

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 kan worden behandeld met opioïde analgetica.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het doseringsschema moet individueel worden aangepast aan de ernst van de te behandelen pijn, de eerdere ervaring met de behandeling en het vermogen om de patiënt te controleren. Tapentadol Retard Xiromed moet tweemaal daags worden ingenomen, ongeveer elke 12 uur.

Start van therapie

Start van de therapie bij patiënten die momenteel geen opioïde analgetica gebruiken
Patiënten dienen de behandeling te starten met een enkelvoudige dosis van 50 mg tapentadol als tablet met verlengde afgifte, tweemaal daags toegediend.

Start van de therapie 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 aanvangsdoseringen van Tapentadol Retard Xiromed vereisen voor patiënten die momenteel opioïden gebruiken in vergelijking met degenen die geen opioïden hebben gebruikt voordat de behandeling met Tapentadol Retard Xiromed werd opgestart.

Titratie en onderhoud

Na het starten van de therapie moet de dosering individueel worden getitreerd tot een niveau dat adequate analgesie geeft en bijwerkingen minimaliseert onder nauw toezicht van de voorschrijvende arts.

Ervaring uit klinische onderzoeken heeft aangetoond dat een titratieschema in stappen van 50 mg tapentadol als tablet met verlengde afgifte tweemaal daags om de 3 dagen geschikt was om bij de meeste patiënten een adequate pijnbeheersing te bereiken. De 25 mg tapentadol-tablet met verlengde afgifte kan ook worden gebruikt voor dosisaanpassingen om aan de individuele behoeften van de patiënt te voldoen.

Totale dagelijkse doseringen van Tapentadol Retard Xiromed hoger dan 500 mg tapentadol zijn nog niet bestudeerd en worden daarom niet aanbevolen.

Stopzetting van de behandeling

Ontwenningssverschijnselen kunnen optreden na abrupt stopzetten van de behandeling met tapentadol (zie rubriek 4.8). Wanneer een patiënt geen behandeling met tapentadol meer nodig heeft, is het raadzaam de dosis geleidelijk af te bouwen om ontwenningssverschijnselen te voorkomen.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis is een dosisaanpassing niet nodig (zie rubriek 5.2).

Tapentadol Retard Xiromed is niet onderzocht in gecontroleerde werkzaamheidsonderzoeken bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis, daarom wordt het gebruik bij deze populatie niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis is een dosisaanpassing niet nodig (zie rubriek 5.2).

Tapentadol Retard Xiromed moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis. De behandeling bij deze patiënten moet worden gestart met de laagst beschikbare dosissterkte, d.w.z. 25 mg tapentadol als tablet met verlengde afgifte, en mag niet vaker dan eenmaal per 24 uur worden toegediend. Bij de start van de therapie wordt een dagelijkse dosis van meer dan 50 mg tapentadol als tablet met verlengde afgifte niet aanbevolen.

Verdere behandeling moet het behoud van analgesie weerspiegelen met aanvaardbare verdraagbaarheid (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Tapentadol Retard Xiromed is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis, daarom wordt het gebruik bij deze populatie niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Oudere patiënten (personen van 65 jaar en ouder)

In het algemeen is een dosisaanpassing bij oudere patiënten niet vereist. Aangezien oudere patiënten echter een grotere kans hebben op een verminderde nier- en leverfunctie, dient de aanbevolen dosering zorgvuldig te worden gekozen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Tapentadol Retard Xiromed bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Daarom wordt Tapentadol Retard Xiromed niet aanbevolen voor gebruik bij deze populatie.

Wijze van toediening

Tapentadol Retard Xiromed moet in zijn geheel worden ingenomen, niet verdeeld of gekauwd, om ervoor te zorgen dat het mechanisme met verlengde afgifte behouden blijft. Tapentadol Retard Xiromed moet met voldoende vloeistof worden ingenomen. Tapentadol Retard Xiromed kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Het omhulsel (matrix) van de tapentadol-tablet wordt mogelijk niet volledig verteerd en kan daarom worden geëlimineerd en zichtbaar zijn in de ontlasting van de patiënt. Deze bevinding heeft echter geen klinische relevantie, aangezien de werkzame stof van de tablet al is opgenomen.

