

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PALEXIA retard 25 mg tabletten met verlengde afgifte  
PALEXIA retard 50 mg tabletten met verlengde afgifte  
PALEXIA retard 100 mg tabletten met verlengde afgifte  
PALEXIA retard 150 mg tabletten met verlengde afgifte  
PALEXIA retard 200 mg tabletten met verlengde afgifte  
PALEXIA retard 250 mg tabletten met verlengde afgifte

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 29,12 mg tapentadol hydrochloride overeenkomend met 25 mg tapentadol.

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 58,24 mg tapentadol hydrochloride overeenkomend met 50 mg tapentadol.

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 116,48 mg tapentadol hydrochloride overeenkomend met 100 mg tapentadol.

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 174,72 mg tapentadol hydrochloride overeenkomend met 150 mg tapentadol.

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 232,96 mg tapentadol hydrochloride overeenkomend met 200 mg tapentadol.

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 291,20 mg tapentadol hydrochloride overeenkomend met 250 mg tapentadol.

Hulpstoffen met bekend effect:

PALEXIA retard 25 mg bevat 1,330 mg lactose.

PALEXIA retard 50 mg bevat 3,026 mg lactose.

PALEXIA retard 100 mg bevat 3,026 mg lactose.

PALEXIA retard 150 mg bevat 3,026 mg lactose.

PALEXIA retard 200 mg bevat 3,026 mg lactose.

PALEXIA retard 250 mg bevat 3,026 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte

[25 mg]: Licht bruin-oranje langwerpige filmomhulde tabletten (5,5 mm x 10 mm) bedrukt met het Grünenthal logo op de ene zijde en "H9" op de andere zijde.

[50 mg]: Witte, langwerpige filmomhulde tabletten (6,5 mm x 15 mm) bedrukt met het Grünenthal logo op de ene zijde en "H1" op de andere zijde.

[100 mg]: Licht gele, langwerpige filmomhulde tabletten (6,5 mm x 15 mm) bedrukt met het Grünenthal logo op de ene zijde en "H2" op de andere zijde.

[150 mg]: Licht roze, langwerpige filmomhulde tabletten (6,5 mm x 15 mm) bedrukt met het Grünenthal logo op de ene zijde en "H3" op de andere zijde.

[200 mg]: Licht oranje, langwerpige filmomhulde tabletten (7 mm x 17 mm) bedrukt met het Grünenthal logo op de ene zijde en "H4" op de andere zijde.

[250 mg]: Rood-bruine, langwerpige filmomhulde tabletten (7 mm x 17 mm) bedrukt met het Grünenthal logo op de ene zijde en "H5" op de andere zijde.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

PALEXIA retard is aangewezen voor de behandeling van:

- ernstige chronische pijn bij volwassenen die enkel voldoende onder controle kan worden gehouden met opioïde pijnstillers.
- 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

#### *Posologie:*

Het toedieningsschema moet voor iedere patiënt worden afgestemd op de ernst van de te behandelen pijn, de eerdere behandeling(en) en de mogelijkheden om de patiënt te controleren. PALEXIA retard moet tweemaal daags ingenomen worden, ongeveer om de 12 uur.

#### **Volwassenen**

##### *Opstarten van de behandeling*

##### *Opstarten van de behandeling bij patiënten die geen opioïdanalgetica innemen:*

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

##### *Opstarten van de behandeling bij patiënten die reeds opioïdanalgetica innemen:*

Bij het overschakelen van opioïden op PALEXIA retard en het bepalen van de aanvangsdosis moet rekening gehouden worden met de aard, de toediening en de gemiddelde dagelijkse dosis van het vorige geneesmiddel. Het is mogelijk dat hogere aanvangsdosissen van PALEXIA retard vereist zijn voor patiënten die al opioïden innemen in vergelijking met patiënten die geen nog opioïden hebben gebruikt voordat ze met de behandeling met PALEXIA retard zijn gestart.

##### *Titratie en onderhoud*

Na het opstarten van de behandeling moet de dosis, onder strikt toezicht van de voorschrijvende arts, op individuele basis getitreerd worden tot adequate analgesie is bereikt en de bijwerkingen tot een minimum beperkt blijven.

De ervaring uit klinische studies leert 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 adequate pijncontrole te bereiken bij de meeste patiënten. Voor individuele dosisaanpassingen mag ook 25 mg tapentadol als tabletten met verlengde afgifte gebruikt worden.

Totale dagelijkse dosissen van PALEXIA retard groter dan 500 mg tapentadol werden nog niet bestudeerd en worden daarom niet aanbevolen.

