten duidelijk negatief. Tapentadol was niet genotoxisch in vivo, met chromosomale aberratie en ongeplande DNA-synthese als de twee eindpunten, wanneer het getest werd tot de maximaal verdragen dosis. Langetermijnstudies bij dieren wezen niet op een potentieel carcinogeen risico dat relevant is voor de mens.

Tapentadol had bij ratten geen invloed op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid, maar bij de hoge dosis was de in utero overleving verminderd. Niet bekend is of dit via het mannetje of het vrouwtje werd gemedieerd. Tapentadol had geen teratogene effecten bij ratten en konijnen na intraveneuze en subcutane blootstelling. Vertraagde ontwikkeling en embryotoxiciteit werden echter waargenomen na toediening van doses die resulteerden in krachtige farmacologische effecten (mu-opioïd gerelateerde CZS effecten gerelateerd aan dosering boven de therapeutische range). Na intraveneuze toediening aan ratten was de in utero overleving verminderd. Bij ratten veroorzaakte tapentadol al in doseringen die geen maternaletoxiciteiten veroorzaakten, een

verhoogde mortaliteit van F₁-nakomelingen die tussen dag 1 en dag 4 postpartum rechtstreeks via de moedermelk werden blootgesteld. Er waren geen effecten op neurologische gedragsparameters. Uitscheiding in moedermelk werd onderzocht bij rattenjongen die gezoogd werden door vrouwtjes die tapentadol toegediend kregen. De jongen werden dosisafhankelijk blootgesteld aan tapentadol en tapentadol-O-glucuronide. Geconcludeerd werd dat tapentadol in moedermelk wordt uitgescheiden.

Jonge ratten werden behandeld vanaf postnatale dag 6 tot dag 90, wat overeenkomt met de ontwikkelingsperiode die overeenkomt met de babytijd, kindertijd en adolescentie bij de mens. Tijdens de eerste 3 dagen van de behandeling werd een numeriek hogere incidentie van sterfte waargenomen bij doses van ≥ 25 mg/kg/dag met Tapentadol plasmablootstelling op het laagste waargenomen nadelige effectniveau (LOAEL) vergelijkbaar met de voorspelde klinische plasmablootstelling bij kinderen.

Tapentadol werd goed verdragen bij pups ouder dan 10 dagen. Er waren geen behandelingsgerelateerde klinische symptomen, effecten op lichaamsgewicht, voedselconsumptie, ontwikkeling vóór het spenen of voortplanting, groei van lange botten, motorische activiteit, gedrag of leren en geheugen.

Orgaangewichten en macroscopische of microscopische evaluatie toonden geen behandelingsgerelateerde veranderingen. Tapentadol had geen invloed op de seksuele ontwikkeling, paring of zwangerschapsparameters bij de behandelde dieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern alle sterktes:

Povidon

Mikrokristallijne cellulose

Hypromellose

Colloïdaal watervrij silica

Magnesiumstearaat.

Tabletcoating 25 mg en 250 mg:

Hypromellose (E464)

Polydextrose (E1200)

Titaniumdioxide (E171)

Maltodextrine

Middellange keten triglyceriden

Geel ijzeroxide (E172)

Zwart ijzeroxide (E172)

Rood ijzeroxide (E172).

Tabletcoating 50 mg:

Hypromellose (E464)

Polydextrose (E1200)

Titaniumdioxide (E171)

Maltodextrine

Middellange keten triglyceriden.

Tabletcoating 100 mg:

Hypromellose (E464)

Polydextrose (E1200)

Titaniumdioxide (E171)

Maltodextrine

Middellange keten triglyceriden

Geel ijzeroxide (E172).

Tabletcoating 150 mg en 200 mg:

Hypromellose (E464)
Polydextrose (E1200)
Titaniumdioxide (E171)
Maltodextrine
Middellange keten triglyceriden
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVdC/PVC//Alu blisterverpakking met 7, 28, 30, 60 en 100 tabletten met verlengde afgifte.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
23632 Höllviken
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Tapentadol Retard Xiromed 25 mg tabletten met verlengde afgifte

RVG 128166

Tapentadol Retard Xiromed 50 mg tabletten met verlengde afgifte

RVG 128167

Tapentadol Retard Xiromed 100 mg tabletten met verlengde afgifte

RVG 128168

Tapentadol Retard Xiromed 150 mg tabletten met verlengde afgifte

RVG 128169

Tapentadol Retard Xiromed 200 mg tabletten met verlengde afgifte

RVG 128170

Tapentadol Retard Xiromed 250 mg tabletten met verlengde afgifte

RVG 128171

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 juni 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.5, 4.8 en 4.9: 19 december 2025