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 agonistische activiteit van de mu-opioïde receptor gecontra-indiceerd zijn, d.w.z. patiënten met significante ademhalingsdepressie (in niet-gecontroleerde omgevingen of de afwezigheid van reanimatieapparatuur), en patiënten met acuut of ernstig bronchiaal astma of hypercapnie
- bij elke patiënt die paralytische ileus heeft of vermoedt te hebben
- bij 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 (opioïd use disorder, OUD) kunnen optreden bij herhaalde toediening van opioïden.

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).

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.

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

Gelijktijdig gebruik van Tapentadol Retard Xiromed en sederende geneesmiddelen zoals benzodiazepinen of verwante stoffen kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dient gelijktijdig voorschrijven met deze sederende geneesmiddelen te worden voorbehouden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Als wordt besloten om Tapentadol Retard Xiromed gelijktijdig met sederende geneesmiddelen voor te schrijven, moet worden overwogen de dosis van één of beide middelen te verlagen en 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

Bij hoge doseringen of bij patiënten die gevoelig zijn voor mu-opioïdreceptoragonisten, kan Tapentadol Retard Xiromed dosisgerelateerde ademhalingsdepressie veroorzaken. Daarom moet Tapentadol Retard Xiromed met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een verminderde ademhalingsfunctie. Alternatieve niet-mu-opioïde receptoragonistische analgetica dienen te worden overwogen en Tapentadol Retard Xiromed mag bij dergelijke patiënten alleen worden gebruikt onder zorgvuldig medisch toezicht en met de laagste effectieve dosis. Als ademhalingsdepressie optreedt, moet deze worden behandeld als elke door mu-opioïde receptoragonist veroorzaakte ademhalingsdepressie (zie rubriek 4.9).

Hoofdlletsel en verhoogde intracraniale druk

Tapentadol Retard Xiromed mag niet worden gebruikt bij patiënten die mogelijk bijzonder gevoelig zijn voor de intracraniale effecten van kooldioxideretentie, zoals patiënten met tekenen van verhoogde intracraniale druk, verminderd bewustzijn of coma. Analgetica met agonistische activiteit van de mu-opioïde receptor kunnen het klinische verloop van patiënten met hoofdlletsel vertroebelen. Tapentadol Retard Xiromed moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met hoofdlletsel en hersentumoren.

Epileptische aanvallen

Tapentadol Retard Xiromed is niet systematisch geëvalueerd bij patiënten met een epileptische aandoening, en dergelijke patiënten werden uitgesloten van klinische onderzoeken. Net als andere analgetica met een mu-opioïde agonistische werking, moet Tapentadol Retard Xiromed echter met zorg worden voorgeschreven aan patiënten met een voorgeschiedenis van een epileptische aandoening of een aandoening waarbij de patiënt risico loopt op epileptische aanvallen. Bovendien kan tapentadol het risico op convulsies verhogen bij patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die de drempel voor convulsies verlagen (zie rubriek 4.5).

Nierfunctiestoornis

Tapentadol Retard Xiromed is niet onderzocht in gecontroleerde werkzaamheidsonderzoeken bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis, daarom wordt het gebruik bij deze populatie niet aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Patiënten met een lichte en matige leverfunctiestoornis vertoonden respectievelijk een 2-voudige en 4,5-voudige toename van de systemische blootstelling in vergelijking met proefpersonen met een normale leverfunctie. Tapentadol Retard Xiromed moet met voorzichtigheid 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, daarom wordt het gebruik bij deze populatie niet aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Gebruik bij pancreas-/galwegaandoeningen

Werkzame stoffen met agonistische activiteit van de mu-opioïde receptor kunnen spasmen van de sluitspier van Oddi veroorzaken. Tapentadol Retard Xiromed moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met galwegaandoeningen, waaronder 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 die buprenorfine blijven gebruiken voor de behandeling van opioïdeverslaving, moeten alternatieve behandelingsopties (zoals tijdelijke stopzetting van buprenorfine) worden overwogen als toediening van volledige mu-agonisten (zoals tapentadol) noodzakelijk wordt in acute pijnsituaties. Bij gecombineerd gebruik met buprenorfine zijn hogere dosisvereisten voor volledige mu-receptoragonisten gemeld en in dergelijke omstandigheden is nauwlettende monitoring van bijwerkingen zoals ademhalingsdepressie vereist.