##### *Stopzetting van de behandeling*

Na plotse stopzetting van de behandeling met tapentadol kunnen ontweningsverschijnselen optreden (zie rubriek 4.8). Wanneer een patiënt niet langer met tapentadol moet worden behandeld, wordt aangeraden om de dosis geleidelijk aan af te bouwen om ontweningsverschijnselen te voorkomen.

##### *Nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.2). PALEXIA retard werd niet bestudeerd in gecontroleerde werkzaamheidsstudies bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en daarom wordt gebruik in deze populatie niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

##### *Leverinsufficiëntie*

Bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.2). PALEXIA retard moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met matige leverinsufficiëntie. Bij deze patiënten moet de behandeling gestart worden met de laagst mogelijke dosissterkte, d.w.z. één tablet met verlengde afgifte van 25mg tapentadol, die slechts om de 24 uur mag worden ingenomen. Bij het begin van de behandeling is een dagelijkse dosis groter dan 50 mg tapentadol als

tablet met verlengde afgifte niet aangeraden. Verdere behandeling moet streven naar het behoud van de analgesie met een aanvaardbare verdraagbaarheid (zie rubrieken 4.4 en 5.2). PALEXIA retard werd niet bestudeerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en daarom wordt gebruik in deze populatie niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

#### *Oudere patiënten (personen van 65 jaar en ouder)*

Over het algemeen is er geen dosisaanpassing vereist bij oudere patiënten. De dosis moet echter met voorzichtigheid worden bepaald zoals aanbevolen, omdat bij oudere patiënten de kans groter is dat de nier- en leverfunctie verminderd zijn (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

#### *Pediatrische populatie*

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 van 6 jaar tot jonger dan 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 PALEXIA retard 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 begintoses PALEXIA retard vereisen voor patiënten die momenteel opioïden gebruiken in vergelijking met patiënten die geen opioïden gebruikten voordat de therapie met PALEXIA retard werd gestart.

#### *Titratie en onderhoud*

Na aanvang van de behandeling moet de dosis individueel worden getitreerd tot een niveau dat voldoende analgesie geeft 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.

#### *Staken van de behandeling*

Na abrupt staken van de behandeling met tapentadol kunnen ontwenningsverschijnselen optreden (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.8). Wanneer een patiënt de behandeling met tapentadol niet langer nodig heeft, is het raadzaam de dosis geleidelijk af te bouwen om ontwenningsverschijnselen te voorkomen.

#### *Nierinsufficiëntie*

PALEXIA retard is niet onderzocht bij kinderen en adolescenten met nierfunctiestoornissen, daarom wordt het gebruik bij deze populatie niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

#### *Leverfunctiestoornis*

PALEXIA retard is niet onderzocht bij kinderen en adolescenten met leverfunctiestoornissen, daarom wordt het gebruik bij deze populatie niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

De veiligheid en werkzaamheid van PALEXIA retard bij kinderen jonger dan 6 jaar werden niet vastgesteld. Daarom wordt PALEXIA retard niet aanbevolen voor gebruik in deze populatie.

#### Wijze van toediening

PALEXIA retard is voor oraal gebruik.

De tablet moet in zijn geheel ingenomen worden en mag niet gekauwd of gebroken worden, om te verzekeren dat het mechanisme van verlengde afgifte behouden wordt. PALEXIA retard moet met genoeg vloeistof ingenomen worden en mag met of zonder voedsel toegediend worden.

De matrix van de tapentadol tabletten wordt mogelijks niet volledig verteerd en kan bijgevolg geëlimineerd 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.

### 4.3 Contra-indicaties

PALEXIA retard 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 bestanddelen met agonistische werking op de mu-opioïdreceptor gecontra-indiceerd zijn, d.w.z. patiënten met significante respiratoire depressie (in ongecontroleerde settings of bij afwezigheid van reanimatie-apparaat), en patiënten met acute of ernstige bronchiale astma of hypercapnie
- bij patiënten met aangetoonde of vermoede paralytische ileus
- bij patiënten met acute intoxicatie met alcohol, hypnotica, centraal werkende analgetica of psychotrope werkzame bestanddelen (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.

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

#### *Risico's gerelateerd aan gelijktijdig gebruik van kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of aanverwante stoffen*

Gelijktijdig gebruik van PALEXIA retard en kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of aanverwante stoffen kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet het gelijktijdig voorschrijven van deze kalmerende geneesmiddelen worden voorbehouden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Indien besloten wordt om PALEXIA retard gelijktijdig met kalmerende geneesmiddelen voor te schrijven, dan moet een verlaging van de dosis van een of beide middelen worden overwogen 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. Het wordt dan ook sterk aanbevolen om patiënten en hun verzorgers te informeren over deze symptomen (zie rubriek 4.5).