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

Gelijktijdig gebruik van Tapentadol Retard Xiromed met sederende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of andere ademhalings- of CZS-depressiva (andere opioïden, antitussiva of substitutiebehandelingen, barbituraten, antipsychotica, H1-antihistaminica, alcohol) verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden vanwege een additief CZS-onderdrukkend effect. Daarom moet, wanneer een gecombineerde therapie van Tapentadol Retard Xiromed met een ademhalings- of CZS-onderdrukker wordt overwogen, de dosisverlaging 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 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) (zie ook rubriek 4.4).

Tapentadol Retard Xiromed kan convulsies veroorzaken en de kans op selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's), tricyclische antidepressiva, antipsychotica en andere geneesmiddelen die de convulsiedrempel verlagen om convulsies te veroorzaken, verhogen.

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.

Het serotoninesyndroom is waarschijnlijk wanneer een van de volgende symptomen wordt waargenomen:

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

Het stopzetten van de serotonerge geneesmiddelen zorgt meestal voor een snelle verbetering. De 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 met tapentadol worden behandeld, 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 moet worden vermeden bij patiënten die monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) krijgen of die deze in de afgelopen 14 dagen hebben ingenomen vanwege mogelijke additieve effecten op synaptische noradrenalineconcentraties die kunnen leiden tot cardiovasculaire bijwerkingen, zoals hypertensieve crisis (zie rubriek 4.4)

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een zeer beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek zijn geen teratogene effecten gebleken. Er werden echter vertraagde ontwikkeling en embryotoxiciteit waargenomen bij doseringen die resulteerden in overdreven farmacologie (mu-opioïde-gerelateerde effecten op het CZS gerelateerd aan dosering boven het therapeutische bereik). Effecten op de postnatale ontwikkeling werden al waargenomen bij de maternale NOAEL (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.

Bevalling

Het effect van tapentadol op de bevalling bij mensen is niet bekend. Tapentadol Retard Xiromed wordt niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen tijdens en vlak voor de bevalling. Vanwege de agonistische activiteit van de mu-opioïde receptor van tapentadol moeten pasgeboren baby's van wie de moeder tapentadol heeft gebruikt, worden gecontroleerd op ademhalingsdepressie.

Borstvoeding

Er is geen informatie over de uitscheiding van tapentadol in de moedermelk. Uit een onderzoek bij rattenpups die werden gezoogd door moederdieren waaraan tapentadol was toegediend, werd geconcludeerd dat tapentadol via de melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Daarom kan een risico voor het zogende kind niet worden uitgesloten. Tapentadol Retard Xiromed mag niet worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding.

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 reproductieve parameters 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 vanwege het feit dat het de functies van het centrale zenuwstelsel nadelig kan beïnvloeden (zie rubriek 4.8). Dit is vooral te verwachten aan het begin van de behandeling, bij elke dosiswijziging en ook in verband met alcohol of kalmeringsmiddelen (zie rubriek 4.4). Patiënten moeten worden gewaarschuwd of autorijden of het gebruik van machines is toegestaan.

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 maagdarmsstelsel en het centrale zenuwstelsel (misselijkheid, duizeligheid, constipatie, hoofdpijn en slaperigheid).

De onderstaande tabel geeft een overzicht van bijwerkingen die zijn vastgesteld in klinische onderzoeken die zijn uitgevoerd met tapentadol-producten met verlengde afgifte. Ze zijn gerangschikt op klasse en frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

BIJWERKINGEN					
Systeemorgaan-klasse	Frequentie				
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Onbekend
Immuunsysteem aandoeningen			Overgevoeligheid aan geneesmiddelen*		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust	Gewichtsafname		
Psychiatrische aandoeningen		Angstigheid, depressieve bui, slaapstoornis, zenuwachtigheid, rusteloosheid	Desoriëntatie, verwarde toestand, agitatie, perceptiestoornissen, abnormale dromen, euforische stemming	Verslaafdheid, abnormaal denken	Delirium**

Zenuwstelsel-aandoeningen	Duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn	Aandachtsstoornis, tremor, onwillekeurige spiersamentrekkingen	Verminderd niveau van bewustzijn, geheugenstoornis, mentale stoornis, syncope, sedatie, evenwichtsstoornis, dysartrie, hypoesthesie, paresthesie	Convulsie, presyncope, abnormale coördinatie	
Oog-aandoeningen			Visuele stoornis		
Hartaandoeningen			Verhoogde hartslag, Verlaagde hartslag, hartkloppingen		
Bloedvat-aandoeningen		Blozen	Verminderde bloeddruk		
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinum aandoeningen		Dyspneu		Ademhalingsdepressie	
Maagdarmstelsel aandoeningen	Misleelijkheid, constipatie	Overgeven, diarree, dyspepsie	Abdominaal ongemak	Verminderde maaglediging	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus, hyperhidrose, huiduitslag	Urticaria		
Nier- en urinewegaandoeningen			Urinaire aarzeling, pollakisurie		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Seksuele disfunctie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie, vermoeidheid, gevoel van verandering in lichaamstemperatuur, droogheid van het slijmvlies, oedeem	Geneesmiddelenontwenningssyndroom, zich abnormaal voelen, prikkelbaarheid	Zich dronken voelen, gevoel van ontspanning	

** Postmarketing zijn 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 die zijn uitgevoerd met tapentadol-tabletten met verlengde afgifte bij blootstelling van de patiënt tot 1 jaar hebben weinig aanwijzingen opgeleverd voor ontweningsverschijnselen bij abrupt staken en deze werden over het algemeen geclassificeerd als licht wanneer ze optraden. Niettemin dienen artsen waakzaam te zijn voor ontweningsverschijnselen (zie rubriek 4.2) en patiënten dienovereenkomstig te behandelen als deze zich voordoen.

Het is bekend dat het risico op zelfmoordgedachten en gepleegde zelfmoord hoger is bij patiënten die lijden aan chronische pijn. Bovendien zijn stoffen met een uitgesproken invloed op het monoaminerge systeem in verband gebracht met een verhoogd risico op suïcidaliteit bij patiënten die lijden aan depressie, vooral aan het begin van de behandeling. Voor tapentadol leveren gegevens uit klinische onderzoeken en postmarketingrapporten geen bewijs voor een verhoogd risico.

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.

4.9 Overdosering

Symptomen

Ervaring bij mensen met een overdosis tapentadol is zeer beperkt. Preklinische gegevens suggereren dat symptomen die vergelijkbaar zijn met die van andere centraal werkende analgetica met mu-opioïde receptoragonistische activiteit te verwachten zijn na intoxicatie met tapentadol. In principe omvatten deze symptomen, verwijzend naar de klinische setting, in het bijzonder mirose braken, cardiovasculaire collaps, bewustzijnsstoornissen tot coma, convulsies en ademhalingsdepressie tot ademstilstand.

Behandeling

De behandeling van overdosering moet gericht zijn op de behandeling van symptomen van mu-opioïde agonisme. Bij een vermoeden van een overdosis tapentadol dient in de eerste plaats aandacht te worden besteed aan het herstel van een open luchtweg en het instellen van geassisteerde of gecontroleerde beademing.

Zuivere opioïdreceptorantagonisten zoals naloxon zijn specifieke antidota tegen ademhalingsdepressie als gevolg van een overdosis opioïden. Ademhalingsdepressie na een overdosis kan langer duren dan de werkingsduur van de opioïdreceptorantagonist. Toediening van een opioïdreceptorantagonist is geen vervanging voor continue controle van de luchtwegen, ademhaling en bloedsomloop na een overdosis opioïden. Als de respons op opioïdreceptorantagonisten suboptimaal of slechts van korte duur is, moet een extra dosis antagonist (bijv. naloxon) worden toegediend zoals voorgeschreven door de fabrikant van het product.

Gastro-intestinale decontaminatie kan worden overwogen om niet-geabsorbeerde werkzame stof te elimineren. Gastro-intestinale decontaminatie met actieve kool of door maagspoeling kan binnen 2 uur na inname worden overwogen. Alvorens gastro-intestinale decontaminatie uit te voeren, moet ervoor worden gezorgd dat de luchtweg is beveiligd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Pijnstillers; opioïden; andere opioïden
ATC-code: N02AX06

Tapentadol is een sterk analgeticum met μ -agonistische opioïden en extra remming van de heropname van noradrenaline. Tapentadol oefent zijn analgetische werking direct uit zonder een farmacologisch actieve metabooliet.

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

Pediatrie populatie

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met tapentadol-tabletten met verlengde afgifte in alle subgroepen van pediatrie patiënten met ernstige chronische pijn (Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

Postmarketinggegevens

Er zijn twee postmarketingonderzoeken uitgevoerd om het praktische gebruik van tapentadol te onderzoeken.