#### *Respiratoire depressie*

Bij hoge dosissen of bij mu-opioïdreceptoragonist gevoelige patiënten kan PALEXIA retard dosisgerelateerde respiratoire depressie veroorzaken. Daarom moet PALEXIA retard met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met verminderde ademhalingsfuncties. Alternatieve analgetica zonder agonistische werking op de mu-opioïdreceptor moeten overwogen worden en bij deze patiënten mag PALEXIA retard enkel onder nauwgezet medisch toezicht in de laagst effectieve dosis worden gebruikt. Als respiratoire depressie optreedt, moet deze behandeld worden als mu-opioïdreceptoragonist-geïnduceerde respiratoire depressie (zie rubriek 4.9).

#### *Hoofdlletsel en verhoogde intracraniale druk*

PALEXIA retard mag niet worden gebruikt bij patiënten die mogelijk zeer gevoelig zijn voor intracraniale effecten van koolstofdioxideretentie, zoals personen met aangetoonde verhoogde intracraniale druk, verminderd bewustzijn of coma. Analgetica met agonistische werking op de mu-opioïdreceptor kunnen het klinisch verloop van patiënten met een hoofdlletsel maskeren. PALEXIA retard moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met hoofdlletsels en hersentumoren.

#### *Convulsies*

PALEXIA retard werd niet systematisch geëvalueerd bij patiënten met een convulsieve aandoening, en dergelijke patiënten werden uit klinische studies uitgesloten. Net zoals andere analgetica met agonistische werking op de mu-opioïdreceptor is PALEXIA retard niet aangeraden bij patiënten met een voorgeschiedenis van een convulsieve stoornis of in een toestand waarin de patiënt meer kans loopt op convulsies. Daarnaast kan tapentadol het risico op aanvallen verhogen bij patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die de convulsiedrempel verlagen (zie rubriek 4.5).

#### *Nierinsufficiëntie*

PALEXIA retard werd niet bestudeerd in gecontroleerde werkzaamheidsstudies bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en daarom wordt gebruik in deze populatie niet aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

#### *Leverinsufficiëntie*

Patiënten met lichte en matige leverinsufficiëntie toonden respectievelijk een 2- en 4,5-voudige toename van de systemische blootstelling in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie. PALEXIA retard moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 5.2), vooral bij het begin van de behandeling. PALEXIA retard werd niet bestudeerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en daarom wordt gebruik in deze populatie niet aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

#### *Gebruik bij aandoeningen van de pancreas/galbus*

Werkzame bestanddelen met agonistische werking op de mu-opioïdreceptor kunnen een spasme van de sfincter van Oddi veroorzaken. PALEXIA retard moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een aandoening van de galbus, 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 dosisafhankelijke wijze. Overweeg bij patiënten met CSA om de totale opioïdendosering te verlagen.

#### *Gemengde opioïde agonisten/antagonisten*

Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik van PALEXIA retard met gemengde mu-opioïde agonisten/antagonisten (zoals pentazocine, nalbufine) of partieel mu-opioïde agonisten (zoals buprenorfine). Bij patiënten behandeld met buprenorfine voor opioïde afhankelijkheid, 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, werden hogere doseringsregimes gerapporteerd voor zuivere mu-receptor agonisten en een nauwe monitoring van bijwerkingen zoals ademhalingsdepressie is noodzakelijk in dergelijke gevallen.

PALEXIA retard tabletten met verlengde afgifte bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, totale lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet in te nemen.

#### *Pediatrische populatie*

Voor kinderen gelden dezelfde waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik van PALEXIA retard, met de volgende aanvullende overwegingen:

PALEXIA retard 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.

PALEXIA retard is niet systematisch geëvalueerd bij kinderen en adolescenten met obesitas, daarom moeten pediatrische patiënten met obesitas uitgebreid worden gecontroleerd en mag de aanbevolen maximale dosis niet worden overschreden.

PALEXIA retard 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 PALEXIA retard 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 en alcohol) verhogen het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden door het bijkomende dempende effect op het CZS. Wanneer een gecombineerde behandeling van PALEXIA retard wordt overwogen met een middel dat de ademhaling of het centraal zenuwstelsel onderdrukt, dan moet een verlaging van de dosis van een 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 gelijktijdig gebruik van PALEXIA retard met gemengde mu-opioïde agonisten/antagonisten (zoals pentazocine, nalbufine) of partieel mu-opioïde agonisten (zoals buprenorfine) (zie ook rubriek 4.4).