De werkzaamheid van tapentadol-tabletten met verlengde afgifte is geverifieerd in een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde studie met parallelle groepen bij patiënten met lage rugpijn met een neuropathische component (KF5503/58). De vermindering van de gemiddelde pijnintensiteit was vergelijkbaar in de behandelingsgroep met tapentadol en de vergelijkende behandelingsgroep, d.w.z. die een combinatie van tapentadol-tabletten met verlengde afgifte en pregabaline-tabletten met onmiddellijke afgifte ontving.

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 toediening van een enkelvoudige dosis (nuchter) van tapentadol is ongeveer 32% als gevolg van een uitgebreid first-pass-metabolisme. Maximale serumconcentraties van tapentadol worden waargenomen tussen 3 en 6 uur na toediening van tabletten met verlengde afgifte.

Dosisproportionele verhogingen voor de AUC (de meest relevante blootstellingsparameter voor formuleringen met verlengde afgifte) zijn waargenomen na toediening van de tabletten met verlengde afgifte over het therapeutische dosisbereik.

Een onderzoek met meerdere doseringen met tweemaal daagse dosering met 86 mg en 172 mg tapentadol toegediend als tabletten met verlengde afgifte toonde een accumulatieverhouding van ongeveer 1,5 voor de oorspronkelijke werkzame stof, die voornamelijk wordt bepaald door het doseringsinterval en de schijnbare halfwaardetijd van tapentadol.

Voedseleffect

De AUC en C_{max} stegen met respectievelijk 8% en 18% wanneer tabletten met verlengde afgifte werden toegediend na een vetrijk, calorierijk ontbijt. Dit werd als klinisch niet relevant beschouwd omdat het 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 wijd verspreid door het lichaam. Na intraveneuze toediening is het distributievolume (V_z) van tapentadol 540 +/- 98 l. De serumeiwitbinding is laag en bedraagt ongeveer 20%.

Metabolisme

Bij mensen is het metabolisme van tapentadol uitgebreid. Ongeveer 97% van de moederverbinding wordt gemetaboliseerd. De belangrijkste route van het metabolisme van tapentadol is conjugatie met glucuronzuur om glucuroniden te produceren. Na orale toediening wordt ongeveer 70% van de dosis uitgescheiden in de urine als geconjugeerde vorm (55% glucuronide en 15% sulfaat van tapentadol). Uridinedifosfaatglucuronyltransferase (UGT) is het primaire enzym dat betrokken is bij de glucuronidering (voornamelijk de isovormen UGT1A6, UGT1A9 en UGT2B7). In totaal wordt 3% van de werkzame stof als onveranderde werkzame stof in de urine uitgescheiden. Tapentadol wordt bovendien gemetaboliseerd tot N-desmethyl tapentadol (13%) door CYP2C9 en CYP2C19 en tot hydroxy tapentadol (2%) door CYP2D6, die verder worden gemetaboliseerd door conjugatie. Daarom is het metabolisme van de werkzame stof gemedieerd door het cytochroom P450-systeem van minder belang dan fase 2-conjugatie.

Geen van de metabolieten draagt bij aan de analgetische activiteit.

Eliminatie

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

Speciale patiëntengroepen

Oudere patiënten

De gemiddelde blootstelling (AUC) aan tapentadol was vergelijkbaar in een onderzoek met oudere proefpersonen (65-78 jaar) vergeleken met jonge volwassenen (19-43 jaar), met een 16% lagere gemiddelde C_{max} waargenomen in de groep oudere proefpersonen in vergelijking met jonge volwassen proefpersonen.

Nierfunctiestoornis

De AUC en C_{max} van tapentadol waren vergelijkbaar bij proefpersonen met een verschillende mate van nierfunctie (van normaal tot ernstig gestoord). Daarentegen werd een toenemende blootstelling (AUC) aan tapentadol-O-glucuronide waargenomen met toenemende mate van nierfunctiestoornis. Bij proefpersonen met een lichte, matige en ernstige nierfunctiestoornis is de AUC van tapentadol-O-glucuronide respectievelijk 1,5, 2,5 en 5,5 keer hoger dan bij een normale nierfunctie.