PALEXIA retard kan convulsies induceren en kan de kans vergroten op het veroorzaken van convulsies door selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's), serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's), tricyclische antidepressiva, antipsychotica en andere middelen die de convulsiedrempel verlagen.

Er zijn meldingen van een serotoninesyndroom geweest in een tijdsrelatie met het therapeutisch gebruik van tapentadol in combinatie met serotinergerische geneesmiddelen zoals de selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRIs), serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) en tricyclische antidepressiva..

De volgende verschijnselen kunnen duiden op een serotoninesyndroom:

- spontane clonus
- induceerbare clonus of oculaire clonus met agitatie of diaforese
- tremor en hyperreflexie
- hypertonie en lichaamstemperatuur > 38°C en induceerbare of oculaire clonus.

De stopzetting van de behandeling met serotinergerische geneesmiddelen leidt in het algemeen tot een snelle verbetering. Eventuele behandelingen zullen afhangen van de aard en de ernst van de symptomen.

De belangrijkste eliminatieweg van tapentadol is conjugatie met glucuronzuur gemedieerd via uridine difosfaat transferase (UGT), voornamelijk de isovormen UGT1A6, UGT1A9 en UGT2B7. Gelijktijdige toediening met sterke remmers van deze iso-enzymen (zoals ketoconazol, fluconazol, meclofenaminezuur) kan leiden tot een verhoogde systemische blootstelling aan tapentadol (zie rubriek 5.2).

Bij patiënten die worden behandeld met tapentadol, is voorzichtigheid geboden bij het starten of stoppen van gelijktijdige toediening van sterke enzyminduceerders (bv. rifampicine, fenobarbital, sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)), omdat dit kan leiden tot respectievelijk een verminderde werkzaamheid of een risico op bijwerkingen.

Behandeling met PALEXIA retard moet vermeden worden bij patiënten die monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) krijgen of in de afgelopen 14 dagen hebben gekregen

wegens potentiële additieve effecten op de synaptische noradrenalineconcentraties, wat kan resulteren in cardiovasculaire bijwerkingen zoals een hypertensieve crisis.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### *Zwangerschap*

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

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

PALEXIA retard mag enkel 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 ontwenningssyndroom (NOWS) ervaren. Het neonataal opioïde ontwenningssyndroom kan levensbedreigend zijn als het niet wordt herkend en behandeld. Een antidotum voor de pasgeborenen moet direct beschikbaar zijn.

##### *Arbeid en bevalling*

Het effect van tapentadol op de arbeid en de bevalling bij de mens is onbekend. PALEXIA retard wordt niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen tijdens en vlak voor de arbeid en de bevalling. Wegens de agonistische werking van tapentadol op de mu-opioïdreceptor moeten pasgeborenen van moeders die tapentadol namen, gecontroleerd worden op respiratoire depressie.

##### *Borstvoeding*

Er is geen informatie over de excretie van tapentadol in de moedermelk bij de mens. Uit een studie met rattenjongen die gezoogd werden door moederdieren die tapentadol hadden gekregen, bleek dat tapentadol in de moedermelk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Daarom kan een risico voor de zuigeling niet worden uitgesloten. PALEXIA retard mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

##### *Vruchtbaarheid*

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

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

PALEXIA retard kan een grote invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen aangezien PALEXIA retard de functies van het centraal zenuwstelsel kan aantasten (zie rubriek 4.8). Dit kan zich vooral voordoen bij aanvang van de behandeling, bij elke dosis aanpassing en bij simultaan gebruik van alcohol of kalmeermiddelen (zie rubriek 4.4). Het is belangrijk om patiënten te laten weten of ze al dan niet mogen rijden of machines bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De bijwerkingen die door de patiënten gerapporteerd werden tijdens placebo gecontroleerde klinische studies met PALEXIA retard waren voornamelijk mild en matig. De meest frequente bijwerkingen hadden betrekking op het maag-darmstelsel en het centraal zenuwstelsel (nausea, duizeligheid, constipatie, hoofdpijn en slaperigheid).

In onderstaand tabel worden de bijwerkingen weergegeven die geïdentificeerd werden tijdens de klinische studies met PALEXIA retard en vanuit post-marketing ervaring. Ze worden per klasse en per frequentie geklasseerd. De frequenties worden gedefinieerd als volgt: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

---

### **BIJWERKINGEN**

---

Systeem/Orgaan- assen	Frequentie				Niet bekend
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>			Hypergevoeligheid voor geneesmiddelen*		
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		Verminderde eetlust	Gewichtsverlies		
<b>Psychische stoornissen</b>		Angst, Depressieve stemming, Slaapproblemen, zenuwachtigheid, Rusteloosheid	Verwarring, Confusie, Agitatie, Perceptiestoornis, Abnormale dromen, Euforie	Geneesmiddelenafhankelijkheid, Abnormale gedachten	Delirium**
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Duizeligheid, Slaperigheid, Hoofdpijn	Aandachtsverlies, tremor, onvrijwillige spiercontracties	Verminderd bewustzijn, Geheugenverlies, Mentale deficiëntie, Syncope, Sedatie, Evenwichtsstoornis, Dysartrie, Hypoaesthesie, Paraesthesie	Convulsies, Presyncope, Abnormale coördinatie	
<b>Oogaandoeningen</b>			Visuele stoornissen		
<b>Hartaandoeningen</b>			Versnelde hartslag, Vertraging van de hartslag, hartkloppingen		
<b>Bloedvataandoeningen</b>		Rood worden	Daling van bloeddruk		
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>		Kortademigheid		Ademhalingsdepressie	
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Nausea, Constipatie	Braken, Diarree, Dyspepsie	Abdominaal ongemak	Verstoorde lediging van de maag	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		Pruritis, Hyperhidrosis, Uitslag	Netelroos		
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>			Moeilijk urineren, Pollakiurie		
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>			Seksuele disfunctie		
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		Asthenie, Vermoeidheid, Gevoel dat lichaamstemperatuur verstoord is, Mucosale droogte, Oedeem	Ontwenningssymptomen, Abnormaal gevoel, Irritabiliteit	Dronken gevoel, Gevoel van ontspanning	
*Post-marketing werden zeldzame gevallen van angio-oedeem, anafylaxie en anafylactische shock gerapporteerd.					
** Postmarketinggevallen van delirium werden waargenomen bij patiënten met aanvullende risicofactoren zoals kanker en gevorderde leeftijd					



Klinische studies met PALEXIA retard waarbij de patiënt gedurende 1 jaar blootgesteld werd, leverden weinig bewijs van ontwenningssymptomen bij abrupte onderbreking van de behandeling. En indien deze symptomen zich voordeden werden ze over het algemeen geclassificeerd als mild. Artsen moeten hoe dan ook aandachtig blijven voor ontwenningssymptomen (zie rubriek 4.2) en de patiënten adequaat behandelen mochten deze symptomen zich voordoen.

Het risico op zelfmoordgedachten en het plegen van zelfmoord is groter bij patiënten die lijden aan chronische pijn. Bovendien werden stoffen met een belangrijke invloed op het monoaminergisch systeem geassocieerd met een verhoogd risico op zelfmoord bij patiënten die lijden aan depressie, vooral bij aanvang van de behandeling. Voor tapentadol, toonde data uit klinische studies en post-marketing rapporten geen verhoogd risico aan.

#### 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.

Voor België: via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)  
e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be).

Voor Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou  
Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé  
Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

#### ***Pediatrische populatie***

Frequentie, type en ernst van bijwerkingen bij kinderen en adolescenten behandeld met PALEXIA retard zullen naar verwachting hetzelfde zijn als bij volwassenen behandeld met PALEXIA retard. Er zijn geen nieuwe veiligheidsproblemen geïdentificeerd uit voltooid pediatrisch onderzoek voor een van de onderzochte leeftijdsgroepen. Er zijn beperkte klinische onderzoeksgegevens beschikbaar over ontwenningssverschijnselen bij kinderen die de PR-formulering van tapentadol gebruiken.

## **4.9 Overdosering**

### ***Symptomen***

De ervaring bij de mens met overdosering met tapentadol is zeer beperkt. Preklinische gegevens wijzen erop dat in geval van intoxicatie met tapentadol symptomen verwacht mogen worden die vergelijkbaar zijn met deze van andere centraal werkende analgetica met agonistische werking op de mu-opioïdreceptor. Algemeen genomen zijn deze symptomen, verwijzend naar de klinische setting, met name miosis, braken, cardiovasculaire collaps, bewustzijnsstoornissen gaande tot coma, convulsies en respiratoire depressie gaande tot ademhalingsstilstand.