Leverfunctiestoornis

Toediening van tapentadol resulteerde in hogere blootstellingen en serumspiegels aan tapentadol bij proefpersonen met een verminderde leverfunctie in vergelijking met proefpersonen met een normale leverfunctie. De verhouding van de farmacokinetische parameters van tapentadol voor de groepen met lichte en matige leverfunctiestoornis in vergelijking met de groep met normale leverfunctie was respectievelijk 1,7 en 4,2 voor de AUC; respectievelijk 1,4 en 2,5 voor C_{max}; en 1,2 en 1,4 voor respectievelijk t_{1/2}. De vormingssnelheid van tapentadol-O-glucuronide was lager bij personen met een verhoogde leverfunctiestoornis.

Farmacokinetische interacties

Tapentadol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door fase 2-glucuronidering en slechts een kleine hoeveelheid wordt gemetaboliseerd door fase 1-oxidatieve routes.

Aangezien glucuronidering een systeem met hoge capaciteit/lage affiniteit is, dat zelfs bij ziekte niet gemakkelijk verzadigd raakt, en aangezien therapeutische concentraties van werkzame stoffen over het algemeen ver onder de concentraties liggen die nodig zijn voor mogelijke remming van glucuronidering, zijn alle klinisch relevante interacties veroorzaakt door fase 2-metabolisme waarschijnlijk niet voorkomen. In een reeks geneesmiddelinteractieonderzoeken met paracetamol, naproxen, acetylsalicylzuur en probenecide werd een mogelijke invloed van deze werkzame stoffen op de glucuronidering van tapentadol onderzocht. De onderzoeken met als probe werkzame stoffen naproxen (500 mg tweemaal daags gedurende 2 dagen) en probenecide (500 mg tweemaal daags gedurende 2 dagen) lieten een toename van de AUC van tapentadol zien met respectievelijk 17% en 57%. Over het algemeen werden in deze onderzoeken geen klinisch relevante effecten op de serumconcentraties van tapentadol waargenomen.

Verder zijn interactieonderzoeken van tapentadol met metoclopramide en omeprazol uitgevoerd om een mogelijke invloed van deze werkzame stoffen op de absorptie van tapentadol te onderzoeken. Deze onderzoeken toonden ook geen klinisch relevante effecten op de serumconcentraties van tapentadol.

In vitro-onderzoeken hebben geen potentieel van tapentadol aangetoond om cytochroom P450-enzymen te remmen of te induceren. Het is dus onwaarschijnlijk dat klinisch relevante interacties die worden gemedieerd door het cytochroom P450-systeem optreden.

De plasma-eiwitbinding van tapentadol is laag (ongeveer 20%). Daarom is de waarschijnlijkheid van farmacokinetische geneesmiddelinteracties door verdringing van de eiwitbindingsplaats laag.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Tapentadol was niet genotoxisch voor bacteriën in de Ames-test. Dubbelzinnige bevindingen werden waargenomen in een *in vitro* chromosomale aberratietest, maar toen de test werd herhaald, waren de resultaten duidelijk negatief. Tapentadol was *in vivo* niet genotoxisch, met gebruikmaking van de twee eindpunten van chromosomale aberratie en ongeplande DNA-synthese, wanneer getest tot de maximaal getolereerde dosis. Langdurige dierstudies hebben geen potentieel carcinogeen risico voor de mens geïdentificeerd.

Tapentadol had geen invloed op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten, maar bij de hoge dosis was de overleving *in utero* verminderd. Het is niet bekend of dit via de man of de vrouw is gemedieerd. Tapentadol vertoonde geen teratogene effecten bij ratten en konijnen na intraveneuze en subcutane blootstelling; vertraagde ontwikkeling en embryotoxiciteit werden echter waargenomen na toediening van doseringen, wat resulteerde in overdreven farmacologie (mu-opioïde-gerelateerde effecten op het centrale zenuwstelsel die verband houden met een dosering boven het therapeutische bereik). Na intraveneuze toediening bij ratten werd een verminderde overleving *in utero* waargenomen. Bij ratten veroorzaakte tapentadol een verhoogde mortaliteit van de F1 pups die direct werden blootgesteld via melk tussen dag 1 en 4 post partum, al bij doseringen die geen maternale toxiciteit veroorzaakten. Er waren geen effecten op neurogedragsparameters.

Uitscheiding in de moedermelk werd onderzocht bij rattenjongen die werden gezoogd door moederdieren waaraan tapentadol was toegediend. Pups werden dosisafhankelijk blootgesteld aan tapentadol en tapentadol-O-glucuronide. Er wordt geconcludeerd dat tapentadol via de melk wordt uitgescheiden.

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 4.4 en 4.5: 16 november 2022.