### ***Behandeling***

De behandeling van overdosering moet gericht zijn op het behandelen van de symptomen van het mu-opioïdagonisme. Wanneer overdosering met tapentadol wordt vermoed, moet men bijzondere aandacht besteden aan het vrijmaken van de luchtweg en het starten van geassisteerde of gecontroleerde ventilatie.

Zuivere opioïdreceptorantagonisten zoals naloxon zijn specifieke antidota voor respiratoire depressie die het gevolg is van overdosering met opioïden. Respiratoire depressie na een overdosering kan langer duren dan de werkingsduur van de opioïdreceptorantagonist. Toediening van een opioïdreceptorantagonist is geen vervanging van de continue bewaking van de luchtwegen, de ademhaling en de circulatie na een overdosering met opioïden. Als de respons op opioïdreceptorantagonisten suboptimaal is of maar kort aanhoudt, moet een bijkomende dosis antagonist (bv. naloxon) toegediend worden volgens de instructies van de fabrikant van het product. Gastro-intestinale decontaminatie kan overwogen worden om het niet-geabsorbeerd werkzaam bestanddeel te elimineren. Binnen 2 uur na inname kan gastro-intestinale decontaminatie met geactiveerde kool of door maagspoeling overwogen worden. Voordat gastro-intestinale decontaminatie wordt geprobeerd, moeten maatregelen genomen worden om de luchtweg open te houden.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Analgetica; opioïden; overige opioïden  
ATC-code: N02AX06

Tapentadol is een sterk analgeticum met een agonistische werking op de  $\mu$ -opioïdreceptor en een bijkomend remmend effect op de heropname van noradrenaline. Tapentadol oefent zijn analgetische effecten rechtstreeks uit zonder farmacologisch actieve metabooliet.

Tapentadol bleek werkzaam te zijn in preklinische modellen van nociceptieve, neuropathische, viscerale en inflammatoire pijn; de werkzaamheid werd gecontroleerd in klinische studies met tapentadol tabletten met verlengde afgifte bij niet-maligne nociceptieve en neuropathische chronische pijncondities evenals bij chronische tumor-gerelateerde pijn. De studies over pijn door osteoartritis en chronische lage rugpijn toonden dat de analgetische werking van tapentadol vergelijkbaar was met deze van een sterk opioïd dat als comparator werd gebruikt. In de studie over pijnlijke diabetische perifere neuropathie onderscheidde tapentadol zich van placebo dat als comparator werd gebruikt.

Effecten op het cardiovasculaire systeem: In een grondig QT-onderzoek bij mensen werd geen effect van herhaalde toediening van therapeutische en suprathérapeutische dosissen van 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 de 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-inferioriteitsonderzoek (KF5503/66) uitgevoerd bij 69 kinderen in de leeftijd van 6 tot minder dan 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 vergelijkingsmiddel 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.

#### *Post-marketing data*

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 gelijkaardig aan deze in de comparator groep, waarbij een combinatie van tapentadol tabletten met verlengde afgifte samen met pregabaline onmiddellijke vrijlating tabletten 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 tabletten geassocieerd met significante reducties in gemiddelde pijnintensiteit.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### *Absorptie*

De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid na eenmalige toediening (nuchter) is ongeveer 32% wegens een uitgebreid first-pass metabolisme. Gewoonlijk worden de maximale

serumconcentraties van tapentadol ongeveer tussen 3 en 6 uur na toediening van tabletten met verlengde afgifte bereikt. Na toediening van tabletten met verlengde afgifte binnen het orale therapeutische dosisbereik werd een dosisproportionele toename van de AUC waargenomen. Een studie met herhaalde toediening bestaande uit dosissen gaande van 86 tot 172 mg tapentadol tweemaal daags, toegediend als tabletten met verlengde afgifte, toonde een accumulatieverhouding tussen 1,5 voor het moederproduct, welke voornamelijk bepaald wordt door het toedieningsinterval en de schijnbare halfwaardetijd van tapentadol. Steady state serum concentraties 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 het binnen de normale interindividuele variabiliteit van de farmacokinetische parameters van tapentadol valt. PALEXIA retard mag met of zonder voedsel worden ingenomen.

#### *Distributie*

Tapentadol wordt in sterke mate over het lichaam verdeeld. Na intraveneuze toediening bedraagt het distributievolume ( $V_z$ ) voor tapentadol 540 +/- 98 l. De binding aan serumeiwitten is laag en bedraagt ongeveer 20%.

#### *Biotransformatie*

Bij de mens wordt tapentadol extensief gemetaboliseerd. Ongeveer 97% van de moederverbinding wordt gemetaboliseerd. De belangrijkste route in 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). Uridine difosfaat glucuronyltransferase (UGT) is het belangrijkste enzym dat bij de glucuronidatie betrokken is (voornamelijk de isovormen UGT1A6, UGT1A9 en UGT2B7). In totaal wordt 3% van het werkzame bestanddeel in ongewijzigde vorm uitgescheiden via de urine. Tapentadol wordt bovendien gemetaboliseerd tot N-desmethyltapentadol (13%) door CYP2C9 en CYP2C19 en tot hydroxytapentadol (2%) door CYP2D6, die verder gemetaboliseerd worden door conjugatie. Daarom is het metabolisme van het werkzaam bestanddeel dat door het cytochroom P450 systeem wordt gemedieerd, minder belangrijk dan de glucuronidatie. Geen enkele metaboliet draagt bij tot 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. Na orale toediening bedraagt de terminale halfwaardetijd gemiddeld 5-6 uur.

#### *Speciale populaties*

##### *Ouderen*

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

##### *Nierinsufficiëntie*

Bij proefpersonen met een verschillende mate van nierfunctie (van normaal tot ernstig verminderd) waren de AUC en de  $C_{max}$  van tapentadol vergelijkbaar. Er werd daarentegen 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 leverinsufficiëntie resulteerde toediening van tapentadol in een hogere blootstelling aan en een hoger serumgehalte van tapentadol dan bij proefpersonen met een normale leverfunctie. De verhouding van de farmacokinetische parameters van tapentadol voor de groepen met lichte en matige leverinsufficiëntie ten opzichte van 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 leverfunctiestoornis ernstiger was.

### *Farmacokinetische interacties*

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

Aangezien glucuronidatie een systeem met hoge capaciteit en lage affiniteit is dat zelfs in geval van ziekte niet gemakkelijk verzadigd is en aangezien de therapeutische concentraties van de werkzame bestanddelen gewoonlijk heel wat lager zijn dan de concentraties die nodig zijn voor potentiële remming van de glucuronidatie, is het onwaarschijnlijk dat klinisch relevante interacties optreden die veroorzaakt worden door glucuronidatie. In een reeks geneesmiddeleninteractiestudies met paracetamol, naproxen, acetylsalicylzuur en probenecide werd de mogelijke invloed van deze werkzame bestanddelen op de glucuronidatie van tapentadol bestudeerd. 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%. Algemeen genomen werden in deze studies geen klinisch relevante effecten op de serumconcentraties van tapentadol waargenomen.

Daarenboven werden interactiestudies van tapentadol met metoclopramide en omeprazol uitgevoerd om de mogelijke invloed van deze werkzame bestanddelen op de absorptie van tapentadol te bestuderen. Deze studies toonden ook geen klinisch relevante effecten op de serumconcentraties van tapentadol.

*In vitro* studies duiden niet op een potentieel van tapentadol om de cytochroom P450 enzymen te remmen of te induceren. Bijgevolg is het onwaarschijnlijk dat klinisch relevante interacties optreden die gemedieerd worden door het cytochroom P450 systeem.

De binding van tapentadol aan plasma-eiwitten is laag (ongeveer 20%). Daarom is de kans op farmacokinetische geneesmiddeleninteracties door verdringing uit de bindingsplaats van de eiwitten laag.

### *Pediatrische populatie*

#### *Absorptie*

Bij gebruik van gewichtsgecorrigeerde dosering lagen de gemiddelde serumconcentraties van tapentadol die werden waargenomen bij de pediatrische populatie 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 PALEXIA retard 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. PALEXIA retard 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 jaar tot jonger dan 12 jaar, en 795 L ( $\pm$  220 L) voor kinderen van 12 jaar tot jonger dan 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 jaar tot jonger dan 12 jaar, en 180 L/u ( $\pm$  45 L/u) voor kinderen van 12 jaar tot jonger dan 18 jaar.

#### *Speciale populaties*

Nier- en leverfunctiestoornissen

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

### *Farmacokinetische interacties*

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. In een *in vitro* chromosomale aberratietest werden twijfelachtige bevindingen gedaan, maar wanneer de test herhaald werd, 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 heeft geen invloed op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten, maar bij de hoge dosis was de *in utero* overleving verminderd. Het is niet bekend of dit gemedieerd werd via het mannetje of het vrouwtje. Tapentadol had geen teratogene effecten bij ratten en konijnen na intraveneuze en subcutane blootstelling. Ontwikkelingsachterstand en embryotoxiciteit werden echter waargenomen na toediening van dosissen die resulteerden in krachtige farmacologische effecten (mu-opioïde gerelateerde CZS effecten gerelateerd aan dosering boven de therapeutische range). Na intraveneuze toediening bij ratten was de *in utero* overleving verminderd. Bij ratten veroorzaakte tapentadol in dosissen die geen maternale toxiciteit veroorzaakten, een verhoogde mortaliteit van de F<sub>1</sub> nakomelingen die al tussen dag 1 en dag 4 *post partum* rechtstreeks via de moedermelk werden blootgesteld. Er werden geen effecten op de parameters voor neurologisch gedrag gezien. De excretie in de moedermelk werd onderzocht bij rattenjongen die gezoogd werden door moederdieren die tapentadol hadden gekregen. De jongen werden op dosisafhankelijke wijze blootgesteld aan tapentadol en tapentadol O-glucuronide. Er werd geconcludeerd dat tapentadol in de 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  $\geq 25$  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**

[25 mg]:

Tabletkern:

Hypromellose

microkristallijne cellulose

watervrij colloïdaal silica

magnesium stearaat.

Filmomhulling:

Hypromellose

lactose monohydraat

talk

macrogol

titaan dioxide (E171)

geel ijzeroxide (E172)

rood ijzeroxide (E172)

[50 mg]:

Tabletkern:  
Hypromellose  
microkristallijne cellulose  
watervrij colloïdaal silica  
magnesium stearaat.

Filmomhulling:  
Hypromellose  
lactose monohydraat  
talk  
macrogol  
propyleenglycol  
titaan dioxide (E171)

[100 mg]:  
Tabletkern:  
Hypromellose  
microkristallijne cellulose  
watervrij colloïdaal silica  
magnesium stearaat.

Filmomhulling:  
Hypromellose  
lactose monohydraat  
talk  
macrogol  
propyleenglycol  
titaan dioxide (E171)  
geel ijzeroxide (E172)

[150 mg]:  
Tabletkern:  
Hypromellose  
microkristallijne cellulose  
watervrij colloïdaal silica  
magnesium stearaat.

Filmomhulling:  
Hypromellose  
lactose monohydraat  
talk  
macrogol  
propyleenglycol  
titaan dioxide (E171)  
geel ijzeroxide (E172)  
rood ijzeroxide (E172).

[200 mg]:  
Tabletkern:  
Hypromellose  
microkristallijne cellulose  
watervrij colloïdaal silica  
magnesium stearaat.

Filmomhulling:  
Hypromellose  
lactose monohydraat  
talk  
macrogol  
propyleenglycol  
titaan dioxide (E171)

geel ijzeroxide (E172)  
rood ijzeroxide (E172).

[250 mg]:

Tabletkern:  
Hypromellose  
microkristallijne cellulose  
watervrij colloïdaal silica  
magnesium stearaat.

Filmomhulling:

Hypromellose  
lactose monohydraat  
talk  
macrogol  
propyleenglycol  
titaan dioxide (E171)  
geel ijzeroxide (E172)  
rood ijzeroxide (E172).  
zwart ijzeroxide (E172).

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

## 6.3 Houdbaarheid

[25 mg]:  
2 jaar

[50mg, 100mg, 150mg, 200mg, 250 mg]:  
3 jaar

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

[25 mg]:

PVC/PVDC-aluminium blisterverpakkingen.

Dozen met 7, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 tabletten met verlengde afgifte.

PVC/PVDC-aluminium geperforeerde unit-dose blisterverpakkingen

Dozen met 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 100x1 tabletten met verlengde afgifte.

[50mg, 100mg, 150mg, 200mg, 250 mg]:

PVC/PVDC aluminium/papier-PET blisterverpakkingen.

Dozen met 7, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 tabletten met verlengde afgifte.

PVC/PVDC aluminium/papier/PET geperforeerde unit-dose blisterverpakkingen

Dozen met 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 100x1 tabletten met verlengde afgifte.

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

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

SA Grünenthal NV  
Lenneke Marelaan 8  
1932 St. Stevens-Woluwe  
België

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

25 mg: BE425241  
50 mg: BE382837  
100 mg: BE382846  
150 mg: BE382855  
200 mg: BE382864  
250 mg: BE382873

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

*Datum van eerste verlening van de vergunning:*

50mg – 250mg: 04 januari 2011

25mg: 03 augustus 2012

Datum van de hernieuwing van de vergunning:

30 juni 2015

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van goedkeuring : 03/2024